

MODIFICACIONES DE CRISTALES DE ODEXIBAT

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

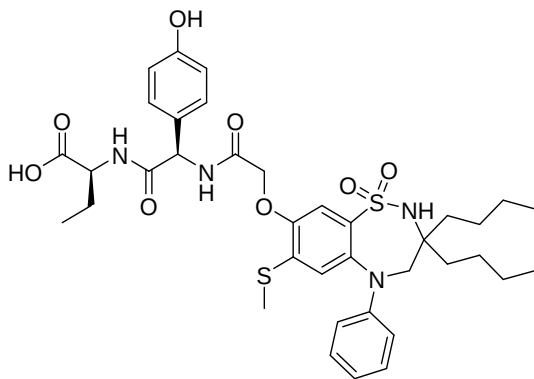
Esta solicitud reivindica la solicitud sueca No. 1850761-6, presentada el 20 de junio de 2018, y de la solicitud sueca No. 1850762-4, presentada el 20 de junio de 2018, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a modificaciones de cristales de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (odevixibat); más específicamente las modificaciones de cristales 1 y 2 de odevixibat. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat, a una composición farmacéutica que comprende la modificación de cristal 1 y al uso de esta modificación cristalina en el tratamiento de diversas afecciones como se describe en este documento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina (odevixibat; también conocido como A4250) se describe en WO 03/022286. La estructura de odevixibat se muestra a continuación.



Como inhibidor del mecanismo del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT), odevixibat inhibe la reabsorción natural de ácidos biliares desde el íleon hacia la circulación portal hepática. Los ácidos biliares que no se reabsorben del íleon se excretan en las heces. La eliminación total de ácidos biliares de la circulación enterohepática conduce a una disminución del nivel de ácidos biliares en suero e hígado. El odevixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es por lo tanto útil en el tratamiento o prevención de enfermedades tales como dislipidemia, estreñimiento, diabetes y enfermedades hepáticas, y especialmente enfermedades hepáticas que están asociadas con niveles elevados de ácidos biliares.

De acuerdo con la sección experimental de WO 03/022286, la última etapa en la preparación de odevixibat implica la hidrólisis de un éster terc-butílico en condiciones ácidas. El

compuesto crudo se obtuvo por evaporación del disolvente a presión reducida seguido de purificación del residuo por HPLC preparativa (Ejemplo 29). No se identificó material cristalino.

Los materiales amorfos pueden contener altos niveles de disolventes residuales, lo cual es altamente indeseable para materiales que deberían usarse como productos farmacéuticos.

5 Además, debido a su menor estabilidad química y física, en comparación con el material cristalino, los materiales amorfos pueden mostrar una descomposición más rápida y pueden formar espontáneamente cristales con un grado variable de cristalinidad. Esto puede resultar en tasas de solubilidad irreproducibles y dificultades para almacenar y manipular el material. En las preparaciones farmacéuticas, el ingrediente farmacéutico activo (API) se usa por esa razón
10 preferiblemente en un estado altamente cristalino. Por lo tanto, existe la necesidad de modificaciones de cristales de odevixibat que tengan propiedades mejoradas con respecto a la estabilidad, manipulación a granel y solubilidad. En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar una modificación de cristal estable de odevixibat que no contenga altos niveles de disolventes residuales, que tenga una estabilidad química mejorada y se pueda
15 obtener en altos niveles de cristalinidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona modificaciones de cristales de odevixibat. En un primer aspecto, la modificación de cristal es un hidrato cristalino de odevixibat. Este hidrato cristalino es un hidrato de canal, que puede contener hasta 2 moles de agua asociada con el cristal por mol de
20 odevixibat. La cantidad de agua calculada en este documento excluye el agua adsorbida a la superficie del cristal. En una modalidad, el hidrato cristalino es un sesquihidrato, es decir, contiene aproximadamente 1.5 moles de agua asociada con el cristal por mol de odevixibat. En otro aspecto, que puede estar relacionado con el primer aspecto, la invención proporciona la modificación de cristal 1 de odevixibat. La modificación de cristal 1 es un hidrato cristalino
25 estable que al 30% de humedad relativa (HR) contiene aproximadamente 1.5 moles de agua por mol de odevixibat.

En otro aspecto, la invención proporciona un dihidrato-disolvato de odevixibat. Este solvato mixto puede existir como diferentes solvatos isoestructurales y puede comprender metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF o DMSO como disolvente
30 orgánico. Cuando el solvato mixto se seca, pierde sus moléculas de solvato y se transforma en la modificación cristalina 1 de odevixibat. En otro aspecto, que puede estar relacionado con este aspecto, la invención proporciona las modificaciones de cristales 2A, 2B y 2C de odevixibat, denominadas en el presente documento colectivamente como modificación de cristal 2 de odevixibat. Al secarse, la modificación de cristal 2 pierde sus moléculas de disolvente orgánico
35 y genera la modificación de cristal 1 de odevixibat.

La invención proporciona además el uso de la modificación de cristal 1 de odevixibat en

el tratamiento de una condición descrita en este documento, una composición farmacéutica que comprende la modificación de cristal 1 de odevixibat, así como un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación 1 de cristal seco.

La Figura 2 muestra el difractograma de rayos X en polvo de una muestra sobrehidratada de modificación de cristal 1.

La Figura 3 muestra el secado de la modificación de cristal 1, con el difractograma de rayos X en polvo de una muestra sobrehidratada de la modificación de cristal 1 en la parte inferior y de una muestra seca en la parte superior (rango 2θ 5 - 13 °).

La Figura 4 muestra el secado de la modificación de cristal 1, con el difractograma de rayos X en polvo de una muestra sobrehidratada de la modificación de cristal 1 en la parte inferior y de una muestra seca en la parte superior (rango 2θ 18 - 25 °).

La Figura 5 muestra la transformación de la modificación de cristal 2 (fondo), obtenida a partir de una mezcla de etanol (60-80% v/v) y agua (20-40% v/v), a la modificación de cristal 1 (superior) mediante modificación de cristal 12 (medio).

La Figura 6 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2A, obtenido a partir de una mezcla de etanol y agua (70:30% v/v).

La Figura 7 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2A, obtenido a partir de una mezcla de acetona y agua (50:50% v/v).

La Figura 8 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2A, obtenido a partir de una mezcla de 2'propanol y agua (50:50% v/v).

La Figura 9 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2A, obtenido a partir de una mezcla de 1,4-dioxano y agua (50:50% v/v).

La Figura 10 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2B, obtenido a partir de metanol. El agua necesaria para la cristalización de la forma 2 se obtuvo del aire, como resultado de la higroscopicidad del metanol.

La Figura 11 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2B, obtenido a partir de una mezcla de acetonitrilo y agua (40:60% v/v).

La Figura 12 muestra el difractograma de rayos X en polvo de la modificación de cristal 2C, obtenido a partir de una mezcla de DMSO y agua (50:50% v/v).

La Figura 13 muestra la gráfica de cambio de masa del análisis termogravimétrico (TGA) para la modificación del cristal 1.

La Figura 14 muestra la gráfica de cambio de masa del análisis termogravimétrico (TGA) para la modificación del cristal 2 producida por la exposición de la modificación del cristal 1 a la fase de vapor de una mezcla de etanol y agua.

La Figura 15 muestra el gráfico de cambio de masa de absorción dinámica de vapor (DVS) para la modificación del cristal 1.

La Figura 16 muestra el rastro de DSC de una muestra de odevixibat con aproximadamente 50% de fracción cristalina (después de precalentar y enfriar).

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención descrita en este documento se refiere a modificaciones de cristales que se descubrieron en estudios extensos sobre odevixibat. Se ha observado que odevixibat puede cristalizar a partir de una variedad de disolventes orgánicos (o mezclas de disolventes) incorporando moléculas de solvato en su estructura, formando así varios solvatos o solvatos mixtos. Aunque la mayoría de estos solvatos (mezclados) son inestables en el aire y se vuelven amorfos al secarse, sorprendentemente se ha descubierto que ciertos solvatos mixtos de odevixibat podrían secarse y transformarse en una forma cristalina estable de odevixibat. Es notable que esta forma estable, en lo sucesivo denominada modificación de cristal 1 de odevixibat, puede formarse a partir de diferentes solvatos mixtos de odevixibat.

15

Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 de odevixibat. Esta modificación de cristal estable se puede obtener a partir de una suspensión de odevixibat en una mezcla de agua y un disolvente orgánico como el etanol. Bajo estas condiciones, un solvato mixto que contiene aproximadamente dos moles de agua y aproximadamente uno a aproximadamente tres, tal como aproximadamente dos a aproximadamente tres moles de etanol por mol de odevixibat (por ejemplo, un dihidrato-dietanolato o un dihidrato-trietanolato) es inicialmente formado. En algunas modalidades, este solvato mixto se denomina modificación de cristal 2. Cuando el solvato mixto se seca, pierde sus moléculas de disolvente orgánico y se convierte en una modificación de cristal 1. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que las moléculas de disolvente se pueden eliminar sin disolución y recristalización de los cristales.

La modificación de cristal 1 contiene volúmenes vacíos que son capaces de contener hasta aproximadamente 2 moles de agua asociados con el cristal por mol de odevixibat, dependiendo de la humedad relativa. Por tanto, esta forma es formalmente un canal de hidratación. Sin embargo, a aproximadamente 30% de humedad relativa, la modificación de cristal 1 contiene una cantidad sustancialmente estequiométrica de aproximadamente 1.5 moles de agua por mol de compuesto orgánico y, por tanto, es un sesquihidrato. La cantidad sustancialmente estequiométrica de agua se considera ventajosa, ya que el contenido de agua de los cristales permanece sustancialmente constante incluso con cambios de humedad dentro del intervalo de humedad relativa normal de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% de HR. De hecho, a humedades normales, tales como entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 70% de HR, la modificación de cristal 1 exhibe una higroscopicidad

35

relativamente baja.

En una modalidad, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 de odevixibat que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con al menos picos específicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y/o 12.1 ± 0.2 .

5 En una modalidad específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 que 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 ± 0.2 , 4.6 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y 10.7 ± 0.2 .

10 En una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 4.6 ± 0.2 , 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 y 12.1 ± 0.2 .

En una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos característicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 4.1 ± 0.2 , 4.6 ± 0.2 , 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 10.7 ± 0.2 y
15 12.1 ± 0.2 , y una o más de 8.1 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.3 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , 29.8 ± 0.2 y 30.6 ± 0.2 .

En una modalidad aún más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos
20 característicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 4.1 ± 0.2 , 4.6 ± 0.2 , 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 8.1 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 10.7 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 13.4 ± 0.2 , 13.8 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.3 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.4 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.5 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 24.3 ± 0.2 , 29.8 ± 0.2 y 30.6 ± 0.2 .

En una modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 que
25 tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

Mientras que la modificación de cristal 1 es un sesquihidrato que contiene aproximadamente un 3.5% (p/p) de agua a aproximadamente un 30% de humedad relativa (basado en el peso total del cristal), se ha observado que el cristal puede absorber un 1.5%
30 adicional (p/p) agua cuando la humedad aumenta hasta un 95% de HR. La sorción y desorción de esta agua adicional es completamente reversible (ver, por ejemplo, Ejemplo 10). El agua adicional puede adsorberse en la superficie o puede llenar más los canales de la estructura. En algunas modalidades, el término "sobrehidratado" se refiere a la modificación de cristal 1 que contiene de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 4 moles de agua por mol de odevixibat,
35 tal como de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3.5, o tal como de aproximadamente 1.5 a 3, o tal como de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5, o tal como de

aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 moles de agua por mol de odevixibat. En algunas modalidades, el término "sobrehidratado" se refiere a la modificación de cristal 1 que contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 moles de agua por mol de odevixibat, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.5, o tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 3, o tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5 moles de agua por mol de odevixibat.

Se ha observado que el patrón de XRPD de la modificación de cristal 1 sobrehidratado cambia ligeramente cuando se seca, por ejemplo, a 50 °C en vacío. Un pequeño cambio de picos se ve más claramente en los intervalos 2θ 5 - 13 ° y 18 - 25 °, como se muestra en las Figuras 3 y 4, respectivamente. La exposición de la modificación seca a una humedad relativa elevada, como hasta un 95% de HR, hace que vuelva a aparecer el patrón XRPD de la modificación sobrehidratada. Los cambios de picos son el resultado de los cambios de volumen de la celda unitaria, que ocurren cuando las moléculas de agua entran y salen de la estructura de cristal.

Por lo tanto, en otra modalidad, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con al menos picos específicos en las posiciones ° 2θ 5.7 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y/o 12.0 ± 0.2 .

En ciertas modalidades, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones ° 2θ 5.7 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y 12.0 ± 0.2 y uno o más de los picos característicos: 4.0 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 y 10.8 ± 0.2 .

En una modalidad más particular, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones ° 2θ 4.0 ± 0.2 , 5.7 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 y 12.1 ± 0.2 .

En una modalidad adicional, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos característicos en las posiciones ° 2θ 4.0 ± 0.2 , 5.7 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 y 12.1 ± 0.2 , y una o más de 4.7 ± 0.2 , 8.0 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 13.3 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 28.3 ± 0.2 y 30.9 ± 0.2 .

En una modalidad más, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos característicos en las posiciones ° 2θ 4.0 ± 0.2 , 4.7 ± 0.2 , 5.7 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 8.0 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 , 12.1 ± 0.2 , 13.3 ± 0.2 , 14.1 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16.5 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.7

± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.1 ± 0.2 , 20.8 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 26.5 ± 0.2 , 28.3 ± 0.2 y 30.9 ± 0.2 .

En otra modalidad más, la invención se refiere a la modificación de cristal sobrehidratado 1 de odevixibat que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

En algunas de las modalidades, la cristalinidad de la modificación de cristal 1 es superior a aproximadamente el 99%. La cristalinidad puede medirse mediante métodos de calorimetría diferencial de barrido (DSC), por ejemplo, como se describe en la sección experimental.

La modificación de cristal 1 tiene varias ventajas sobre el odevixibat amorfo. La higroscopicidad relativamente baja de la modificación de cristal 1 a humedades normales, como 30-70% de HR, facilita la manipulación y el almacenamiento de odevixibat. Además, la modificación de cristal 1 no contiene altos niveles de disolventes residuales. Por el contrario, se ha observado que los lotes de odevixibat amorfo crudo pueden contener disolventes residuales (como ácido fórmico) a niveles que superan con creces los límites reglamentarios. Los experimentos de estabilidad han demostrado además que la modificación de cristal 1 de odevixibat muestra una mayor estabilidad química que el odevixibat amorfo.

La modificación de cristal 1 puede poseer una o más ventajas adicionales, tales como una mayor estabilidad física y termodinámica que el odevixibat amorfo; una solubilidad más reproducible que el odevixibat amorfo; o una capacidad mejorada para procesar en una formulación. Estas propiedades son muy relevantes para las formulaciones farmacéuticas de odevixibat.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a la modificación de cristal 2 de odevixibat. Se ha descubierto que la modificación de cristal 2 puede obtenerse no solo de una mezcla de etanol y agua, como se describió anteriormente, sino también de metanol y algunas otras mezclas de disolvente y agua, incluidas mezclas de metanol y agua, 2-propanol y agua, acetona y agua, acetonitrilo y agua, 1,4-dioxano y agua, DMF y agua y DMSO y agua. La modificación de cristal 2 es un solvato mixto, que contiene aproximadamente dos moles de agua y aproximadamente uno a aproximadamente tres moles de disolvente orgánico por mol de odevixibat. En algunas modalidades, el solvato mixto incluye aproximadamente 1.7 a aproximadamente 2.3, aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2.2, aproximadamente 1.9 a aproximadamente 2.1 o aproximadamente 1.95 a aproximadamente 2.05 moles de agua asociados con cada mol de odevixibat en un cristal (excluyendo cualquier agua que pueda adsorberse a la superficie del cristal).

Curiosamente, los patrones de XRPD para las modificaciones de cristales obtenidas de estas diferentes mezclas son esencialmente los mismos (ver Figuras 6-12). Por lo tanto, se cree que la modificación de cristal 2 puede existir como diferentes solvatos isoestructurales (también

conocidos como solvatos isomórficos). En estos solvatos isoestructurales, la modificación de cristal 2 acomoda diferentes disolventes (como una mezcla con agua). La presencia de diferentes disolventes provoca pequeños cambios de volumen en la celda unitaria, pero no da como resultado ninguna distorsión significativa de la estructura de cristal de la modificación de cristal 2. Sin embargo, los patrones de XRPD para los solvatos isoestructurales pueden ser ligeramente diferentes. Tres formas similares, aunque ligeramente diferentes, de modificación de cristal 2 se denominan en el presente documento modificaciones de cristal 2A, 2B y 2C, y colectivamente como "modificación de cristal 2". De manera significativa, se ha encontrado que tras el secado, las modificaciones de cristal 2A, 2B y 2C pueden formar la modificación de cristal 1, independientemente de la mezcla de disolventes a partir de la cual se cristalizó la modificación de cristal 2.

