



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020024461-9 A2



(22) Data do Depósito: 20/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE ODEVIXIBAT, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO.

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 31/00; A61P 1/16.

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2018 SE 1850761-6; 20/06/2018 SE 1850762-4.

(71) Depositante(es): ALBIREO AB.

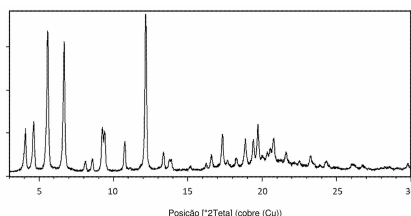
(72) Inventor(es): EVA BYRÖD; PER-GÖRAN GILLBERG; ANNA-MARIA TIVERT; RIKARD BRYLAND; ANN-CHARLOTTE DAHLQUIST; JESSICA ELVERSSON; NILS OVE GUSTAFSSON; ROBERT LUNDQVIST; INGVAR YMÉN; MARTIN BOHLIN.

(86) Pedido PCT: PCT SE2019050603 de 20/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/245449 de 26/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/11/2020

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE ODEVIXIBAT, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO. A invenção refere-se a uma formulação farmacêutica, por exemplo, uma formulação pediátrica, de odevixibat, que compreende uma pluralidade de partículas pequenas. A formulação pode ser usada no tratamento de doenças hepáticas como doenças hepáticas dependentes de ácido biliar e, particularmente, doenças hepáticas colestáticas como atresia biliar, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), síndrome de Alagille (ALGS) e prurido colestático pediátrico. A invenção também se refere a um processo para a preparação da formulação farmacêutica.



FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE ODEVIXIBAT, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

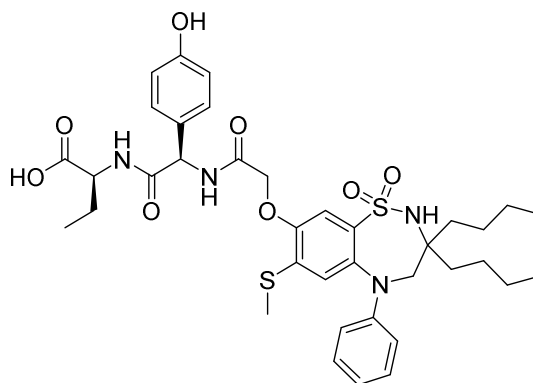
[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Sueco No. 1850761-6, depositado em 20 de junho de 2018, e para o Pedido Sueco No. 1850762-4, depositado em 20 de junho de 2018, cujas descrições são incorporadas por referência aqui em suas totalidades.

CAMPO TÉCNICO

[002] A invenção refere-se a uma formulação farmacêutica, por exemplo, uma formulação pediátrica, de odevixibat, que compreende uma pluralidade de partículas pequenas. A formulação pode ser usada no tratamento de doenças hepáticas, como doenças hepáticas dependentes de ácido biliar e, particularmente, doenças hepáticas colestáticas como atresia biliar, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), síndrome de Alagille (ALGS) e prurido colestático pediátrico. A invenção também se refere a um processo para a preparação da formulação farmacêutica.

FUNDAMENTOS

[003] O composto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil) carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetraidro-1,2,5-benzotiadiazepina (odevixibat; também conhecido como A4250) é divulgado em WO 03/022286. A estrutura de odevixibat é mostrada abaixo.



[004] Como um inibidor do mecanismo de transporte de ácido biliar ileal (IBAT), odevixibat inibe a reabsorção natural dos ácidos biliares do íleo na circulação portal hepática. Ácidos biliares que não são reabsorvidos do íleo são, ao contrário, excretados nas fezes. A remoção global de ácidos biliares da circulação entero-hepática leva a uma diminuição no nível de ácidos biliares no soro e no fígado. Odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é, portanto, útil no tratamento de doenças hepáticas que estão associadas com níveis elevados de ácido biliar e, particularmente, no tratamento de doenças hepáticas colestáticas pediátricas raras.