En una primera modalidad, el solvato mixto cristalino es la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, acetona y agua, 1,4-dioxano y agua, DMF y agua o 2-propanol y agua, que tiene una difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con al menos picos específicos en las posiciones $^{\circ} 2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 y / o 11.8 ± 0.2 .

En una modalidad específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, acetona y agua, 1,4-dioxano y agua, DMF y agua o 2-propanol y agua, 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 y 11.8 ± 0.2 y uno o más de los picos característicos: 6.4 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 y 9.5 ± 0.2 .

En una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, acetona y agua, 1,4-dioxano y agua, DMF y agua o 2-propanol y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido 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 .

En aún una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos característicos en $^{\circ} 2\theta$ 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 , y uno o más de 5.9 ± 0.2 , 8.8 ± 0.2 , 9.8 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 26.9 ± 0.2 , 29.8 ± 0.2 , 30.4 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 y 31.6 ± 0.2 .

En aún una modalidad incluso más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida de una mezcla de etanol y agua, que tiene un patrón XRPD,

obtenido con radiación CuK α 1, con picos característicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 5.0 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 5.9 ± 0.2 , 6.4 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 , 8.8 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 9.8 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 11.2 ± 0.2 , 11.4 ± 0.2 , 11.8 ± 0.2 , 12.7 ± 0.2 , 13.9 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.6 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 26.9 ± 0.2 , 29.8 ± 0.2 , 30.4 ± 0.2 , 30.8 ± 0.2 y 31.6 ± 0.2 .

En una modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

En otra modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de acetona y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

En aún otra modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de 2-propanol y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

En aún modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2A, obtenida a partir de una mezcla de 1,4-dioxano y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenida con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

En una segunda modalidad, el solvato mixto cristalino es la modificación de cristal 2B, obtenida a partir de una mezcla de etanol y agua, acetona y agua, 1,4-dioxano y agua, DMF y agua o 2-propanol y agua, que tiene una difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos específicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 y / o 11.6 ± 0.2 .

En una modalidad específica, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, obtenida a partir de metanol o de una mezcla de metanol y agua o acetonitrilo y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos específicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 y 11.6 ± 0.2 y uno o más de los picos característicos: 6.2 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

En una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, obtenida a partir de metanol o de una mezcla de metanol y agua o acetonitrilo y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos específicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

En una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, obtenido con radiación CuK α 1, obtenido con radiación CuK α 1, con picos característicos en las posiciones $^{\circ}2\theta$ 4.8 ± 0.2 , 5.1 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 11.6 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 , y una o más de 5.8 ± 0.2 , 8.7 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 10.7 ± 0.2 , 11.5 ± 0.2 ,

13.4 $\pm$ 0.2, 13.5 $\pm$ 0.2, 14.4 $\pm$ 0.2, 14.5 $\pm$ 0.2, 15.2 $\pm$ 0.2, 16.5 $\pm$ 0.2, 16.8 $\pm$ 0.2, 19.4 $\pm$ 0.2, 20.6 $\pm$ 0.2, 21.2 $\pm$ 0.2, 21.5 $\pm$ 0.2, 23.8 $\pm$ 0.2, 23.9 $\pm$ 0.2, 25.4 $\pm$ 0.2, 26.3 $\pm$ 0.2, 26.7 $\pm$ 0.2, 30.1 $\pm$ 0.2 y 30.6 $\pm$ 0.2.

En una modalidad incluso más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, que tiene un patrón XRPD, obtenido a partir de metanol y agua, que tiene un patrón XRD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos característicos en las posiciones $^{\circ}$ 2 θ 4.8 $\pm$ 0.2, 5.1 $\pm$ 0.2, 5.8 $\pm$ 0.2, 6.2 $\pm$ 0.2, 6.7 $\pm$ 0.2, 8.7 $\pm$ 0.2, 9.5 $\pm$ 0.2, 9.7 $\pm$ 0.2, 10.1 $\pm$ 0.2, 10.7 $\pm$ 0.2, 11.5 $\pm$ 0.2, 11.6 $\pm$ 0.2, 13.4 $\pm$ 0.2, 13.5 $\pm$ 0.2, 14.4 $\pm$ 0.2, 14.5 $\pm$ 0.2, 15.2 $\pm$ 0.2, 16.5 $\pm$ 0.2, 16.8 $\pm$ 0.2, 19.4 $\pm$ 0.2, 20.3 $\pm$ 0.2, 20.6 $\pm$ 0.2, 21.2 $\pm$ 0.2, 21.5 $\pm$ 0.2, 23.8 $\pm$ 0.2, 23.9 $\pm$ 0.2, 25.4 $\pm$ 0.2, 26.3 $\pm$ 0.2, 26.7 $\pm$ 0.2, 30.1 $\pm$ 0.2 y 30.6 $\pm$ 0.2.

En una modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, de odevixibat que tiene un patrón XRPD, obtenido a partir de metanol, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

En otra modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2B, obtenida a partir de una mezcla de acetonitrilo y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

En una tercera modalidad, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenida a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación CuK α 1, con al menos picos específicos en las posiciones $^{\circ}$ 2 θ 5.0 $\pm$ 0.2, 6.2 $\pm$ 0.2, 9.4 $\pm$ 0.2 y / o 23.9 $\pm$ 0.2.

En una modalidad específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenida a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos específicos en las posiciones $^{\circ}$ 2 θ 5.0 $\pm$ 0.2, 6.2 $\pm$ 0.2, 9.4 $\pm$ 0.2 y 23.9 $\pm$ 0.2 y una o más de los picos característicos: 11.5 $\pm$ 0.2, 19.5 $\pm$ 0.2 y 20.2 $\pm$ 0.2.

En una modalidad más específica, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenida a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos específicos en las posiciones $^{\circ}$ 2 θ 5.0 $\pm$ 0.2, 6.2 $\pm$ 0.2, 9.4 $\pm$ 0.2, 11.5 $\pm$ 0.2, 19.5 $\pm$ 0.2, 20.2 $\pm$ 0.2 y 23.9 $\pm$ 0.2.

En aún una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenida a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos característicos en las posiciones $^{\circ}$ 2 θ 5.0 $\pm$ 0.2, 6.2 $\pm$ 0.2, 9.4 $\pm$ 0.2, 11.5 $\pm$ 0.2, 19.5 $\pm$ 0.2, 20.2 $\pm$ 0.2 y 23.9 $\pm$ 0.2, y una o más de 4.9 $\pm$ 0.2, 5.8 $\pm$ 0.2, 6.6 $\pm$ 0.2, 8.6 $\pm$ 0.2, 9.7 $\pm$ 0.2, 10.0 $\pm$ 0.2, 10.8 $\pm$ 0.2, 13.5 $\pm$ 0.2, 15.1 $\pm$ 0.2, 17.7 $\pm$ 0.2, 17.9 $\pm$ 0.2, 19.0 $\pm$ 0.2, 19.3 $\pm$ 0.2, 20.7 $\pm$ 0.2, 21.1 $\pm$ 0.2, 21.2 $\pm$ 0.2, 21.2 $\pm$ 0.2, 22.8 $\pm$ 0.2, 25.3 $\pm$ 0.2, 26.6 $\pm$ 0.2, 27.3 $\pm$ 0.2, 27.4 $\pm$ 0.2, 28.6 $\pm$ 0.2, 30.1 $\pm$ 0.2 y 30.2 $\pm$ 0.2.

En aún una modalidad más específica de la misma, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenido a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con radiación CuK α 1, con picos característicos en las posiciones 2θ 4.9 ± 0.2 , 5.0 ± 0.2 , 5.8 ± 0.2 , 6.2 ± 0.2 , 6.6 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 9.4 ± 0.2 , 9.7 ± 0.2 , 10.0 ± 0.2 , 10.8 ± 0.2 ,
 5 11.5 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.6 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 27.4 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 30.1 ± 0.2 y 30.2 ± 0.2 .

En una modalidad particular, la invención se refiere a la modificación de cristal 2C, obtenida a partir de una mezcla de DMSO y agua, que tiene un patrón XRPD, obtenido con
 10 radiación CuK α 1, sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

Como se entenderá por lo anterior, el aislamiento y la caracterización de la modificación de cristal estable 1 no fue sencillo. Aunque es un hidrato, la modificación de cristal 1 no puede obtenerse directamente por cristalización en agua. En algunas modalidades, la modificación de cristal 1 se obtiene indirectamente, por ejemplo, por aislamiento y secado de la modificación de
 15 cristal 2, que se forma por cristalización de odevixibat a partir de mezclas de agua y ciertos disolventes orgánicos. En algunas modalidades, la modificación de cristal 1 se obtiene a partir de la modificación de cristal 2 después de la evaporación de las moléculas de disolvente. En algunas modalidades, la transformación de la modificación de cristal 2 en la modificación de cristal 1 procede a través de un intermedio cristalino, es decir, la modificación 12 (ver la Figura
 20 5). En algunas modalidades, las moléculas de disolvente se eliminan de la modificación 2 sin disolución y recristalización de los cristales.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de la modificación de cristal 2 (2A, 2B o 2C) de odevixibat como se describe en este documento en un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat. En algunas modalidades, este proceso implica 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, y mezclas de
 30 los mismos. En algunas modalidades, el proceso implica 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.

En algunas de las modalidades, la cristalinidad de la modificación de cristal 1 depende
 35 del proceso de secado. Como se muestra en la sección experimental, se ha observado que se puede obtener una cristalinidad superior de la modificación de cristal 1 cuando la modificación

de cristal 2 se seca al vacío (por ejemplo, menos de 500 Pa (5 mbar)) o bajo un flujo de nitrógeno. Se cree que el secado de la modificación de cristal 2 en estas condiciones da como resultado una forma deshidratada, que luego absorbe rápidamente el agua del aire.

En algunas modalidades, por lo tanto, el proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat comprende las etapas de:

- a) 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; y
- b) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

En una modalidad preferida, la modificación de cristal 2 de odevixibat es la modificación de cristal 2A de odevixibat. En una modalidad preferida, la modificación de cristal 2A de odevixibat se obtiene a partir de una mezcla de agua y etanol.

En algunas modalidades, el proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat comprende las etapas de:

- a) aislar la modificación de cristal 2A de odevixibat de una solución de odevixibat en una mezcla de agua y etanol; y
- b) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

En algunas modalidades, la cristalinidad de la modificación de cristal 1 depende de la composición de la mezcla de agua y el disolvente orgánico. Por ejemplo, puede obtenerse una cristalinidad superior de la modificación de cristal 1 a partir de muestras de la modificación de cristal 2A que se obtienen a partir de una suspensión de odevixibat en una mezcla 60:40 (% v/v) de etanol y agua a 22°C. En una modalidad preferida, el contenido de etanol en la mezcla de disolventes es de aproximadamente 55 a aproximadamente 75% (v/v), tal como de aproximadamente 60 a aproximadamente 70% (v/v). En algunas modalidades, el contenido de etanol en la mezcla de disolventes es aproximadamente del 60% (v/v). En algunas modalidades, el contenido de etanol en la mezcla de disolventes es aproximadamente del 65% (v/v). En algunas modalidades, el contenido de etanol en la mezcla de disolventes es aproximadamente del 70% (v/v).

En algunas modalidades, la cristalinidad de la modificación de cristal 2A aumenta cuando los cristales aislados se exponen a una atmósfera de etanol/agua que contiene 40 a 60% (v/v) de etanol durante un período de al menos 24 horas.

En algunas modalidades, el proceso comprende las etapas de:

- a) preparar una solución saturada de odevixibat en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF y DMSO;
- b) añadir un exceso de odevixibat a la solución saturada de la etapa a) para obtener una

suspensión;

c) mantener la agitación de la suspensión a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C, durante un período de al menos 24 horas;

d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c);

5 e) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

En algunas modalidades, el proceso comprende las etapas de:

a) preparar una solución saturada de odevixibat en una mezcla de agua y etanol;

b) añadir un exceso de odevixibat a la solución saturada de la etapa a) para obtener una suspensión;

10 c) mantener la agitación de la suspensión a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C, preferiblemente aproximadamente 22°C, durante un período de al menos 24 horas;

d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c);

e) opcionalmente exponer los cristales de la etapa d) a una atmósfera de etanol/agua; y

15 f) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

Alternativamente, la modificación de cristal 1 puede obtenerse añadiendo cristales semilla a una solución saturada de odevixibat en una mezcla de agua y un disolvente orgánico adecuado. Así, en otra modalidad, el proceso comprende las etapas de:

a) preparar una solución saturada de odevixibat en una mezcla de agua y un
20 disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, DMF y DMSO;

b) añadir cristales semilla a la solución saturada de la etapa a);

c) mantener la agitación de la suspensión a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C, durante un período de al menos 24 horas;

25 d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c);

e) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

En algunas modalidades, el proceso comprende las etapas de:

a) preparar una solución saturada de odevixibat en una mezcla de agua y etanol;

b) añadir cristales semilla a la solución saturada de la etapa a);

30 c) mantener la agitación de la suspensión a una temperatura de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C, preferiblemente 22°C, durante un período de al menos 24 horas;

d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c);

e) opcionalmente exponer los cristales de la etapa d) a una atmósfera de etanol/agua; y

f) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

35 Puede usarse una muestra de suspensión de la modificación de cristal 2 como cristales de siembra. Alternativamente, puede usarse la modificación de cristal 1. Se cree que esta forma

se transforma rápidamente en la modificación de cristal 2 cuando se añade a la mezcla de disolventes del proceso de cristalización.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 de odevixibat, preparada mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 5 a) 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; y
- b) secar el sólido al vacío o bajo un flujo de nitrógeno.

10 En un aspecto adicional, la invención también se refiere a la modificación de cristal 1 de odevixibat como se describe en este documento para su uso en terapia.

Odevixibat es un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileales (IBAT). El transportador de ácidos biliares ileales (IBAT) es el mecanismo principal para la reabsorción de ácidos biliares del tracto GI. El bloqueo parcial o total de ese mecanismo de odevixibat dará
15 lugar a una menor concentración de ácidos biliares en la pared del intestino delgado, la vena porta, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático y el árbol biliar extrahepático, incluida la vesícula biliar. Las enfermedades que pueden beneficiarse del bloqueo parcial o total del mecanismo de IBAT pueden ser aquellas que tienen, como defecto fisiopatológico primario, síntomas de concentración excesiva de ácidos biliares en suero y en los órganos anteriores. La
20 modificación de cristal 1 de odevixibat, como se describe en este documento, es por lo tanto útil en el tratamiento o prevención de afecciones, trastornos y enfermedades en las que es deseable la inhibición de la circulación de ácidos biliares, tales como enfermedades cardiovasculares, trastornos del metabolismo de ácidos grasos y utilización de glucosa, enfermedades y trastornos gastrointestinales, enfermedades y trastornos hepáticos.

25 Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y la utilización de la glucosa incluyen, pero no se limitan a, 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,
30 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
35 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.

Las enfermedades y trastornos gastrointestinales incluyen estreñimiento (incluido estreñimiento crónico, estreñimiento funcional, estreñimiento idiopático crónico (CIC), estreñimiento intermitente/espórádico, 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. El tratamiento y la prevención del estreñimiento también se han descrito en el documento WO 2004/089350, que se incorpora como referencia en su totalidad en este documento.

Una enfermedad hepática como se define en este documento es cualquier enfermedad en el hígado y en los órganos conectados con él, como el páncreas, la vena porta, el parénquima hepático, el árbol biliar intrahepático, el árbol biliar extrahepático y la vesícula biliar. En algunas modalidades, una enfermedad hepática es una enfermedad hepática dependiente de ácidos biliares. En algunas modalidades, una enfermedad hepática implica niveles elevados de ácidos biliares en el suero y/o en el hígado. En algunas modalidades, una enfermedad hepática es una enfermedad hepática colestásica. Las enfermedades y trastornos hepáticos incluyen, pero no se limitan a, 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 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 (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); 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 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); 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 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. El tratamiento y la prevención de las enfermedades hepáticas también se han descrito en WO 2012/064266, que se incorpora como referencia en su totalidad en este documento.

Otras enfermedades que pueden tratarse o prevenirse mediante la modificación de cristal 1 de odevixibat incluyen síndromes de hiperabsorción (que incluyen abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL), enfermedad de retención de quilomicrones (CRD) y sitosterolemia); hipervitaminosis y osteopetrosis; hipertensión; hiperfiltración glomerular; y prurito de insuficiencia renal.

La atresia biliar es una enfermedad hepática pediátrica rara que implica un bloqueo parcial o total (o incluso la ausencia) de grandes conductos biliares. Este bloqueo o ausencia provoca colestasis que conduce a la acumulación de ácidos biliares que dañan el hígado. En algunas modalidades, la acumulación de ácidos biliares ocurre en el árbol biliar extrahepático. En algunas modalidades, la acumulación de ácidos biliares ocurre en el árbol biliar intrahepático. El estándar de atención actual es el procedimiento de Kasai, que es una cirugía que elimina los conductos biliares bloqueados y conecta directamente una parte del intestino delgado al hígado.

Actualmente no existen terapias farmacológicas aprobadas para este trastorno.

En este documento se proporcionan métodos para tratar la atresia biliar en un sujeto en necesidad de los mismos, los métodos comprendiendo la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de modificación de cristal I de odeixibat. En algunas modalidades, el sujeto se ha sometido al procedimiento de Kasai antes de la administración de una modificación de cristal I de odeixibat. En algunas modalidades, al sujeto se le administra la modificación de cristal I de odeixibat antes de someterse al procedimiento de Kasai. En algunas modalidades, el tratamiento de la atresia biliar disminuye el nivel de ácidos biliares séricos en el sujeto. En algunas modalidades, el nivel de ácidos biliares en suero se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales como se describe en Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el nivel de ácidos biliares séricos puede disminuir, por ejemplo, 10% a 40%, 20% a 50%, 30% a 60%, 40% a 70%, 50% a 80%, o en más del 90% del nivel de ácidos biliares en suero antes de la administración de la modificación de cristal I de odeixibat. En algunas modalidades, el tratamiento de la atresia biliar incluye el tratamiento del prurito.

La PFIC es un trastorno genético poco común que se estima que afecta a uno de cada 50,000 a 100,000 niños nacidos en todo el mundo y causa una enfermedad hepática progresiva y potencialmente mortal.

Una manifestación de PFIC es el prurito, que a menudo resulta en una calidad de vida muy disminuida. En algunos casos, la PFIC conduce a cirrosis e insuficiencia hepática. Las terapias actuales incluyen la derivación biliar externa parcial (PEBD) y el trasplante de hígado; sin embargo, estas opciones pueden conllevar un riesgo sustancial de complicaciones posquirúrgicas, así como problemas psicológicos y sociales.

Se han identificado tres defectos genéticos alternativos que se correlacionan con tres subtipos de PFIC separados conocidos como tipos 1, 2 y 3.

- La PFIC, tipo 1, que a veces se denomina "enfermedad de Byler", es causada por una secreción de bilis alterada debido a mutaciones en el gen ATP8B1, que codifica una proteína que ayuda a mantener un equilibrio adecuado de grasas conocidas como fosfolípidos en las membranas celulares en los conductos biliares. Un desequilibrio en estos fosfolípidos se asocia con colestasis y ácidos biliares elevados en el hígado. Los sujetos afectados por PFIC tipo 1 suelen desarrollar colestasis en los primeros meses de vida y, en ausencia de tratamiento quirúrgico, progresan a cirrosis y enfermedad hepática terminal antes del final de la primera década de vida.
- La PFIC, tipo 2, que a veces se denomina "síndrome de Byler", es causado por una

secreción deficiente de sales biliares debido a mutaciones en el gen ABCB11, que codifica una proteína, conocida como bomba de exportación de sales biliares, que expulsa los ácidos biliares del hígado. Los sujetos con PFIC tipo 2 a menudo desarrollan insuficiencia hepática en los primeros años de vida y tienen un mayor riesgo de desarrollar un tipo de cáncer de hígado conocido como carcinoma hepatocelular.

- La PFIC, tipo 3, que típicamente se presenta en los primeros años de la infancia con colestasis progresiva, es causada por mutaciones en el gen ABCB4, que codifica un transportador que mueve los fosfolípidos a través de las membranas celulares.

Además, se ha propuesto que las mutaciones del gen TJP2, el gen NR1H4 o el gen Myo5b son causas de PFIC. Además, algunos sujetos con PFIC no tienen una mutación en ninguno de los genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b. En estos casos, se desconoce la causa de la afección.

Las mutaciones ejemplares del gen ATP8B1 o la proteína resultante se enumeran en las Tablas 1 y 2, con una numeración basada en la proteína ATP8B1 de tipo natural humano (por ejemplo, SEQ ID NO: 1) o gen (por ejemplo, SEQ ID NO: 2). Las mutaciones ejemplares del gen ABCB11 o la proteína resultante se enumeran en las Tablas 3 y 4, con una numeración basada en la proteína ABCB11 de tipo natural humano (por ejemplo, SEQ ID NO: 3) o gen (por ejemplo, SEQ ID NO: 4).

Como pueden apreciar los expertos en la técnica, una posición de aminoácido en una secuencia de proteína de referencia que corresponde a una posición de aminoácido específica en SEQ ID NO: 1 o 3 se pueden determinar alineando la secuencia de la proteína de referencia con SEQ ID NO: 1 o 3 (por ejemplo, utilizando un programa de software, tal como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (a los que se hace referencia en este documento como "mutaciones") pueden incluir sustituciones de aminoácidos únicos o múltiples, inserciones dentro o flanqueando las secuencias y deleciones dentro o flanqueando las secuencias. Como pueden apreciar los expertos en la técnica, una posición de nucleótidos en una secuencia de un gen de referencia que corresponde a una posición de nucleótidos específica en la SEQ ID NO: 2 o 4 se pueden determinar alineando la secuencia del gen de referencia con SEQ ID NO: 2 o 4 (por ejemplo, utilizando un programa de software, tal como ClustalW2). Los cambios en estos residuos (a los que se hace referencia en este documento como "mutaciones") pueden incluir sustituciones de nucleótidos únicos o múltiples, inserciones dentro o flanqueando las secuencias y deleciones dentro o flanqueando las secuencias. Ver también Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, que se incorpora como referencia en su totalidad en este documento.

Tabla 1. Mutaciones ejemplares de ATP8B1

Posición del aminoácido 3 (por ejemplo, T3K) ²⁷
Posición del aminoácido 23 (por ejemplo, P23L) ⁵
Posición del aminoácido 45 (por ejemplo, N45T) ^{5,8,9}
Posición del aminoácido 46 (por ejemplo, R46X) ^{A,25}
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, C62R) ²⁸
Posición del aminoácido 63 (por ejemplo, T63T) ⁴¹
Posición del aminoácido 70 (por ejemplo, D70N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 71 (por ejemplo, R71H) ⁴³
Posición del aminoácido 78 (por ejemplo, H78Q) ¹⁹
Posición del aminoácido 82 (por ejemplo, T82T) ⁴¹
Posición del aminoácido 92 (por ejemplo, Y92Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, A93A) ⁶
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, A96G) ²⁷
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, E114Q) ⁸
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, L127P ⁶ /L127V ³⁶)
Posición del aminoácido 177 (por ejemplo, T177T) ⁶
Posición del aminoácido 179 (por ejemplo, E179X) ²⁹
Posiciones del aminoácido Δ 185-282 ⁴⁴
Posición del aminoácido 197 (por ejemplo, G197Lfs*10) ²²
Posición del aminoácido 201 (por ejemplo, R201S ²⁷ /R201H ³⁵)
Posición del aminoácido 203 (por ejemplo, K203E ^{5,8} , K203R ⁹ , K203fs ²⁵)
Posición del aminoácido 205 (por ejemplo, N205fs ⁶ , N205Kfs*2 ³⁵)
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) ⁴
Posición del aminoácido 217 (por ejemplo, S217N) ⁴³
Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, D232D) ³⁰
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (por ejemplo, L243fs*28) ³³
Posición del aminoácido 265 (por ejemplo, C265R) ²⁵
Posición del aminoácido 271 (por ejemplo, R271X ¹³ /R271R ³⁰)
Posición del aminoácido 288 (por ejemplo, L288S) ⁶
Posición del aminoácido 294 (por ejemplo, L294S) ⁴³
Posición del aminoácido 296 (por ejemplo, R296C) ¹¹
Posición del aminoácido 305 (por ejemplo, F305I) ²⁸

Posición del aminoácido 306 (por ejemplo, C306R) ²³
Posición del aminoácido 307 (por ejemplo, H307L) ³⁵
Posición del aminoácido 308 (por ejemplo, G308V ¹ , G308D ⁶ , G308S ³⁵)
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, G314S) ¹³
Posición del aminoácido 320 (por ejemplo, M320Vfs*13) ¹¹
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, M337R) ¹⁸
Posición del aminoácido 338 (por ejemplo, N338K) ¹⁸
Posición del aminoácido 340 (por ejemplo, M340V) ¹⁸
Posición del aminoácido 344 (por ejemplo, I344F) ^{6,20}
Posición del aminoácido 349 (por ejemplo, I349T) ⁴¹
Posición del aminoácido 358 (por ejemplo, G358R) ²⁸
Posición del aminoácido 367 (por ejemplo, G367G) ⁴¹
Posición del aminoácido 368 (por ejemplo, N368D) ⁴¹
Posición del aminoácido 393 (por ejemplo, I393V) ²⁷
Posición del aminoácido 403 (por ejemplo, S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (por ejemplo, S407N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (por ejemplo, R412P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 422 (por ejemplo, D422H) ³⁵
Posición del aminoácido 429 (por ejemplo, E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (por ejemplo, G446R) ^{4,11}
Posición del aminoácido 453 (por ejemplo, S453Y) ⁶
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, D454G) ⁶
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, K455N) ⁴³
Posición del aminoácido 456 (por ejemplo, T456M ^{3,6} /T456K ³⁵)
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Posición del aminoácido 469 (por ejemplo, C469G) ⁴¹
Posición del aminoácido 478 (por ejemplo, H478H) ⁴¹
Posición del aminoácido 500 (por ejemplo, Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (por ejemplo, R525X) ⁴
Posición del aminoácido Δ 529 ⁶
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, H535L ⁶ /H535N ⁴¹)
Posición del aminoácido 553 (por ejemplo, P553P) ⁴³
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, D554N ^{1,6} /D554A ³⁵)

21

Posiciones del aminoácido Δ 556-628 ⁴⁴
Posiciones del aminoácido Δ 559-563 ³⁵
Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, L570L) ⁴¹
Posición del aminoácido 577 (por ejemplo, I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 581 (por ejemplo, E581K) ³⁵
Posiciones del aminoácido 554 y 581 (por ejemplo, D554A+E581K) ³⁵
Posición del aminoácido 585 (por ejemplo, E585X) ²¹
Posición del aminoácido 600 (por ejemplo, R600W ^{2,4} /R600Q ⁶)
Posición del aminoácido 602 (por ejemplo, R602X) ^{3,6}
Posición del aminoácido 628 (por ejemplo, R628W) ⁶
Posición del aminoácido 631 (por ejemplo, R631Q) ²⁸
Posiciones del aminoácido Δ 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 661 (por ejemplo, I661T) ^{1,4,6}
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, E665X) ^{4,6}
Posición del aminoácido 672 (por ejemplo, K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ³⁵)
Posición del aminoácido 674 (por ejemplo, M674T) ¹⁹
Posiciones del aminoácido 78 y 674 (por ejemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posición del aminoácido 684 (por ejemplo, D684D) ⁴¹
Posición del aminoácido 688 (por ejemplo, D688G) ⁶
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, I694T ⁶ /I694N ¹⁷)
Posición del aminoácido 695 (por ejemplo, E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
Posición del aminoácido 717 (por ejemplo, T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (por ejemplo, G733R) ⁶
Posición del aminoácido 757 (por ejemplo, Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 749 (por ejemplo, L749P) ²¹
Posición del aminoácido 792 (por ejemplo, P792fs) ⁶
Posición del aminoácido Δ 795-797 ⁶
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 814 (por ejemplo, K814N) ²⁸
Posición del aminoácido 833 (por ejemplo, R833Q ²⁷ /R833W ⁴¹)
Posición del aminoácido 835 (por ejemplo, K835Rfs*36) ³⁵
Posición del aminoácido 845 (por ejemplo, K845fs) ²⁵
Posición del aminoácido 849 (por ejemplo, R849Q) ²⁴

Posición del aminoácido 853 (por ejemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (por ejemplo, R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)
Posición del aminoácido 885 (por ejemplo, K885T) ⁴¹
Posición del aminoácido 888 (por ejemplo, T888T) ⁴¹
Posición del aminoácido 892 (por ejemplo, G892R) ⁶
Posición del aminoácido 912 (por ejemplo, G912R) ³⁵
Posición del aminoácido 921 (por ejemplo, S921S) ⁴¹
Posición del aminoácido 924 (por ejemplo, Y924C) ²⁸
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, R930X ⁶ /R930Q ²⁸)
Posición del aminoácido 941 (por ejemplo, R941X) ³⁵
Posición del aminoácido 946 (por ejemplo, R946T) ⁴¹
Posición del aminoácido 952 (por ejemplo, R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, N958fs) ⁶
Posición del aminoácido 960 (por ejemplo, A960A) ⁴¹
Posición del aminoácido Δ 971 ⁴³
Posición del aminoácido 976 (por ejemplo, A976E ⁴¹ /A976A ⁴³)
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, E981K) ²⁰
Posición del aminoácido 994 (por ejemplo, S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1011 (por ejemplo, L1011fs*18) ³³
Posición del aminoácido 1012 (por ejemplo, S1012I) ¹⁰
Posición del aminoácido 1014 (por ejemplo, R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (por ejemplo, Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (por ejemplo, G1040R) ^{1,6}
Posición del aminoácido 1044 (por ejemplo, S0144L) ³⁴
Posición del aminoácido 1047 (por ejemplo, L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, I1050K) ³¹
Posición del aminoácido 1052 (por ejemplo, L1052R) ²⁸
Posición del aminoácido 1095 (por ejemplo, W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1098 (por ejemplo, V1098X) ³⁵
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, Q1131X) ⁴⁴
Posición del aminoácido 1142 (por ejemplo, A1142Tfs*35) ⁴³
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, Y1144Y) ⁴³
Posición del aminoácido 1150 (por ejemplo, I1150T) ⁴¹

Posición del aminoácido 1152 (por ejemplo, A1152T) ³⁰
Posición del aminoácido 1159 (por ejemplo, P1159P) ^{25,43}
Posición del aminoácido 1164 (por ejemplo, R1164X) ⁶
Posición del aminoácido 1193 (por ejemplo, R1193fs*39) ³³
Posición del aminoácido 1197 (por ejemplo, V1197L) ⁴¹
Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo, A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (por ejemplo, Y1209Lfs*28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, F1211L) ²⁷
Posición del aminoácido 1219 (por ejemplo, D1219H ⁵ /D1219G ²⁷)
Posición del aminoácido 1223 (por ejemplo, S1223S) ⁴¹
Posición del aminoácido 1233 (por ejemplo, P1233P) ⁴¹
Posición del aminoácido 1241 (por ejemplo, G1241fs) ⁶
Posición del aminoácido 1248 (por ejemplo, T1248T) ⁴³
Mutación del sitio de empalme IVS3+1_+3delGTG ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
Mutación del sitio de empalme IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
Mutación del sitio de empalme IVS17-1G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS18+2T>C ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS20-4CT>AA
Mutación del sitio de empalme IVS21+5G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS23-3C>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS26+2T>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.-4C>G ⁴¹
c.145C>T ¹²
c.181-72G>A ⁹
c.182-5T>A ⁴¹
c.182-72G>A ⁴¹
c.246A>G ⁹
c.239G>A ³⁹
c.279+1_279+3delGTG ⁴⁶

c.280-2A>G ⁴⁶
c.625_62715delinsACAGTAAT ⁴⁶
c.554+122C>T ⁹
c.555-3T>C ²⁷
c.625+5 G>T ⁴
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) y c.625+5 G>T ⁴
c.628-30G>A ⁴¹
c.628-31C>T ⁴¹
c.698+1G>T ⁴⁶
c.698+20C>T ⁴¹
c.782-1G>A ⁴⁶
c.782-34G>A ⁴¹
Δ795-797 ¹⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.852A>C ²⁷
c.941-1G>A ⁴⁶
c.1014C>T ⁹
c.1029+35G>A ⁹
c.1221-8C.G ⁴¹
1226delA ¹⁶
c.1429+1G>A ⁴⁶
c.1429+2T>G ¹³
c.1429+49G>A ⁴¹
c.1430-42A>G ⁴¹
c.1493T>C ¹²
c.1587_1589delCTT ⁴⁶
c.1630+2T>G ²⁷
c.1631-10T>A ⁴¹
c.1637-37T>C ⁴¹
1660 G>A ¹⁴
1798 C>T ¹⁴
1799 G>A ¹⁴
c.1819-39_41delAA ⁹
c.1819+1G>A ³¹

c.1820-27G>A ⁴¹
c.1918+8C>T ²⁷
c.1933-1G>AK46
c.2097+2T>C ³²
c.2097+60T>G ⁴¹
c.2097+89T>C ⁴¹
c.2097+97T>G ⁴¹
c.2210-114T>C ⁹
2210delA ¹⁶
c.2210-45_50dupATAAAA ⁹
c.2285+29C.T ⁴¹
c.2285+32A>G ⁴¹
c.2286-4_2286-3delinsAA ⁴⁶
c.2418+5G>A ⁴⁶
c.2707+3G>C ²⁷
c.2707+9T>G ⁴¹
c.2707+43A>G ⁴¹
c.2709-59T>C ⁴¹
c.2931+9A>G ⁴¹
c.2931+59T>A ⁴¹
c.2932-3C>A ⁴⁶
c.2932+59T>A ⁹
c.2937A>C ²⁷
c.3016-9C>A ³¹
c.3033-3034del ¹⁹
3122delTCCTA/insACATCGATGTTGATGTTAGG ⁴⁵
3318 G>A ¹⁴
c.3400+2T>A ⁴⁶
c.3401-175C>T ⁹
c.3401-167C>T ⁹
c.3401-108C>T ⁹
c.3531+8G>T ^{9,15}
c.3532-15C>T ⁹
Δ Phe ex 15 ⁴

Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
Exón 24 ⁴⁵ omitido
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
g.92918del565 ³¹
GC que precede al exón 16 (por ejemplo, resulta en una delección de 4 pb) ⁴²
Desplazamiento del marco desde el extremo 5 'del exón 16 ⁴²
Delección 5 '1.4 kb ⁴⁶

Tabla 2. Mutaciones seleccionadas de ATP8B1 asociadas con PFIC-1

Posición del aminoácido 23 (por ejemplo, P23L) ⁵
Posición del aminoácido 78 (por ejemplo, H78Q) ¹⁹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, A93A) ⁶
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, A96G) ²⁷
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, L127P) ⁶
Posición del aminoácido 197 (por ejemplo, G197Lfs*10) ²²
Posición del aminoácido 205 (por ejemplo, N205fs) ⁶
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) ⁴
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, G233R) ³⁸
Posición del aminoácido 243 (por ejemplo, L243fs*28) ³³
Posición del aminoácido 288 (por ejemplo, L288S) ⁶
Posición del aminoácido 296 (por ejemplo, R296C) ¹¹
Posición del aminoácido 308 (por ejemplo, G308V ^{1,6})
Posición del aminoácido 320 (por ejemplo, M320Vfs*13) ¹¹
Posición del aminoácido 403 (por ejemplo, S403Y) ⁶
Posición del aminoácido 407 (por ejemplo, S407N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 412 (por ejemplo, R412P) ⁶
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, Q415R) ²⁷
Posición del aminoácido 429 (por ejemplo, E429A) ⁶
Posición del aminoácido 446 (por ejemplo, G446R) ⁴

Posición del aminoácido 456 (por ejemplo, T456M) ^{3,6}
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Posición del aminoácido 500 (por ejemplo, Y500H) ⁶
Posición del aminoácido 525 (por ejemplo, R525X) ⁴
Posición del aminoácido Δ 529 ⁶
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, H535L) ⁶
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, D554N) ^{1,6}
Posición del aminoácido 577 (por ejemplo, I577V) ¹⁹
Posición del aminoácido 585 (por ejemplo, E585X) ²¹
Posición del aminoácido 600 (por ejemplo, R600W) ⁴
Posición del aminoácido 602 (por ejemplo, R602X) ^{3,6}
Posición del aminoácido 661 (por ejemplo, I661T) ^{4,6}
Posición del aminoácido 665 (por ejemplo, E665X) ^{4,6}
Posiciones del aminoácido Δ 645-699 ⁴
Posición del aminoácido 672 (por ejemplo, K672fs) ⁶
Posición del aminoácido 674 (por ejemplo, M674T) ¹⁹
Posiciones del aminoácido 78 y 674 (por ejemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posición del aminoácido 688 (por ejemplo, D688G) ⁶
Posición del aminoácido 694 (por ejemplo, I694N) ¹⁷
Posición del aminoácido 695 (por ejemplo, E695K) ²⁷
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, K709fs) ⁶
Posición del aminoácido 717 (por ejemplo, T717N) ⁴
Posición del aminoácido 733 (por ejemplo, G733R) ⁶
Posición del aminoácido 749 (por ejemplo, L749P) ²¹
Posición del aminoácido 757 (por ejemplo, Y757X) ⁴
Posición del aminoácido 792 (por ejemplo, P792fs) ⁶
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, I809L) ²⁷
Posición del aminoácido 853 (por ejemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posición del aminoácido 867 (por ejemplo, R867fs) ⁶
Posición del aminoácido 892 (por ejemplo, G892R) ⁶
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, R930X ⁶ /R952Q ¹⁵)
Posición del aminoácido 952 (por ejemplo, R952X) ⁶
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, N958fs) ⁶
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, E981K) ²⁰

Posición del aminoácido 994 (por ejemplo, S994R) ⁴
Posición del aminoácido 1014 (por ejemplo, R1014X) ^{6,11}
Posición del aminoácido 1015 (por ejemplo, F1015L) ²⁷
Posición del aminoácido 1023 (por ejemplo, Q1023fs) ⁶
Posición del aminoácido 1040 (por ejemplo, G1040R) ^{1,6}
Posición del aminoácido 1047 (por ejemplo, L1047fs) ⁶
Posición del aminoácido 1095 (por ejemplo, W1095X) ¹¹
Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo, A1208fs) ⁶
Posición del aminoácido 1209 (por ejemplo, Y1209Lfs*28) ⁴
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, F1211L) ²⁷
Posición del aminoácido 1219 (por ejemplo, D1219H ⁵ /D1219G ²⁷)
Mutación del sitio de empalme IVS3+1_+3delGTG ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Mutación del sitio de empalme IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
Mutación del sitio de empalme IVS17-1G>A ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS18+2T>C ⁶
Mutación del sitio de empalme IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²
c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
Posición del aminoácido 209 (por ejemplo, P209T) y c.625+5 G>T ⁴
c.782 -1G>A ⁴
c.1493T>C ¹²
c.1630+2T>G ²⁷
1660 G>A ¹⁴
c.2707+3G>C ²⁷
c.2097+2T>C ³²
c.3033-3034del ¹⁹
3318 G>A ¹⁴
c.3158+8G>T ¹⁵
Δ Phe ex 15 ⁴

Ex1_Ex13del ⁶
Ex2_Ex6del ³³
Ex12_Ex14del ²⁷
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
GC que precede al exón 16 (por ejemplo, resulta en una delección de 4 pb) ⁴²
Desplazamiento del marco desde el extremo 5 'del exón 16 ⁴²

^A Una mutación para 'X' denota un codón de terminación temprana

Referencias para las Tablas 1 y 2

- 1 Folmer et al., Hepatology. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.
- 5 2 Hsu et al., Hepatol Res. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.
- 3 Alvarez et al., Hum Mol Genet. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.
- 4 Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- 5 Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- 6 Klomp et al., Hepatology 2004, vol. 40(1), p. 27-38.
- 10 7 Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- 8 Dixon et al., Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.
- 9 Painter et al., Eur J Hum Genet. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.
- 10 Deng et al., World J Gastroenterol. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.
- 11 Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- 15 12 Li et al., Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Suplemento 1, pp. S180.
Número abstracto: OP284.
- 13 Togawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Suplemento 1, pp. S363. Número abstracto: 615.
- 14 Miloh et al., Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760.
- 20 Información de la reunión.: Digestive Disease Week Meeting/107ava reunión anual de the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, USA. Mayo 19.
- 15 Dröge et al., Zeitschrift fur Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Número abstracto: A3-27. Información de la reunión: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Alemania. 22 Enero 2016-23 Enero 2016
- 25 16 Mizuochi et al., Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.
- 17 Liu et al., Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Número abstracto: PE405. Información de la reunión: XIX Conferencia de la Asociación Asia Pacífico para el

Estudio del Hígado. Hong Kong, China. 13 Feb 2009-16 Feb 2009

- ¹⁸ McKay et al., Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- ¹⁹ Hasegawa et al., Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.
- ²⁰ Stone et al., J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.
- 5 ²¹ Kang et al., J Pathol Transl Med. 2019 Mayo 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03.
[Publicación electrónica antes de la impresión]
- ²² Sharma et al., BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- ²³ Uegaki et al., Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.
- ²⁴ Goldschmidt et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.
- 10 ²⁵ Liu et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.
- ²⁶ Jung et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. No. de orden: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ²⁸ Stolz et al., Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- 15 ²⁹ Ivashkin et al., Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Suppl. SUPPL. 1, pp. S461. Número abstracto: LBO-38. Información de la reunión: 25a Conferencia Anual de la Asociación de Asia Pacífico para el Estudio del Hígado, APASL 2016. Tokio, Japón. 20 Feb 2016-24 Feb 2016
- ³⁰ Blackmore et al., J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- 20 ³¹ Matte et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- ³² Squires et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.
- ³³ Hayshi et al., EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.
- ³⁴ Nagasaka et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.
- ³⁵ Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- 25 ³⁶ Narchi et al., Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303-305.
- ³⁷ Alashkar et al., Blood 2015, vol. 126, No. 23. Información de la reunión.: 57ª Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología. Orlando, FL, USA. Diciembre 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol.
- ³⁸ Ferreira et al., Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99.
- 30 Número abstracto: 239. Información de la reunión: VII Congreso de Trasplantes Pediátricos de IPTA. Warsaw, Polonia. 13 Jul 2013-16 Jul 2013.
- ³⁹ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- ⁴⁰ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.
- 35 ⁴¹ van der Woerd et al., PLoS One. 2013, vol. 8(11): e80553.
- ⁴² Copeland et al., J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28(3), p. 560-564.

⁴³ Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁴⁴ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁴⁵ Jirsa et al., Hepatol Res. 2004, vol. 30(1), p. 1-3.

⁴⁶ van der Woerd et al., Hepatology 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

5

En algunas modalidades, la mutación en ATP8B1 se selecciona de L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R.

Tabla 3 Mutaciones ejemplares de ABCB11

Posición del aminoácido 1 (por ejemplo, M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (por ejemplo, S4X) ^{A,64}
Posición del aminoácido 8 (por ejemplo, R8X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 19 (por ejemplo, G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 24 (por ejemplo, K24X) ³⁵
Posición del aminoácido 25 (por ejemplo, S25X) ^{5,14}
Posición del aminoácido 26 (por ejemplo, Y26Ifs*7) ³⁸
Posición del aminoácido 36 (por ejemplo, D36D) ²⁷
Posición del aminoácido 38 (por ejemplo, K38Rfs*24) ⁷³
Posición del aminoácido 43 (por ejemplo, V43I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 49 (por ejemplo, Q49X) ⁷³
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S, L50W) ⁵⁷
Posición del aminoácido 52 (por ejemplo, R52W ²⁶ /R52R ²⁸)
Posición del aminoácido 56 (por ejemplo, S56L) ⁵⁸
Posición del aminoácido 58 (por ejemplo, D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (por ejemplo, S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (por ejemplo, C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 71 (por ejemplo, L71H) ⁷³
Posición del aminoácido 74 (por ejemplo, I74R) ⁷¹
Posición del aminoácido 77 (por ejemplo, P77A) ⁷³
Posición del aminoácido 87 (por ejemplo, T87R) ⁶⁷
Posición del aminoácido 90 (por ejemplo, F90F) ^{7,27}
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, Y93S ¹³ /Y93X ⁸⁸)
Posición del aminoácido 96 (por ejemplo, E96X) ⁸⁸

Posición del aminoácido 97 (por ejemplo, L97X) ³⁹
Posición del aminoácido 101 (por ejemplo, Q101Dfs*8) ⁹
Posición del aminoácido 107 (por ejemplo, C107R) ³⁶
Posición del aminoácido 112 (por ejemplo, I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 123 (por ejemplo M123T) ⁶⁷
Posición del aminoácido 127 (por ejemplo, T127Hfs*6) ⁵
Posición del aminoácido 129 (por ejemplo, C129Y) ²⁵
Posición del aminoácido 130 (por ejemplo, G130G) ⁷⁷
Posición del aminoácido 134 (por ejemplo, I134I) ²⁸
Posición del aminoácido 135 (por ejemplo, E135K ^{7,13} /E135L ¹⁷)
Posición del aminoácido 137 (por ejemplo, E137K) ⁷
Posición del aminoácido 157 (por ejemplo, Y157C) ⁵
Posición del aminoácido 161 (por ejemplo, C161X) ³⁹
Posición del aminoácido 164 (por ejemplo, V164Gfs*7 ³⁰ , V164I ⁸⁵)
Posición del aminoácido 167 (por ejemplo, A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posición del aminoácido 181 (por ejemplo, R181I) ³⁵
Posición del aminoácido 182 (por ejemplo, I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (por ejemplo, M183V ⁸ /M183T ⁹)
Posición del aminoácido 185 (por ejemplo, M185I) ⁷³
Posición del aminoácido 186 (por ejemplo, E186G) ^{2,7,22}
Posición del aminoácido 188 (por ejemplo, G188W) ⁷³
Posición del aminoácido 194 (por ejemplo, S194P) ⁷
Posición del aminoácido 198 (por ejemplo, L198P) ⁷
Posición del aminoácido 199 (por ejemplo, N199Ifs*15X) ⁸⁸⁸⁸
Posición del aminoácido 206 (por ejemplo, I206V) ²⁸
Posición del aminoácido 212 (por ejemplo, A212T) ⁷³
Posición del aminoácido 217 (por ejemplo, M217R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 225 (por ejemplo, T225P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 226 (por ejemplo, S226L) ⁹
Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, L233S) ⁸⁶
Posición del aminoácido 238 (por ejemplo, G238V) ^{2,7}
Posición del aminoácido 242 (por ejemplo, T242I) ^{5,7}

Posición del aminoácido 245 (por ejemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (por ejemplo, A256G) ⁹
Posición del aminoácido 260 (por ejemplo, G260D) ⁷
Posición del aminoácido 269 (por ejemplo, Y269Y) ²⁷
Posición del aminoácido 277 (por ejemplo, A277E) ⁷⁷
Posición del aminoácido 283 (por ejemplo, E283D) ⁷³
Posiciones del aminoácido 212 y 283 (por ejemplo, A212T+E283D) ⁷³
Posición del aminoácido 284 (por ejemplo, V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
Posición del aminoácido 297 (por ejemplo, E297G ^{1,2,5,7} , E297K ⁷)
Posición del aminoácido 299 (por ejemplo, R299K) ²⁸
Posición del aminoácido 303 (por ejemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
Posición del aminoácido 304 (por ejemplo, Y304X) ²⁶
Posición del aminoácido 312 (por ejemplo, Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (por ejemplo, R313S) ^{5,7}
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (por ejemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posición del aminoácido 319 (por ejemplo, G319G) ⁷
Posición del aminoácido 327 (por ejemplo, G327E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 330 (por ejemplo, W330X) ²⁴
Posición del aminoácido 336 (por ejemplo, C336S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, Y337H) ^{21,27}
Posición del aminoácido 342 (por ejemplo, W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (por ejemplo, R354X) ⁹
Posición del aminoácido 361 (por ejemplo, Q361X ⁵⁷ /Q361R ⁷⁴)
Posición del aminoácido 366 (por ejemplo, V366V ²⁸ /V366D ⁵⁷)
Posición del aminoácido 368 (por ejemplo, V368Rfs*27) ⁵
Posición del aminoácido 374 (por ejemplo, G374S) ³
Posición del aminoácido 380 (por ejemplo, L380Wfs*18) ⁵
Posición del aminoácido 382 (por ejemplo, A382G) ⁸⁸
Posiciones del aminoácido Δ 382-388 ⁵
Posiciones del aminoácido Δ 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (por ejemplo, R387H) ⁹

Posición del aminoácido 390 (por ejemplo, A390P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 395 (por ejemplo, E395E) ²⁸
Posición del aminoácido 404 (por ejemplo, D404G) ⁹
Posición del aminoácido 410 (por ejemplo, G410D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 413 (por ejemplo, L413W) ^{5,7}
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 416 (por ejemplo, I416I) ²⁷
Posición del aminoácido 420 (por ejemplo, I420T) ⁹
Posición del aminoácido 423 (por ejemplo, H423R) ¹³
Posición del aminoácido 432 (por ejemplo, R432T) ^{1,2,7}
Posición del aminoácido 436 (por ejemplo, K436N) ⁴⁰
Posición del aminoácido 440 (por ejemplo, D440E) ⁸⁸
Posición del aminoácido 444 (por ejemplo, V444A) ²
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, V454X) ⁴⁹
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, G455E) ⁹
Posición del aminoácido 457 (por ejemplo, S457Vfs*23) ⁸⁸
Posición del aminoácido 461 (por ejemplo, K461E) ^{2,7}
Posición del aminoácido 462 (por ejemplo, S462R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 463 (por ejemplo, T463I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 466 (por ejemplo, Q466K) ^{5,7}
Posición del aminoácido 470 (por ejemplo, R470Q ^{5,7} /R470X ⁹)
Posición del aminoácido 471 (por ejemplo, Y472X) ⁵
Posición del aminoácido 472 (por ejemplo, Y472C ^{5,27} /Y472X ¹⁴)
Posición del aminoácido 473 (por ejemplo, D473Q ³⁵ /D473V ⁸⁸)
Posición del aminoácido 475 (por ejemplo, C475X) ²⁹
Posición del aminoácido 481 (por ejemplo, V481E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 482 (por ejemplo, D482G) ^{2,5,7}
Posición del aminoácido 484 (por ejemplo, H484Rfs*5) ⁹
Posición del aminoácido 487 (por ejemplo, R487H ² /R487P ⁵)
Posición del aminoácido 490 (por ejemplo, N490D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 493 (por ejemplo, W493X) ⁸
Posición del aminoácido 496 (por ejemplo, D496V) ⁸⁸
Posición del aminoácido 498 (por ejemplo, I498T) ^{2,7}
Posición del aminoácido 499 (por ejemplo, G499E) ⁷³