[005] Odevixibat exibe potência elevada e deve ser administrado em doses pequenas, como na faixa de cerca de 40 a cerca de 120 µg/kg. Isto corresponde a doses tão baixas como 200 a 800 µg no tratamento de pacientes pediátricos com peso de cerca de 5 a 20 kg (por exemplo, bebês e crianças começando a andar). É desejável que uma formulação de odevixibat possa ser administrada a pacientes jovens em uma forma de dosagem tendo um tamanho pequeno. Ainda é desejável que uma tal formulação tenha boa palatabilidade, não seja percebida como arenosa, e seja bem tolerada por bebês e crianças pequenas.

[006] Multiparticulados podem ser administrados aos bebês desde o nascimento se eles forem administrados com um líquido. Para crianças com idade aproximada de 6 meses a mais velhas (isto é, após o desmame), os multiparticulados podem ser administrados em sua forma sólida, ou diretamente na boca ou misturados com alimentos semissólidos. Tamanho de partícula, formato, textura, dureza, sabor e volume da dose (isto é, o número de partículas) foram relatados como sendo importantes para a aceitabilidade de multiparticulados por bebês e crianças (Kozarewicz, *Int. J. Pharm.* 2014, vol. 469, pp 245-248). Várias revisões na literatura foram conduzidas sobre a aceitabilidade de diferentes formas de dosagem oral em pacientes pediátricos e adultos mais velhos (ver por exemplo, Liu, *et al.*, *Drugs* 2014, vol. 74, pp.

1871-1889; Drumond *et al.*, *Int. J. Pharm.* 2017, vol. 521, pp. 294-305; Mistry *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, vol. 69, pp. 361-376; Walsh *et al.*, *Int. J. Pharm.* 2017, vol. 536, pp. 547-562), mas o tamanho e/ou volume de dose (quantidade) de multiparticulados investigados nem sempre foram relatados nestas revisões.

[007] Percepção de arenosidade pode ser influenciada por uma gama de fatores incluindo tamanho de partícula, quantidade e veículo de dosagem (ver Mishra *et al.*, *Yakugaku Zasshi* 2009, vol. 129, pp. 1537-1544; Lopez *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, vol. 92, pp. 156-162) assim como a dureza e o formato das partículas (Tyle, *Acta Psychologica* 1993, vol. 84, pp. 111-118), com partículas irregulares sendo percebidas como maiores do que as partículas redondas (esféricas) do mesmo tamanho (Engelen *et al.*, *J. Text. Studies* 2005, vol. 36, pp. 373-386). Os estudos de percepção de arenosidade mostraram que as pontuações de arenosidade podem aumentar com o tamanho e a dose aumentados das multipartículas, enquanto as pontuações de arenosidade podem diminuir com a viscosidade do veículo aumentada (Lopez *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, vol. 92, pp. 156-162).

[008] Cápsulas podem ser aceitáveis para crianças de aproximadamente 6 anos de idade. A capacidade de engolir das cápsulas pode depender das dimensões da forma de dosagem (isto é, o tamanho) e da capacidade da criança. O tamanho, formato, sabor e gosto residual são atributos importantes da cápsula que podem influenciar a aceitabilidade pelo paciente. (Kozarewicz, *Int. J. Pharm.* 2014, vol. 469, pp. 245-248). Em algumas modalidades, o tamanho das cápsulas é mantido o menor possível, e o número de cápsulas requeridas por dose é mantido em um mínimo, por exemplo, não mais do que 1-3 cápsulas.

[009] Em vista do acima, nota-se uma necessidade de uma formulação de odevixibat que possa ser facilmente administrada em doses pequenas adaptadas ao peso dos pacientes. Em algumas modalidades, a

formulação deve ser apropriada para tratamento de pacientes muito jovens, deve ser fácil de engolir e não deve ser percebida como arenosa.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0010] A Figura 1 mostra o difratograma de raio X do pó de modificação cristalina seca 1.

[0011] A Figura 2 mostra o difratograma de raio X do pó de uma amostra super-hidratada de modificação cristalina 1.

[0012] A Figura 3 mostra a secagem de modificação cristalina 1, com o difratograma de raio X do pó de uma amostra super-hidratada de modificação cristalina 1 no fundo e de uma amostra seca no topo (faixa 2θ 5 – 13°).