Posición del aminoácido 501 (por ejemplo, V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 504 (por ejemplo, E504K) ⁷⁹
Posición del aminoácido 510 (por ejemplo, T510T) ⁷
Posición del aminoácido 512 (por ejemplo, I512T) ^{5,7}
Posición del aminoácido 515 (por ejemplo, N515T ^{5,7} /N515D ⁶⁴)
Posición del aminoácido 516 (por ejemplo, I516M) ¹⁷
Posición del aminoácido 517 (por ejemplo, R517H) ^{5,7}
Posición del aminoácido 520 (por ejemplo, R520X) ⁵
Posición del aminoácido 523 (por ejemplo, A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (por ejemplo, I528Sfs*21 ⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
Posición del aminoácido 535 (por ejemplo, A535A ⁷ /A535X ⁸⁹)
Posición del aminoácido 540 (por ejemplo, F540L) ⁴⁶
Posición del aminoácido 541 (por ejemplo, I541L ^{5,7} /I541T ^{5,17})
Posición del aminoácido 546 (por ejemplo, Q546K ³⁹ /Q546H ⁷³)
Posición del aminoácido 548 (por ejemplo, F548Y) ^{5,7}
Posición del aminoácido 549 (por ejemplo, D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, E554K) ²¹
Posición del aminoácido 556 (por ejemplo, G556R) ⁶⁷
Posición del aminoácido 558 (por ejemplo, Q558H) ²³
Posición del aminoácido 559 (por ejemplo, M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (por ejemplo, G562D ^{5,7} /G562S ⁷³)
Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (por ejemplo, R575X ^{2,5} /R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 580 (por ejemplo, L580P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 586 (por ejemplo, T586I) ⁷
Posición del aminoácido 587 (por ejemplo, S587X) ⁷³
Posición del aminoácido 588 (por ejemplo, A588V ^{5,7} /A588P ⁷³)
Posición del aminoácido 591 (por ejemplo, N591S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 593 (por ejemplo, S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (por ejemplo, V597V ⁹ /V597L ¹³)
Posición del aminoácido 603 (por ejemplo, K603K) ⁵⁵
Posición del aminoácido 609 (por ejemplo, H609Hfs*46) ²⁶
Posición del aminoácido 610 (por ejemplo, I610Gfs*45 ⁹ , I610T ⁵⁷) ⁹

Posición del aminoácido 615 (por ejemplo, H615R) ²⁶
Posición del aminoácido 616 (por ejemplo, R616G ²⁸ /R616H ⁷³)
Posición del aminoácido 619 (por ejemplo, T619A) ²⁸
Posición del aminoácido 623 (por ejemplo, A623A) ²⁸
Posición del aminoácido 625 (por ejemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posición del aminoácido 627 (por ejemplo, I627T) ⁷
Posición del aminoácido 628 (por ejemplo, G628Wfs*3) ⁷⁰
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, E636G) ²
Posición del aminoácido 648 (por ejemplo, G648Vfs*6 ⁵ , G648V ⁵⁰)
Posición del aminoácido 655 (por ejemplo, T655I) ⁷
Posición del aminoácido 669 (por ejemplo, I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 676 (por ejemplo, D676Y) ¹¹
Posición del aminoácido 677 (por ejemplo, M677V) ^{7,13}
Posición del aminoácido 679 (por ejemplo, A679V) ⁵⁸
Posición del aminoácido 685 (por ejemplo, G685W) ⁶⁰
Posición del aminoácido 696 (por ejemplo, R696W ²⁷ /R696Q ⁵⁸)
Posición del aminoácido 698 (por ejemplo, R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)
Posición del aminoácido 699 (por ejemplo, S699P) ⁹
Posición del aminoácido 701 (por ejemplo, S701P) ⁵⁸
Posición del aminoácido 702 (por ejemplo, Q702X) ⁸⁹
Posición del aminoácido 709 (por ejemplo, E709K) ⁷
Posición del aminoácido 710 (por ejemplo, P710P) ⁷
Posición del aminoácido 712 (por ejemplo, L712L) ²⁸
Posición del aminoácido 721 (por ejemplo, Y721C) ⁸⁸
Posición del aminoácido 729 (por ejemplo, D724N) ³⁹
Posición del aminoácido 731 (por ejemplo, P731S) ²³
Posición del aminoácido 740 (por ejemplo, P740Qfs*6) ⁷³
Posición del aminoácido 758 (por ejemplo, G758R) ⁵
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, G766R) ^{5,24}
Posición del aminoácido 772 (por ejemplo, Y772X) ⁵
Posición del aminoácido 804 (por ejemplo, A804A) ⁷
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, G806D ⁴⁴ /G806G ⁵⁵)
Posición del aminoácido 809 (por ejemplo, S809F) ⁸¹

Posición del aminoácido 817 (por ejemplo, G817G) ⁸⁸
Posición del aminoácido 818 (por ejemplo, Y818F) ⁷
Posición del aminoácido 824 (por ejemplo, G824E) ⁴²
Posición del aminoácido 825 (por ejemplo, G825G) ⁷³
Posición del aminoácido 830 (por ejemplo, R830Gfs*28) ⁷³
Posición del aminoácido 832 (por ejemplo, R832C ^{7,26} /R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (por ejemplo, D842G) ²
Posición del aminoácido 848 (por ejemplo, D848N) ⁷³
Posición del aminoácido 855 (por ejemplo, G855R) ¹¹
Posición del aminoácido 859 (por ejemplo, T859R) ^{5,7}
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, A865V) ²⁷
Posición del aminoácido 866 (por ejemplo, S866A) ⁵⁷
Posición del aminoácido 868 (por ejemplo, V868D) ⁷³
Posición del aminoácido 869 (por ejemplo, Q869P) ⁷³
Posición del aminoácido 875 (por ejemplo, Q875X) ⁷³
Posición del aminoácido 877 (por ejemplo, G877R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 879 (por ejemplo, I879R) ⁸⁸
Posición del aminoácido 893 (por ejemplo, A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, S901R ¹⁷ /S901I ⁷³)
Posición del aminoácido 903 (por ejemplo, V903G) ⁵⁷
Posición del aminoácido Δ 919 ¹²
Posición del aminoácido 923 (por ejemplo, T923P) ^{2,7}
Posición del aminoácido 926 (por ejemplo, A926P) ^{2,7}
Posición del aminoácido 928 (por ejemplo, R928X ¹⁵ /R928Q ⁴⁰)
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , K930Efs*49 ²⁶)
Posición del aminoácido 931 (por ejemplo, Q931P) ²⁷
Posición del aminoácido 945 (por ejemplo, S945N) ⁵⁷
Posición del aminoácido 948 (por ejemplo, R948C) ^{5,7,26}
Posición del aminoácido 958 (por ejemplo, R958Q) ²⁸
Posición del aminoácido 969 (por ejemplo, K969K) ⁸⁸
Posiciones del aminoácido Δ 969-972 ⁵
Posición del aminoácido 973 (por ejemplo, T973I) ⁵⁷
Posición del aminoácido 976 (por ejemplo, Q976R ⁵⁸ /Q976X ⁸⁸)

Posición del aminoácido 979 (por ejemplo, N979D) ^{5,7}
Posición del aminoácido 981 (por ejemplo, Y981Y) ²⁸
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, G982R) ^{2,5,7}
Posiciones del aminoácido 444 y 982 (por ejemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 995 (por ejemplo, A995A) ²⁸
Posición del aminoácido 1001 (por ejemplo, R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (por ejemplo, G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (por ejemplo, G1004D) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1027 (por ejemplo, S1027R) ²⁶
Posición del aminoácido 1028 (por ejemplo, A1028A ^{7,10,88} , A1028E ⁸⁸)
Posición del aminoácido 1029 (por ejemplo, T1029K) ⁵
Posición del aminoácido 1032 (por ejemplo, G1032R) ¹²
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, Y1041X) ⁹
Posición del aminoácido 1044 (por ejemplo, A1044P) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, R1050C) ^{2,7,57}
Posición del aminoácido 1053 (por ejemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (por ejemplo, L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (por ejemplo, R1057X ² /R1057Q ⁵⁸)
Posición del aminoácido 1058 (por ejemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X ⁷³)
Posición del aminoácido 1061 (por ejemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posición del aminoácido 1083 (por ejemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1086 (por ejemplo, T1086T) ²⁸
Posición del aminoácido 1090 (por ejemplo, R1090X) ^{2,5}
Posición del aminoácido 1099 (por ejemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posición del aminoácido 1100 (por ejemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (por ejemplo, A1110E) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1112 (por ejemplo, V1112F) ⁷⁰
Posición del aminoácido 1116 (por ejemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posición del aminoácido 1120 (por ejemplo, S1120N) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1128 (por ejemplo, R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, D1131V) ²⁷
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, S1144R) ⁷

Posición del aminoácido 1147 (por ejemplo, V1147X) ⁵
Posición del aminoácido 1153 (por ejemplo, R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
Posición del aminoácido 1154 (por ejemplo, S1154P) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1162 (por ejemplo, E1162X) ³⁹
Posición del aminoácido Δ 1165 ⁸⁸
Posición del aminoácido 1164 (por ejemplo, V1164Gfs*7)
Posición del aminoácido 1173 (por ejemplo, N1173D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1175 (por ejemplo, K1175T) ⁵⁸
Posición del aminoácido 1186 (por ejemplo, E1186K) ⁷
Posición del aminoácido 1192 (por ejemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1196 (por ejemplo, Q1196X) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1197 (por ejemplo, L1197G) ⁷
Posición del aminoácido 1198 (por ejemplo, H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1204 (por ejemplo, L1204P) ⁸⁸
Posición del aminoácido 1208 (por ejemplo Y1208C) ⁷³
Posición del aminoácido 1210 (por ejemplo, T1210P ^{5,7} /T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, N1211D) ⁷
Posición del aminoácido 1212 (por ejemplo, V1212F) ³⁶
Posición del aminoácido 1215 (por ejemplo, Q1215X) ⁵
Posición del aminoácido 1221 (por ejemplo, R1221K) ⁵³
Posición del aminoácido 1223 (por ejemplo, E1223D) ⁷
Posición del aminoácido 1226 (por ejemplo, R1226P) ⁷³
Posición del aminoácido 1228 (por ejemplo, A1228V) ⁷
Posición del aminoácido 1231 (por ejemplo, R1231W ^{5,7} /R1231Q ^{5,7})
Posición del aminoácido 1232 (por ejemplo, A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (por ejemplo, R1235X) ^{5,12}
Posición del aminoácido 1242 (por ejemplo, L1242I) ^{5,7}
Posición del aminoácido 1243 (por ejemplo, D1243G) ⁶⁷
Posición del aminoácido 1249 (por ejemplo, L1249X) ⁷³
Posición del aminoácido 1256 (por ejemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posición del aminoácido 1268 (por ejemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1276 (por ejemplo, R1276H) ³⁰
Posición del aminoácido 1283 (por ejemplo, A1283A ²⁸ /A1283V ⁸⁸)
Posición del aminoácido 1292 (por ejemplo, G1292V) ⁷³

Posición del aminoácido 1298 (por ejemplo, G1298R) ⁵
Posición del aminoácido 1302 (por ejemplo, E1302X) ⁵
Posición del aminoácido 1311 (por ejemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (por ejemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Posición del aminoácido 1321 (por ejemplo, S1321N) ⁵⁷
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 5 c.3901G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme 5; Intrón 7 c.6111G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c.9081delG ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c.9081G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 9 c.9081G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS9+1G>T ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 13 c.143513_1435-8del ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS13del-13^-8 ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 16 c.20128T>G ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c.21781G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c.21781G>A ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 18 c.21781G>C ⁵
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 18 c.21792A>G ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 19 c.2343+1G>T ⁵
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 19 c.2343+2T>C ⁵
Mutación del sitio de empalme IVS19+2T>C ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS19+1G>A ²²
Mutación del sitio de empalme 3' Intrón 21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación del sitio de empalme 5' Intrón 24 c.32131delG ⁵

IVS35-6C>G ⁸⁹
Mutación putativa de empalme 1198-1G>C ¹⁷
Mutación putativa de empalme 1810-3C>G ¹⁷
Mutación putativa de empalme 2178+1G>A ¹⁷
Mutación putativa de empalme 2344-1G>T ¹⁷
Mutación putativa de empalme c.2611-2A>T ³⁹
Mutación putativa de empalme 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ^{44,78}
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
174C>T ⁵⁴
c.245T>C ⁸⁷
c.249_250insT ¹⁸
270T>C ⁵⁴
402C>T ⁵⁴
585G>C ⁵⁴
c.611+1G>A ⁷⁰
c.611+4A>G ³⁶
c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
696G>T ⁵⁴
c. 784+1G>C ⁴⁹
807T>C ⁵⁴
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
c.909-15A>G ⁶⁶

957A>G ⁵⁴
c.1084-2A>G ⁵⁷
1145 1bp delección ⁹⁰
1281C>T ^{54,57}
c.1309-165C > T ¹⁹
c.1434 + 174G > A ¹⁹
c.1434 + 70C > T ¹⁹
c.1530C>A ⁵⁷
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ^{33,59}
c.1638+32T>C ⁶⁶
c.1638+80C>T ⁶⁶
1671C>T ⁵⁴
1791G>T ⁵⁴
1939delA ¹⁴
c.2075+3A>G ⁵³
c.2081T>A ³¹
c.2093G>A ⁶⁵
2098delA ¹⁶
c.2138-8T>G ⁶⁷
2142A>G ⁵⁴
c.2178+1G>T ^{36,39}
c.2179-17C>A ⁶⁶
c.2344-157T>G ⁶⁶
c.2344-17T>C ⁶⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2541delG ⁸⁷
c.2620C>T ^{32,33}
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3084A>G ^{48,54}
c.3213 +4 A>G ^{9,37}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵

3285A>G ⁵⁴
c.3382C>T ⁷⁵
3435A>G ⁵⁴
c.3491delT ⁷²
c.3589C>T ⁵⁷
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3766-34A>G ⁶⁶
c.3767-3768insC ⁶
c.3770delA ⁶⁷
c.3826C>T ⁷²
c.3846C>T ⁵⁷
c.3929delG ⁶⁷
c.*236A>G ⁶⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

Tabla 4. Mutaciones seleccionadas de ABCB11 asociadas con PFIC-2

Posición del aminoácido 1 (por ejemplo, M1V) ⁹
Posición del aminoácido 4 (por ejemplo, S4X) ⁶⁴
Posición del aminoácido 19 (por ejemplo, G19R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 25 (por ejemplo, S25X) ¹⁴
Posición del aminoácido 26 (por ejemplo, Y26Ifs*7) ³⁸
Posición del aminoácido 50 (por ejemplo, L50S) ^{7,57}
Posición del aminoácido 52 (por ejemplo, R52W) ²⁶
Posición del aminoácido 58 (por ejemplo, D58N) ⁶²
Posición del aminoácido 62 (por ejemplo, M62K) ⁹
Posición del aminoácido 66 (por ejemplo, S66N) ¹⁷
Posición del aminoácido 68 (por ejemplo, C68Y) ⁴¹
Posición del aminoácido 93 (por ejemplo, Y93S) ¹³
Posición del aminoácido 101 (por ejemplo, Q101Dfs*8) ⁹
Posición del aminoácido 107 (por ejemplo, C107R) ³⁶
Posición del aminoácido 112 (por ejemplo, I112T) ⁹
Posición del aminoácido 114 (por ejemplo, W114R) ^{2,9}
Posición del aminoácido 129 (por ejemplo, C129Y) ²⁵

Posición del aminoácido 135 (por ejemplo, E135K ¹³ /E135L ¹⁷)
Posición del aminoácido 167 (por ejemplo, A167V ⁷ /A167T ^{9,17})
Posición del aminoácido 182 (por ejemplo, I182K) ⁹
Posición del aminoácido 183 (por ejemplo, M183V ⁸ /M183T ⁹)
Posición del aminoácido 225 (por ejemplo, T225P) ⁵⁷
Posición del aminoácido 226 (por ejemplo, S226L) ⁹
Posición del aminoácido 232 (por ejemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posición del aminoácido 233 (por ejemplo, L233S) ⁸⁶
Posición del aminoácido 238 (por ejemplo, G238V) ^{2,7}
Posición del aminoácido 242 (por ejemplo, T242I) ⁷
Posición del aminoácido 245 (por ejemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posición del aminoácido 256 (por ejemplo, A256G) ⁹
Posición del aminoácido 260 (por ejemplo, G260D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 284 (por ejemplo, V284L) ⁷
Posición del aminoácido 297 (por ejemplo, E297G) ^{2,7}
Posición del aminoácido 303 (por ejemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ , R303fsX321 ⁸³)
Posición del aminoácido 304 (por ejemplo, Y304X) ²⁶
Posición del aminoácido 312 (por ejemplo, Q312H) ⁷
Posición del aminoácido 313 (por ejemplo, R313S) ⁷
Posición del aminoácido 314 (por ejemplo, W314X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 318 (por ejemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posición del aminoácido 327 (por ejemplo, G327E) ⁷
Posición del aminoácido 330 (por ejemplo, V330X) ²⁴
Posición del aminoácido 336 (por ejemplo, C336S) ^{2,7}
Posición del aminoácido 337 (por ejemplo, Y337H) ²¹
Posición del aminoácido 342 (por ejemplo, W342G) ⁵⁰
Posición del aminoácido 354 (por ejemplo, R354X) ⁹
Posición del aminoácido 361 (por ejemplo, Q361X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 366 (por ejemplo, V366D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 386 (por ejemplo, G386X) ³⁴
Posiciones del aminoácido Δ 383-389 ⁵⁷
Posición del aminoácido 387 (por ejemplo, R387H) ⁹
Posición del aminoácido 390 (por ejemplo, A390P) ⁷

Posición del aminoácido 410 (por ejemplo, G410D) ⁷
Posición del aminoácido 413 (por ejemplo, L413W) ⁷
Posición del aminoácido 415 (por ejemplo, R415X) ⁴²
Posición del aminoácido 420 (por ejemplo, I420T) ⁹
Posición del aminoácido 454 (por ejemplo, V454X) ⁴⁹
Posición del aminoácido 455 (por ejemplo, G455E) ⁹
Posición del aminoácido 461 (por ejemplo, K461E) ^{2,7}
Posición del aminoácido 463 (por ejemplo, T463I) ⁷
Posición del aminoácido 466 (por ejemplo, Q466K) ⁷
Posición del aminoácido 470 (por ejemplo, R470Q ⁷ /R470X ⁹)
Posición del aminoácido 472 (por ejemplo, Y472X ¹⁴ /Y472C ²⁷)
Posición del aminoácido 475 (por ejemplo, C475X) ²⁹
Posición del aminoácido 481 (por ejemplo, V481E) ⁷
Posición del aminoácido 482 (por ejemplo, D482G) ^{2,7}
Posición del aminoácido 484 (por ejemplo, H484Rfs*5) ⁹
Posición del aminoácido 487 (por ejemplo, R487H ² /R487P ⁸⁴)
Posición del aminoácido 490 (por ejemplo, N490D) ⁷
Posición del aminoácido 493 (por ejemplo, W493X) ⁸
Posición del aminoácido 498 (por ejemplo, I498T) ⁷
Posición del aminoácido 501 (por ejemplo, V501G) ⁶⁸
Posición del aminoácido 512 (por ejemplo, I512T) ⁷
Posición del aminoácido 515 (por ejemplo, N515T ⁷ /N515D ⁶⁴)
Posición del aminoácido 516 (por ejemplo, I516M) ¹⁷
Posición del aminoácido 517 (por ejemplo, R517H) ⁷
Posición del aminoácido 520 (por ejemplo, R520X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 523 (por ejemplo, A523G) ¹³
Posición del aminoácido 528 (por ejemplo, I528X) ⁹
Posición del aminoácido 540 (por ejemplo, F540L) ⁴⁶
Posición del aminoácido 541 (por ejemplo, I541L ⁷ /I541T ¹⁷)
Posición del aminoácido 548 (por ejemplo, F548Y) ⁷
Posición del aminoácido 549 (por ejemplo, D549V) ⁹
Posición del aminoácido 554 (por ejemplo, E554K) ²¹
Posición del aminoácido 559 (por ejemplo, M559T) ⁵⁷
Posición del aminoácido 562 (por ejemplo, G562D) ⁷

Posición del aminoácido 570 (por ejemplo, A570T ⁷ /A570V ²⁶)
Posición del aminoácido 575 (por ejemplo, R575X ² /R575Q ²¹)
Posición del aminoácido 588 (por ejemplo, A588V) ⁷
Posición del aminoácido 591 (por ejemplo, N591S) ^{9,17}
Posición del aminoácido 593 (por ejemplo, S593R) ^{2,7}
Posición del aminoácido 597 (por ejemplo, V597V ⁹ /V597L ¹³)
Posiciones del aminoácido 591 y 597 (por ejemplo, N591S+V597V) ⁹
Posición del aminoácido 603 (por ejemplo, K603K) ⁵⁵
Posición del aminoácido 609 (por ejemplo, H609Hfs*46) ²⁶
Posición del aminoácido 610 (por ejemplo, I610Gfs*45) ⁹
Posición del aminoácido 615 (por ejemplo, H615R) ²⁶
Posición del aminoácido 625 (por ejemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posición del aminoácido 627 (por ejemplo, I627T) ⁷
Posición del aminoácido 636 (por ejemplo, E636G) ²
Posición del aminoácido 669 (por ejemplo, I669V) ²⁶
Posición del aminoácido 698 (por ejemplo, R609H) ⁹
Posiciones del aminoácido 112 y 698 (por ejemplo, I112T+R698H) ⁹
Posición del aminoácido 699 (por ejemplo, S699P) ⁹
Posición del aminoácido 766 (por ejemplo, G766R) ²⁴
Posición del aminoácido 806 (por ejemplo, G806G) ⁵⁵
Posición del aminoácido 824 (por ejemplo, G824E) ⁴²
Posición del aminoácido 832 (por ejemplo, R832C ^{7,26} /R832H ⁴¹)
Posición del aminoácido 842 (por ejemplo, D842G) ²
Posición del aminoácido 859 (por ejemplo, T859R) ⁷
Posición del aminoácido 865 (por ejemplo, A865V) ⁴⁵
Posición del aminoácido 877 (por ejemplo, G877R) ⁵⁶
Posición del aminoácido 893 (por ejemplo, A893V) ⁵⁷
Posición del aminoácido 901 (por ejemplo, S901R) ¹⁷
Posición del aminoácido 903 (por ejemplo, V903G) ⁵⁷
Posición del aminoácido Δ 919 ¹²
Posición del aminoácido 928 (por ejemplo, R928X) ^{15,21}
Posición del aminoácido 930 (por ejemplo, K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Posición del aminoácido 948 (por ejemplo, R948C) ^{7,26}

Posición del aminoácido 979 (por ejemplo, N979D) ⁷
Posición del aminoácido 982 (por ejemplo, G982R) ^{2,7}
Posiciones del aminoácido 444 y 982 (por ejemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posición del aminoácido 1001 (por ejemplo, R1001R) ⁹
Posición del aminoácido 1003 (por ejemplo, G1003R) ²⁴
Posición del aminoácido 1004 (por ejemplo, G1004D) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1027 (por ejemplo, S1027R) ²⁶
Posición del aminoácido 1028 (por ejemplo, A1028A) ¹⁰
Posición del aminoácido 1032 (por ejemplo, G1032R) ¹²
Posición del aminoácido 1041 (por ejemplo, Y1041X) ⁹
Posición del aminoácido 1050 (por ejemplo, R1050C) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1053 (por ejemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1055 (por ejemplo, L1055P) ³⁶
Posición del aminoácido 1057 (por ejemplo, R1057X) ²
Posición del aminoácido 1058 (por ejemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷)
Posición del aminoácido 1061 (por ejemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posición del aminoácido 1083 (por ejemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posición del aminoácido 1090 (por ejemplo, R1090X) ²
Posición del aminoácido 1099 (por ejemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posición del aminoácido 1100 (por ejemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posición del aminoácido 1110 (por ejemplo, A1110E) ⁷
Posición del aminoácido 1116 (por ejemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posición del aminoácido 1128 (por ejemplo, R1128C) ^{7,13}
Posición del aminoácido 1131 (por ejemplo, D1131V) ²⁷
Posición del aminoácido 1144 (por ejemplo, S1144R) ⁷
Posición del aminoácido 1153 (por ejemplo, R1153C ^{2,7} /R1153H ^{7,26})
Posición del aminoácido 1154 (por ejemplo, S1154P) ⁷
Posición del aminoácido 1173 (por ejemplo, N1173D) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1192 (por ejemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posición del aminoácido 1198 (por ejemplo, H1198R) ²⁷
Posición del aminoácido 1210 (por ejemplo, T1210P ⁷ /T1210F ⁵⁷)
Posición del aminoácido 1211 (por ejemplo, N1211D) ⁷

Posición del aminoácido 1212 (por ejemplo, V1212F) ³⁶
Posición del aminoácido 1231 (por ejemplo, R1231W ⁷ /R1223Q ⁷)
Posición del aminoácido 1232 (por ejemplo, A1232D) ¹⁷
Posición del aminoácido 1235 (por ejemplo, R1235X) ¹²
Posición del aminoácido 1242 (por ejemplo, L1242I) ⁷
Posición del aminoácido 1256 (por ejemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posición del aminoácido 1268 (por ejemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posición del aminoácido 1302 (por ejemplo E1302X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1311 (por ejemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posición del aminoácido 1316 (por ejemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Intrón 4 ((+3)A>C) ¹
Mutación del sitio de empalme IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutación del sitio de empalme IVS9+1G>T ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS13del-13 ⁸ -8 ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS16-8T>G ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS18+1G>A ¹⁴
Mutación del sitio de empalme IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutación putativa de empalme 1198-1G>C ¹⁷
Mutación putativa de empalme 1810-3C>G ¹⁷
Mutación putativa de empalme 2178+1G>A ¹⁷
Mutación putativa de empalme 2344-1G>T ¹⁷
Mutación putativa de empalme 3213+1_3213+2delinsA ¹⁷
c.-24C>A ⁷⁸
c.76 13 G>T ⁹
c.77-19T>A ⁵²
c.90_93delGAAA ¹⁸
c.124G>A ⁶⁹
c.150 +3 A>C ¹⁰
c.249_250insT ¹⁸
c.611+1G>A ⁸⁴
c.611+4A>G ³⁶

c.612-15_-6del10bp ⁵⁵
c.625A>C ³¹
c.627+5G>T ³¹
c.625A>C/ c.627+5G>T ³¹
c.886C>T ³¹
c.890A>G ⁵⁹
c.908+1G>A ⁵⁷
c.908+5G>A ⁵⁵
c.908delG ⁵⁹
1273 1bp delección ⁹¹
c.1084-2A>G ⁵⁷
c.1445A>G ⁵⁹
c.1587-1589delCTT ³¹
c.1621A>C ⁵⁹
1939delA ¹⁴
c.2081T>A ³¹
2098delA ¹⁶
c.2343+1 G>T ⁸⁰
c.2178+1G>T ³⁶
c.2417G>A ⁷⁸
c.2620C>T ³²
c.2815-8A>G ⁵⁵
c.3003A>G ³⁷
c.3213 +4 A>G ^{9,37}
c.3213 +5 G>A ⁹
c.3268C>T ⁷⁵
c.3382C>T ⁷⁵
c.3765(+1 +5)del5 ⁴²
c.3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

^A Una mutación para 'X' denota un codón de terminación temprana

Referencias para las Tablas 3 y 4

¹ Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.

² Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.

- ³ Stindt et al., *Liver Int.* 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- ⁴ Gao et al., *Shandong Yiyao* 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- ⁵ Strautnieks et al., *Gastroenterology*. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- ⁶ Kagawa et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- 5 ⁷ Byrne et al., *Hepatology*. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- ⁸ Chen et al., *J Pediatr*. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- ⁹ Davit-Spraul et al., *Hepatology* 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- ¹⁰ Dröge et al., *Sci Rep*. 2016, vol. 6: 24827.
- ¹¹ Lang et al., *Pharmacogenet Genomics*. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- 10 ¹² Ellinger et al., *World J Gastroenterol*. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- ¹³ Vitale et al., *J Gastroenterol*. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- ¹⁴ Knisely et al., *Hepatology*. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- ¹⁵ Ellis et al., *Hepatology*. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- ¹⁶ Lam et al., *J Hepatol*. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- 15 ¹⁷ Varma et al., *Hepatology* 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- ¹⁸ Treepongkaruna et al., *World J Gastroenterol*. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- ¹⁹ Zarenezhad et al., *Hepatitis Monthly*: 2017, vol. 17(2); e43500.
- ²⁰ Hayashi et al., *Hepatol Res*. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- ²¹ Guorui et al., *Linchuang Erke Zazhi* 2013, vol. 31(10), 905-909.
- 20 ²² van Mil et al., *Gastroenterology*. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- ²³ Anzivino et al., *Dig Liver Dis*. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- ²⁴ Park et al., *World J Gastroenterol*. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- ²⁵ Imagawa et al., *J Hum Genet*. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- ²⁶ Giovannoni et al., *PLoS One*. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- 25 ²⁷ Hu et al., *Mol Med Rep*. 2014, vol. 10(3), p. 1264-1274.
- ²⁸ Lang et al., *Drug Metab Dispos*. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- ²⁹ Masahata et al., *Transplant Proc*. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- ³⁰ Holz et al., *Hepatol Commun*. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- ³¹ Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Suplemento 1, pp. S180.
- 30 **Número abstracto: OP284.**
³² Francalanci et al., *Laboratory Investigation* 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A.
Número abstracto: 1526.
³³ Francalanci et al., *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16.
Número abstracto: T.N.5.
- 35 ³⁴ Shah et al., *J Pediatr Genet*. 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- ³⁵ Gao et al., *Hepatitis Monthly* 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.

- ³⁶ Evason et al., *Am J Surg Pathol*. 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- ³⁷ Davit-Spraul et al., *Mol Genet Metab*. 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- ³⁸ Maggiore et al., *J Hepatol*. 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- ³⁹ McKay et al., *Version 2. F1000Res*. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- 5 ⁴⁰ Liu et al., *Pediatr Int*. 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- ⁴¹ Waisbourd-Zinman et al., *Ann Hepatol*. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- ⁴² Griffin, et al., *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016, vol. 2016.
- Número abstracto: A200. Información de la reunión: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, Estados Unidos 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- 10 ⁴³ Qiu et al., *Hepatology* 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- ⁴⁴ Imagawa et al., *Sci Rep*. 2017, 7:41806.
- ⁴⁵ Kang et al., *J Pathol Transl Med*. 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03.
- [Publicación electrónica antes de la impresión]
- ⁴⁶ Takahashi et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- 15 ⁴⁷ Shimizu et al., *Am J Transplant*. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- ⁴⁸ Krawczyk et al., *Ann Hepatol*. 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- ⁴⁹ Sharma et al., *BMC Gastroenterol*. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- ⁵⁰ Sattler et al., *Journal of Hepatology* 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177.
- Información de la reunión.: Congreso Internacional del Hígado/52ª Reunión Anual de la
- 20 Asociación-Europea-para-el-Estudio-del-Hígado. Amsterdam, Países Bajos. Abril 19 -23, 2017.
- European Assoc Study Liver.
- ⁵¹ Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- ⁵² Sciveres. *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Suppl. SUPPL. 5, pp. S329.
- Número abstracto: CO18. Información de la reunión: XVII Congreso Nacional SIGENP. Pescara,
- 25 Italia. 07 Oct 2010-09 Oct 2010
- ⁵³ Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- ⁵⁴ Ho et al., *Pharmacogenet Genomics*. 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- ⁵⁵ Wang et al., *Hepatol Res*. 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- ⁵⁶ Shaprio et al., *J Hum Genet*. 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- 30 ⁵⁷ Bounford. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. No. de orden: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- ⁵⁸ Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther*. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- ⁵⁹ Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- ⁶⁰ Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Suppl. SUPPL.
- 35 1, pp. 620. Número abstracto: H-P-045. Información de la reunión: 49a Reunión Anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ESPGHAN 2016.

Atenas, Grecia. 25 Mayo 2016-28 Mayo 2016.

⁶¹ Pauli-Magnus et al., *Hepatology* 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print.
Información de la reunión.: 54ª Reunión Anual de la Asociación Estadounidense para el Estudio
de Enfermedades Hepáticas. Boston, MA, EE. UU. Octubre 24-28, 2003. American Association
for the Study of Liver Diseases.

⁶² Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Suplemento 1, pp. S362.
Número abstracto: PP0347. Información de la reunión: 26a Conferencia Anual de la Asociación
de Asia Pacífico para el Estudio del Hígado, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19
Feb 2017.

⁶³ Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Suplemento 1, pp. S848.
Número abstracto: P.752. Información de la reunión: 27o Congreso Internacional de The
Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, España. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.

⁶⁴ Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123.

⁶⁵ Sherrif et al., *Liver international: official journal of the International Association for the
Study of the Liver* 2013, vol. 33, No. 8, pp. 1266-1270.

⁶⁶ Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

⁶⁷ Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

⁶⁸ Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 20(9), p. 758-764.

⁶⁹ Harmanci et al., *Experimental and Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Supp.
SUPPL. 2, pp. 76. Número abstracto: P62. Información de la reunión: 1er Congreso de la Turkic
World Transplantation Society. Astana, Kazajstán. 20 Mayo 2015-22 Mayo 2015.

⁷⁰ Herbst et al., *Mol Cell Probes.* 2015, vol. 29(5), p. 291-298.

⁷¹ Moghadamrad et al., *Hepatology.* 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.

⁷² Holz et al., *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2016, vol. 54, No. 8. Número abstracto:
KV275. Información de la reunión: Viszeralmedizin 2016, 71. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft fur Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion
Endoskopie - 10. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft fur Allgemein- und Viszeralchirurgie.
Hamburg, Alemania. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.

⁷³ Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.

⁷⁴ Hao et al., *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2017, vol.
10(3), p. 3480-3487.

⁷⁵ Arnell et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 494-499.

⁷⁶ Sharma et al., *Indian Journal of Gastroenterology* 2017, vol. 36, No. 1, Supp.
Suplemento 1, pp. A99. Número abstracto: M-20. Información de la reunión: 58a Conferencia
Anual de la Sociedad India de Gastroenterología, ISGCON 2017. Bhubaneswar, India. 14 Dic
2017-17 Dic 2017.

⁷⁷ Beauséjour et al., Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25(6), p. 311-314.

⁷⁸ Imagawa et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 63, Supp. Suplemento 2, pp. S51. Número abstracto: 166. Información de la reunión: Congreso Mundial de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2016. Montreal, QC, Canadá
5 05 Oct 2016-08 Oct 2016.

⁷⁹ Peng et al., Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics) 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.

⁸⁰ Tibesar et al., Case Rep Pediatr. 2014, vol. 2014: 185923.

⁸¹ Ng et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 66, Supp. Suplemento 2, pp. 860. Número abstracto: H-P-127. Información de la reunión: 51a Reunión Anual de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, ESPGHAN 2018. Geneva, Suiza 09 Mayo 2018-12 Mayo 2018.
10

⁸² Wong et al., Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.

⁸³ Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

⁸⁴ Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.
15

⁸⁵ Scheimann et al., Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A452. Información de la reunión.: Reunión de la Semana de las Enfermedades Digestivas/108ª Reunión Anual de la Asociación Americana de Gastroenterología. Washington, DC, EE. UU. May 19 -24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.
20

⁸⁶ Jaquotot-Haerranz et al., Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105(1), p. 52-54.

⁸⁷ Khosla et al., American Journal of Gastroenterology 2015, vol. 110, No. Suppl. 1, pp. S397. Información de la reunión.: 80ª Reunión Científica Anual del American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, EE. UU. Octubre 16 -21, 2015.
25

⁸⁸ Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

⁸⁹ Liu et al., Liver International 2010, vol. 30(6), p. 809-815.

⁹⁰ Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

⁹¹ Patente de EE. UU. No. 9,295,677

En algunas modalidades, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.
30

Se proporcionan métodos para tratar PFIC (por ejemplo, PFIC-1 y PFIC-2) en un sujeto que incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC (por ejemplo, un ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o mutación Myo5b), y administrar (por ejemplo, administrar específica o selectivamente)
35

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto que se determina que tiene una mutación asociada con PFIC. En algunas modalidades, la mutación es una mutación ATP8B1 o ABCB11. Por ejemplo, una mutación como se proporciona en cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas modalidades, la mutación en ATP8B1 se selecciona de L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R. En algunas modalidades, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.

También se proporcionan métodos para tratar PFIC (por ejemplo, PFIC-1 y PFIC-2) en necesidad de los mismos, el método comprende: (a) detectar una mutación asociada con PFIC (por ejemplo, una mutación ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o Myo5b) en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la modificación de cristal I de odevixibat. En algunas modalidades, los métodos para tratar PFIC pueden incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene una mutación asociada con PFIC (por ejemplo, un ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 o mutación Myo5b). En algunas modalidades, la mutación es una mutación ATP8B1 o ABCB11. Por ejemplo, una mutación como se proporciona en cualquiera de las Tablas 1-4. En algunas modalidades, la mutación en ATP8B1 se selecciona de L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, y G1040R. En algunas modalidades, la mutación en ABCB11 se selecciona de A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, y R1268Q.

En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto mediante el uso de cualquier prueba reconocida en la técnica, incluida la secuenciación de próxima generación (NGS). En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene una mutación asociada con PFIC utilizando una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA para identificar una mutación asociada con PFIC en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o realizando cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en este documento. Los métodos adicionales para diagnosticar PFIC se describen en Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104, incorporado como referencia en su totalidad en este documento.

En algunas modalidades, el tratamiento de PFIC (por ejemplo, PFIC-1 o PFIC-2) disminuye el nivel de ácidos biliares en suero en el sujeto. En algunas modalidades, el nivel de ácidos biliares en suero se determina mediante, por ejemplo, un ensayo enzimático ELISA o los ensayos para la medición de ácidos biliares totales como se describe en Danese et al., *PLoS One.* 2017, vol. 12(6): e0179200, que se incorpora en este documento como referencia en su

totalidad. En algunas modalidades, el nivel de ácidos biliares séricos puede disminuir, por ejemplo, 10% a 40%, 20% a 50%, 30% a 60%, 40% a 70%, 50% a 80%, o en más del 90% del nivel de ácidos biliares en suero antes de la administración de la modificación de cristal I de odevixibat. En algunas modalidades, el tratamiento de la PFIC incluye el tratamiento del prurito.

5 Por lo tanto, en una modalidad, la invención se refiere a la modificación de cristal 1 de odevixibat descrita en este documento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno como se enumera anteriormente.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de la modificación de cristal 1 de odevixibat descrita en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento
10 o prevención de una enfermedad o trastorno como se enumera anteriormente.

En aún otra modalidad, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno como los enumerados anteriormente en un animal de sangre caliente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la modificación de cristal 1 de odevixibat descrita en este documento a un animal de sangre caliente que
15 necesite dicho tratamiento y/o profilaxis.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la modificación de cristal 1 de odevixibat descrita en este documento, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede comprender además al menos otra sustancia
20 activa, tal como una sustancia activa seleccionada de un inhibidor de IBAT; un péptido enteroendocrino o potenciador del mismo; un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV; una biguanidina; un mimético de incretina; una tiazolidinona; un agonista de PPAR; un inhibidor de la HMG Co-A reductasa; un aglutinante de ácidos biliares; un modulador del receptor TGR5; un miembro de la clase de compuestos de prostano; un agonista de guanilato ciclasa C; un agonista
25 de la serotonina 5-HT₄; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas sustancias activas. También se describen ejemplos de tales combinaciones en WO2012/064268.

La modificación de cristal 1 de odevixibat se puede administrar a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 a 1.0 mg/kg, tal
30 como aproximadamente 0.01 a 0.5 mg/kg, o tal como aproximadamente 0.01 a 0.2 mg/kg. , y esto puede proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como una tableta o cápsula, puede contener aproximadamente de 0.1 a 20 mg de ingrediente activo, tal como aproximadamente 0.1 a 10 mg, o tal como aproximadamente 0.2 a 5 mg, o tal como aproximadamente 0.2 a 1.0 mg. La dosis diaria se puede administrar como una dosis
35 única o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias. Una dosis diaria de odevixibat administrada por vía oral está preferiblemente entre aproximadamente 0.1 y 50 mg, más

preferiblemente entre aproximadamente 0.1 y 20 mg, tal como entre aproximadamente 0.2 y 10 mg, o tal como entre aproximadamente 0.2 y 5.0 mg.

Las formulaciones farmacéuticas de odeixibat pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de la modificación de cristal 1 de odeixibat y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes pueden por ejemplo, incluir rellenos, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes. En general, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es una formulación multiparticulada que contiene dosis bajas de la modificación de cristal 1 de odeixibat. Una formulación de este tipo permite la dosificación basada en el peso y puede ser particularmente adecuada para administrar a pacientes pediátricos. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica es una formulación pediátrica.

En algunas modalidades, las partículas son lo suficientemente pequeñas como para esparcirlas sobre los alimentos y tragarlas fácilmente. En algunas modalidades, las partículas se pueden tragar sin causar una percepción de arenilla. En algunas modalidades, las partículas no le dan al paciente la necesidad de masticarlas.

En algunas modalidades, cada partícula comprende un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea el núcleo. El núcleo de cada partícula puede ser un peletizado, un gránulo, un minicomprimido, una perla, una micropartícula o una microesfera. El ingrediente farmacéutico activo puede estar en el núcleo o en la capa de recubrimiento. En algunas modalidades, la capa de recubrimiento de cada partícula comprende el ingrediente farmacéutico activo, mientras que el núcleo de cada partícula no comprende el ingrediente farmacéutico activo.

Los núcleos pueden ser dispersables por vía oral y comprender ingredientes solubles como un azúcar (por ejemplo, sacarosa) o un polímero soluble (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa) o pueden ser no dispersables por vía oral y comprenden ingredientes no solubles como un polímero no soluble (por ejemplo, celulosa microcristalina). En algunas modalidades, los núcleos son esferas de celulosa microcristalina.

La capa de recubrimiento puede comprender además un polímero formador de película, tal como un polímero a base de celulosa, un polímero a base de polisacárido, un polímero a base de N-vinilpirrolidona, un acrilato, una acrilamida o copolímeros de los mismos. Los ejemplos de polímeros formadores de película adecuados incluyen alcohol polivinílico (PVA), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de ácido metacrílico, almidón, hidroxipropil almidón, quitosano, goma laca, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC; o hipromelosa), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de

hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), así como combinaciones de los mismos, tales como una mezcla de metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa (metolosa). En algunas modalidades, la capa de recubrimiento comprende un polímero filmógeno seleccionado del grupo que consiste en

5 hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), almidón, hidroxipropil almidón e hidroxipropilcelulosa (HPC).

La capa de recubrimiento puede comprender opcionalmente uno o más ingredientes adicionales, como un plastificante (por ejemplo, polietilenglicol, triacetina o citrato de trietilo), un agente antiadherente (por ejemplo, talco o estearato de magnesio) o un agente colorante (por

10 ejemplo, dióxido de titanio, óxidos de hierro, riboflavina o cúrcuma).

La dosificación requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico tratante al determinar el régimen individual y los niveles de dosis apropiados para un paciente en particular.

15 Definiciones

El término "modificación de cristal" se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico. Una modificación de cristal puede ser un solvato o un ansolvato.

El término "solvato" se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico, que tiene un disolvente (es decir, moléculas de disolvente) incorporado en su estructura

20 cristalina. Un "hidrato" es un solvato en donde el disolvente es agua.

El término "sesquihidrato" se refiere a un hidrato que contiene aproximadamente 1.5 moles de agua asociada con el cristal por mol de compuesto orgánico (es decir, un 1.5 de hidrato). Como se usa en este documento, un sesquihidrato incluye de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.8, más preferiblemente de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 1.7,

25 más preferiblemente de aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.6 e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1.45 a aproximadamente 1.55 moles de agua asociados con cada mol de odevixibat en un cristal. La cantidad de agua calculada en este documento excluye el agua adsorbida a la superficie del cristal.

El término "solvato mixto" se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico, que tiene dos o más moléculas de disolvente diferentes incorporadas en su estructura de cristal. Una de las al menos dos moléculas de disolvente puede ser agua.

30

El término "solvato isoestructural" se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico, en donde la fase sólida cristalina puede acomodar diferentes disolventes sin distorsión de la estructura cristalina.

El término "suspensión" se refiere a una solución saturada a la que se le agrega un exceso de sólido, formando así una mezcla de sólido y solución saturada.

35

Como se usa en este documento, el término "volúmenes vacíos" se refiere a canales, capas u otros vacíos más o menos aislados en la estructura de cristal.

Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en este documento. En algunas modalidades, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuadas para uso farmacéutico humano y que son generalmente seguras, no tóxicas y no son biológicamente ni de otra manera indeseables.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" se refiere a un valor o parámetro en este documento que incluye (y describe) modalidades que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente 20" incluye la descripción de "20". Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. En términos generales, el término "aproximadamente" se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza del 95% para la media) o dentro del 10 por ciento. del valor indicado, el que sea mayor.

La cristalinidad de una muestra cristalina de odevixibat se puede medir, por ejemplo, por métodos de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) o por métodos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), tales como el método descrito en la sección experimental. Cuando se hace referencia en este documento a un compuesto cristalino, preferiblemente la cristalinidad medida por métodos de DSC es mayor de aproximadamente 70%, tal como mayor de aproximadamente 80%, particularmente mayor de aproximadamente 90%, más particularmente mayor de aproximadamente 95%. En algunas de las modalidades, el grado de cristalinidad medido por métodos de DSC es superior a aproximadamente el 98%. En algunas de las modalidades, el grado de cristalinidad medido por métodos de DSC es superior a aproximadamente el 99%. El % de cristalinidad se refiere al porcentaje en peso de la masa total de la muestra que es cristalina.

Preferiblemente, una modificación de cristal de acuerdo con la invención está

sustancialmente libre de otras modificaciones de cristales del compuesto. Preferiblemente, las modificaciones de cristales de odevixibat descritas incluyen menos de, por ejemplo, aproximadamente 20%, aproximadamente 15%, aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 3% o particularmente menos de aproximadamente 1% en peso de otras modificaciones de cristales de odevixibat. Por lo tanto, preferiblemente, la pureza en fase sólida de las modificaciones de cristales descritas de odevixibat es mayor que aproximadamente 80%, mayor que aproximadamente 85%, mayor que aproximadamente 90%, mayor que aproximadamente 95%, mayor que aproximadamente 97%, o particularmente mayor que alrededor del 99%.

La invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos que no limitan la invención en ningún aspecto. Todos los documentos citados y las referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Abreviaturas

DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOH	etanol
MeOH	metanol
HR	humedad relativa
2-PrOH	2-propanol

MÉTODOS EXPERIMENTALES

Análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los análisis se realizaron a 22 °C en un difractómetro PANalytical X'Pert Pro equipado con un tubo largo de rayos X de foco fino de Cu y un detector PIXcel. Se utilizaron ranuras de divergencia automática y anti-dispersión junto con ranuras de Soller de 0.02 rad y un filtro de Ni. Las muestras secas se extendieron sobre soportes de fondo Silicon Zero (ZBH) cortados y se analizaron entre 2 y 40° en 2-theta con un tiempo de análisis de 17 minutos. Todas las muestras de suspensión se gotearon sobre sustratos de filtro de alúmina porosa templada y se analizaron dos veces mientras se secaban, primero con un escaneo de un minuto y 16 segundos (2 - 30° en 2-theta) y luego un escaneo de 7 minutos (2 - 30° en 2-theta). Se realizó un escaneo final de 17 minutos cuando la muestra se había secado durante varias horas.

Las muestras se centrifugaron durante el análisis para aumentar la aleatoriedad de las muestras. Se utilizaron los siguientes ajustes experimentales:

Tensión y corriente del tubo: 40 kV, 50 mA

Longitud de onda alfa1 (CuK α 1): 1.5406 Å

Longitud de onda alfa2 (CuK α 2): 1.5444 Å

Longitud de onda alfa1 y alfa2 media (CuK α): 1.5418 Å

Se sabe en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como equipo, preparación de la muestra o máquina usada). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de XRPD se darán cuenta de que las intensidades relativas de los picos pueden variar según la orientación de la muestra sometida a prueba y según el tipo y ajuste del instrumento utilizado. La persona experta también se dará cuenta de que la posición de los reflejos puede verse afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planicidad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, una persona experta en la técnica apreciará que el patrón de difracción presentado en este documento no debe interpretarse como absoluto y cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de polvo sustancialmente idéntico a los descritos en este documento cae dentro del alcance de la presente descripción (para más información, ver R. Jenkins and R.L. Snyder, "Introduction to X-ray powder diffractometry", John Wiley & Sons, 1996).

20 Análisis termogravimétrico (TGA)

Los análisis se realizaron en un Mettler TGA/SDTA 851e, equipado con un enfriador Julabo FP40. Se pesaron 1 - 10 mg de muestra en copas de Al de 100 μ L y se enjuagaron con gas nitrógeno seco durante el análisis. Se utilizaron dos métodos diferentes: en el "escaneo estándar", la muestra se escaneó de 25 a 200 °C con una tasa de escaneo de 10 °C/minuto, y en el "escaneo cuidadoso" la muestra se mantuvo a 25 °C durante 30 minutos y luego se escaneó de 25 a 100 °C con una tasa de escaneo de 10 °C/minuto.

Absorción dinámica de vapor (DVS)

Las mediciones de DVS se realizaron con un SPS11-100n "Sorptions Prüfsystem" de ProUmid (anteriormente "Projekt Messtechnik"), August-Nagel-Str. 23, 89079 Ulm (Alemania). Se utilizaron aproximadamente 20 mg de muestra. Se utilizaron tasas de cambio de humedad del 5% por hora. La muestra se colocó en un soporte de aluminio o platino encima de una microbalanza y se dejó equilibrar a 0% de HR antes de comenzar el programa de humedad predefinido:

- 35 (1) 5 h a 0% HR
- (2) 0 $\rightarrow$ 95% HR (5%/h); 5 h a 95% HR

(3) 95 → 0% HR (5%/h); 5 h a 0% HR

(4) 0 → 95% HR (5%/h); 5 h a 95% HR

(5) 95 → 0% HR (5%/h); 5 h a 0% HR

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

5 Los análisis se realizaron en un Agilent, Serie 1100, equipado con un desgasificador Agilent 1260 Infinity. Columna: Waters XSelect CHS C18 (150 x 3 mm, 3.5 μ m); Fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo; gradiente de 45% a 90% B; tasa de flujo 0,425 ml/min; Tiempo de adquisición 35 minutos; Tiempo de ejecución 42 minutos; Longitud de onda: 283 nm; Temperatura de la columna 20 °C. Se utilizó el software Chromeleon versión 6.8.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los experimentos se realizaron utilizando un calorímetro de barrido diferencial Q2000 de TA Instruments. El crisol DCS utilizado fue un recipiente de aluminio TZero con un orificio (diámetro $\geq$ 0.2 mm) en la tapa. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a un caudal constante de 50 ml/min en la celda de DSC durante toda la medición.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de la modificación de cristal 1

Se cargaron alcohol absoluto (100.42 kg) y odevixibat bruto (18.16 kg) en un GLR de 250 l con agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua purificada (12.71 kg) y la masa de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 15 minutos. Se continuó agitando a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 3 a 60 minutos, hasta que se formó una solución transparente. La solución se filtró a través de un filtro de cartucho SS de 5,0 μ , seguido de un filtro de cartucho de PP de 0.2 μ y luego se transfirió a un reactor limpio. Se añadió lentamente agua purificada (63.56 kg) durante un período de 2 a 3 horas a $25 \pm 5^\circ\text{C}$, y la solución se sembró con la modificación cristalina 1 de odevixibat. La solución se agitó a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 12 horas. Durante este tiempo, la solución se volvió turbia. Los sólidos precipitados se filtraron a través de una centrífuga y el material se secó por centrifugación durante 30 minutos. A continuación, el material se secó al vacío en un filtro Nutsche durante 12 horas. A continuación, el material se secó en un secador de bandejas al vacío a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ al vacío (73kPa (550 mm Hg)) durante 10 horas y luego a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ al vacío (73 kPa (550 mm Hg)) durante 16 horas. El material se aisló como un sólido cristalino blanquecino. El material cristalino aislado se molió y se almacenó en bolsas de LDPE.

Se analizó una muestra sobrehidratada con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 2. Otra muestra se secó a 50°C al vacío y luego se analizó con XRPD. El difractograma de la muestra seca se muestra en la Figura 1.

Los difractogramas para el secado de la muestra se muestran en las Figuras 3 y 4 para intervalos 2θ 5 - 13 ° y 18 - 25 °, respectivamente (muestra sobrehidratada en la parte inferior y muestra seca en la parte superior).

Ejemplo 2

5 Preparación de la modificación de cristal 2A a partir de etanol y agua.

Se pesaron 105.9 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 1.0 ml de una mezcla de etanol: agua al 70:30% v/v y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. Después, la suspensión resultante se dejó agitada a 25°C durante 1 semana.

10 La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 6. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 3

Preparación de la modificación de cristal 2A a partir de acetona y agua.

15 Se pesaron 27.0 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 0.5 ml de una mezcla de acetona: agua al 50:50% v/v y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. Después, la suspensión resultante se dejó agitada a 3°C durante 2 semanas.

La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 7. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

20 Ejemplo 4

Preparación de la modificación de cristal 2A a partir de 2-propanol y agua.

Se pesaron 27.4 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 0.5 ml de una mezcla de 2° propanol: agua al 50:50% v/v y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. Después, la suspensión resultante se dejó agitada a 3°C durante 2 semanas.

La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 8. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 5

Preparación de la modificación de cristal 2A a partir de 1,4-dioxano y agua.

30 Se pesaron 31.6 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 0.5 ml de una mezcla de 1,4-dioxano: agua al 50:50% v/v y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. Después, la suspensión resultante se dejó agitada a 3°C durante 2 semanas.

La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 9. 35 Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 6

Preparación de la modificación de cristal 2B a partir de metanol

Se pesaron 103.9 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 0.9 ml de metanol y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. La suspensión resultante se dejó agitada a 22°C durante 1 semana.

- 5 La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 9. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 7

Preparación de la modificación de cristal 2B a partir de acetonitrilo y agua.

- Se disolvieron 20.2 mg de odevixibat en 1.5 ml de acetonitrilo. A la solución agitada se le añadieron 2.5 ml de agua como antidisolvente. En 20 - 30 minutos había precipitado una suspensión.

La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 10. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 8

- 15 **Preparación de la modificación de cristal 2C a partir de DMSO y agua.**

Se pesaron 29.8 mg de odevixibat en un recipiente Chromacol de 1 ml. Se añadieron una barra de agitación magnética y 0.5 ml de una mezcla de DMSO: agua al 50:50% v/v y se cerró el recipiente con una tapa con rosca. Después, la suspensión resultante se dejó agitada a 3°C durante 2 semanas.

- 20 La muestra húmeda se analizó con XRPD y el difractograma se muestra en la Figura 12. Al secarse la muestra, se transformó en una modificación de cristal 1.

Ejemplo 9

Análisis del contenido de agua y disolvente de las modificaciones de cristales 1 y 2

- 25 El análisis de Karl-Fischer de los cristales de la modificación 1 mostró un contenido de agua del 3.4% p/p. El análisis termogravimétrico (TGA) del mismo material mostró una pérdida de masa total del 3.5% (ver Figura 13). Estos hallazgos similares indican que la modificación de cristal 1 contiene 1.5 moles de agua por mol de odevixibat, lo que corresponde a un 1.5 de hidrato.

- 30 El contenido de agua y disolvente en la modificación de cristal 2 se analizó utilizando muestras preparadas a partir de una suspensión de odevixibat en etanol: agua (60:40% v/v) que se había dejado equilibrar durante 3 días. La Forma 2 se había formado de acuerdo con XRPD. Se tomaron muestras de suspensión de la suspensión a Placas Porosas y luego se almacenaron en un desecador con etanol: agua (60:40% v/v) y se equilibraron al menos durante la noche.
- 35 Las placas se sacaron y se secaron al aire durante un cierto tiempo (5-30 minutos), y luego se analizaron con un escaneo rápido en XRPD (1 min 16 s) para verificar la forma del cristal.

Algunas muestras contenían la modificación de cristal 2 y todavía estaban muy húmedas, mientras que la modificación de cristal 1 ya empezaba a aparecer en las muestras más secas. El análisis de Karl-Fischer de las muestras secas de la modificación de cristal 2 indicó un contenido de agua ligeramente superior al 4% p/p. El análisis gravimétrico térmico de las muestras muy húmedas de la modificación de cristal 2 mostró que estas muestras perdieron inicialmente mucha masa. Posteriormente se observó un cambio en la tasa de secado, lo que probablemente indica el inicio de la transformación de la modificación 2 a la modificación 1. Después de realizar varios experimentos, se pudo determinar una pérdida de masa de aproximadamente el 12% p/p para la transformación de la modificación 2 en la modificación 1. Dado que la modificación seca 1 es un sesquihidrato (ver Figura 13), la pérdida de masa total de aproximadamente 12% (p/p) para la transformación de la modificación de cristal 2 en la modificación de cristal 1 correspondería a una pérdida de dos moles de etanol y 0.5 moles de agua.

En otro experimento, una muestra de la modificación de cristal 1 se mantuvo en un desecador y se expuso a la fase de vapor de una mezcla 60:40 (% v/v) de etanol y agua durante 4 días a temperatura ambiente. El análisis termogravimétrico de la muestra mostró una pérdida de masa de aproximadamente 18.7% (ver Figura 14). La pérdida de masa comienza fácilmente al comienzo del experimento. Un examen más detallado de la muestra mediante 1H-NMR sugirió que el contenido de etanol correspondía a aproximadamente 2.7 equivalentes y el contenido de agua a aproximadamente 1.9 equivalentes.

Ejemplo 10

Análisis dinámico de absorción de vapor de la modificación de cristal 1

La absorción de agua de la modificación de cristal 1 se midió usando absorción dinámica de vapor (DVS). Las mediciones demuestran que el contenido de agua depende reversiblemente de la humedad ambiental con una absorción máxima de aproximadamente el 5,0% (p/p) al 95% de HR, como se muestra en la Figura 15.

Después de secar la muestra a 0% de HR y aumentar la humedad relativa, la mayor parte del agua se recuperó hasta aproximadamente el 25% de HR. Esto corresponde a un contenido de agua de aproximadamente el 3.5% (p/p). A continuación, se absorbió un 1.5% (p/p) adicional de agua cuando se aumentó la humedad hasta un 95% de HR. El proceso de sorción/desorción muestra una histéresis mínima. El análisis XRPD ha demostrado que la estructura de los hidratos se restaura casi por completo al 20% de HR y se restaura completamente al 30% de HR. Por lo tanto, la modificación de cristal 1 parece requerir aproximadamente un 3,5% (p/p) de agua, lo que corresponde a un sesquihidrato. La mayor absorción de agua a humedades relativas más altas no cambia más la estructura. Por lo tanto, la modificación de cristal 1 es probablemente un sesquihidrato ligeramente higroscópico que

puede absorber un 1.5% (p/p) adicional de agua a una humedad relativa elevada en el intervalo de 30-95% de HR.

Ejemplo 11

Prueba de estabilidad

- 5 Las muestras de odevixibat amorfo (pureza ~ 91%) y de la modificación de cristal 1 de odevixibat (pureza > 99%; cristalinidad 100%) se almacenaron en un recipiente cerrado al aire a 80 °C. La cantidad de odevixibat en las muestras se determinó por HPLC al comienzo del experimento y se determinó nuevamente después de 1, 2 y 4 semanas. Los resultados se muestran en la tabla a continuación. Después de 4 semanas de almacenamiento, la muestra amorfa mostró un 0.3% de descomposición, mientras que la pureza de la muestra cristalina no
- 10 había cambiado.

Tiempo (semanas)	Contenido de odevixibat (%)	
	Odevixibat amorfo	modificación de cristal 1
0	91.1	99.13
1	90.9	99.15
2	91.04	99.18
4	90.8	99.24

Ejemplo 12

15 Determinación de la fracción cristalina por calorimetría diferencial de barrido

- Este método cuantifica la fracción cristalina del fármaco odevixibat en muestras parcialmente cristalinas. La cuantificación se basa en el supuesto de que las muestras parcialmente cristalinas son mezclas binarias del hidrato cristalino y la fase amorfa de odevixibat. La fracción cristalina se cuantifica basándose en la entalpía de fusión de una forma anhidra. Esta forma anhidra es el hidrato deshidratado que se forma de forma espontánea y
- 20 reproducible al secar el hidrato a temperatura elevada.

- Se pesaron con precisión 5-6 mg de una muestra de una muestra cristalina o parcialmente cristalina de odevixibat en un crisol DSC que luego se cerró con una tapa perforada utilizando una prensa adecuada. Se anotó el peso total del crisol DSC (recipiente + tapa + muestra) y se determinó nuevamente el peso total del crisol después de la prueba DSC. La
- 25 pérdida de peso durante la prueba DSC no debe ser superior al 5%.

La prueba DSC consta de tres ciclos:

Ciclo 1: un aumento de la temperatura de 20 °C a 120 °C a una tasa de escaneo de 5

°C/min;

Ciclo 2: una disminución de la temperatura de 120 °C a 80 °C a una tasa de escaneo de 10 °C/min; y

5 Ciclo 3: un aumento de la temperatura de 80 °C a 200°C a una tasa de escaneo de 10 °C/min

10 El primer ciclo de escaneo seca la muestra y, por lo tanto, convierte la forma de hidrato en un hidrato deshidratado (una forma anhidra). En el segundo ciclo de escaneo, la muestra se enfría para obtener una línea de base estable en el calentamiento posterior para la integración de la señal. La entalpía de fusión se determina en el tercer ciclo de escaneo, donde la muestra se calienta mediante la fusión de la forma anhidra.

15 El evento endotérmico debido a la fusión aparece en el intervalo de temperatura de 140-165 °C. El pico debe integrarse sobre una línea base de tangente sigmoideal utilizando la función de integración Sig Tangent del software TA Universal Analysis. La integración debe comenzar a una temperatura entre 130 °C y 140 °C, y terminar a una temperatura entre 165 °C y 175 °C, dependiendo de la línea base real. La transición vítrea de la parte amorfa puede aparecer en el intervalo de temperatura de 120-130 °C, dependiendo de la fracción amorfa real (ver la Figura 16 para ver un ejemplo). Si una línea de base irregular no permite la integración, se debe evaluar si el secado de la muestra fue incompleto.

20 La evaluación de la entalpía de fusión se realiza utilizando el peso seco de la muestra, que se obtiene restando el peso total del crisol DSC (recipiente + tapa + muestra) después de la prueba DSC del peso total del crisol antes de la prueba. El porcentaje de pérdida de peso durante la exploración DSC, que es la diferencia entre el peso inicial y el peso seco dividido por el peso inicial, no debe ser superior al 5%; de lo contrario, no se puede calcular el contenido cristalino de la muestra.

25 La fracción cristalina expresada en porcentaje en peso debe calcularse a partir de la entalpía de fusión (ΔH_{sample}) basándose en la siguiente fórmula. El valor se dará en un número entero.

$$\% \text{ contenido cristalino} = \frac{\Delta H_{muestra} + 1.1626}{0.2815}$$

30 **Ejemplo 13**

Efecto del secado sobre la cristalinidad de la modificación de cristal 1

En estos experimentos, la modificación de cristal 2 se obtuvo después de suspender la modificación de cristal 1 en una mezcla 6:4 de etanol/agua; el material húmedo obtenido se almacenó posteriormente en un desecador bajo vapor de etanol/agua (6:4) durante dos meses.

35 Las muestras de la modificación de cristal 2 se secaron luego usando diferentes técnicas

de secado, con el fin de ver el impacto del secado en la cristalinidad de la modificación de cristal 1. Las muestras secas se analizaron usando XRPD (las muestras se prepararon en una atmósfera de aire ambiente) y los resultados se muestran en la siguiente tabla. Los resultados sugieren que la modificación de cristal 1 se obtiene por rehidratación de la forma deshidratada, que se obtiene secando la modificación de cristal 2 al vacío o bajo flujo de nitrógeno. Cuando la modificación de cristal 2 se almacena en condiciones ambientales, el intercambio de etanol-agua parece ser muy bajo.

Condiciones de secado	Resultados
Vacío (< 500 Pa (5 mbar)), temperatura ambiente.	modificación de cristal 1
Flujo de nitrógeno, temperatura ambiente	modificación de cristal 1
Condiciones ambientales	modificación de cristal 1 pobremente cristalino

Ejemplo 14

10 Efecto del solvente sobre la cristalinidad de la modificación de cristal 2

La modificación de cristal 1 se suspendió en una mezcla 30:70 (% v/v) de etanol y agua (muestra A) o en una mezcla 70:30 (% v/v) de etanol y agua (muestra B) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se realizó la filtración y las muestras húmedas recuperadas se sometieron a XRPD (transmisión). Los patrones de XRPD para ambas muestras correspondieron esencialmente a la modificación de cristal 2, pero se observaron algunos ligeros cambios de pico entre las dos muestras, posiblemente debido a la diferencia en el contenido de etanol de las dos muestras.

Luego, ambas muestras se sometieron a secado al aire a temperatura ambiente y se volvieron a analizar mediante XRPD. En ambos casos, se obtuvo la modificación de cristal 1, pero basándose en la resolución máxima en los patrones de XRPD, la muestra obtenida de la mezcla 70:30 (% v/v) de etanol y agua parecía considerablemente más cristalina.

Las mediciones de DSC se realizaron en las muestras secadas al aire. Se encontró que la muestra A, obtenida de la mezcla que contenía etanol al 30%, era menos cristalina que la muestra B, obtenida de la mezcla que contenía etanol al 70%. Se encontró una entalpía de fusión de 25,7 J/g para la muestra A que corresponde al 95% de cristalinidad. Para la muestra B, se encontró una entalpía de 28,9 J/g, lo que corresponde a más del 100% de cristalinidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a modificaciones de cristales de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi) 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina(odevixibat), más específicamente modificaciones de cristales 1 y 2 de odevixibat. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de la modificación de cristal 1 de odevixibat, a una composición farmacéutica que comprende la modificación de cristal 1 y al uso de esta modificación cristalina en el tratamiento de diversas afecciones como se describe en este documento.