[0013] A Figura 4 mostra a secagem de modificação cristalina 1, com o difratograma de raio X do pó de uma amostra super-hidratada de modificação cristalina 1 no fundo e de uma amostra seca no topo (faixa 2θ 18 – 25°).

[0014] A Figura 5 mostra o difratograma de raio X do pó de modificação cristalina 2A, como obtida a partir de uma mistura de etanol e água (70:30 % volume/volume).

[0015] A Figura 6 mostra o traço de DSC de uma amostra de odevixibat com cerca de 50% fração cristalina (após pré-aquecimento e resfriamento).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016] É provida aqui uma formulação de multiparticulado contendo baixas doses de odevixibat. Em algumas modalidades, a formulação é uma formulação pediátrica. Em algumas modalidades, a formulação permite a dosagem com base no peso e pode ser polvilhada na comida. A formulação pode ser concebida como tendo uma boa palatabilidade, com um equilíbrio ótimo entre o tamanho da partícula e o volume da dose.

[0017] Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a uma

formulação farmacêutica de odevixibat, compreendendo uma pluralidade de partículas, em que cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 0,1% peso/peso a cerca de 5,0% peso/peso com base no peso total da partícula.

[0018] Devido às baixas doses em que odevixibat deve ser administrado, e ainda devido à forma multiparticulada da aplicação, cada partícula da formulação contém somente uma quantidade muito baixa de ingrediente ativo. Por exemplo, a quantidade de odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em cada partícula pode ser de cerca de 0,2% peso/peso a cerca de 3,5% peso/peso, preferivelmente de cerca de 0,3% peso/peso a cerca de 3,0% peso/peso, mais preferivelmente de cerca de 0,4% peso/peso a cerca de 2,5% peso/peso, e o mais preferivelmente de cerca de 0,5% peso/peso a cerca de 2,0% peso/peso com base no peso total da partícula. Em uma modalidade preferida, cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 0,5% peso/peso com base no peso total da partícula. Em outra modalidade preferida, cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 1,0% peso/peso com base no peso total da partícula. Em ainda outra modalidade preferida, cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 1,5% peso/peso com base no peso total da partícula.

[0019] Como usado aqui, o termo “partículas” refere-se a pequenas partículas na faixa em tamanho de cerca de 0,1 a cerca de 1,5 mm. Essas partículas são preferivelmente essencialmente esféricas, embora também possam ser usadas partículas alongadas ou oblongas. As partículas podem ser, por exemplo, partículas compactas, contas, micropartículas, microesferas, grânulos ou minicomprimidos e podem, opcionalmente, ser revestidas com uma ou mais camadas de revestimento circundando cada partícula compacta,

conta, micropartícula, microesfera, grânulo ou minicomprimido.

[0020] Em algumas modalidades, as partículas da formulação são pequenas o suficiente, que podem ser borrifadas sobre alimentos e facilmente engolidas. Em algumas modalidades, as partículas podem ser engolidas sem causar uma percepção de arenosidade. Em algumas modalidades, as partículas não conferem ao paciente o desejo de mastigar as partículas. As partículas têm, assim, preferivelmente entre cerca de 0,1 e cerca de 1,5 mm de tamanho, mais preferivelmente entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 mm, e mais preferivelmente entre cerca de 0,1 e 0,8 mm, como cerca de 0,2 mm, cerca de 0,3 mm, cerca de 0,4 mm, cerca de 0,5 mm, cerca de 0,6 mm, ou cerca de 0,7 mm. Em uma modalidade mais preferida, as partículas estão entre cerca de 0,4 e cerca de 0,8 mm, como cerca de 0,5 mm, ou como cerca de 0,6 mm, ou como cerca de 0,7 mm. Em uma modalidade particular da invenção, as partículas têm cerca de 0,7 mm.

[0021] Em algumas modalidades, a invenção refere-se a uma formulação de odevixibat, em que cada partícula compreende um núcleo e uma camada de revestimento circundando o núcleo. O núcleo de cada partícula pode ser uma partícula compacta, um grânulo, um minicomprimido, uma conta, um micropartícula ou uma microesfera.

[0022] Em algumas modalidades, o núcleo de cada partícula compreende o ingrediente ativo farmacêutico(odevixibat), enquanto a camada de revestimento de cada partícula não compreende o ingrediente ativo farmacêutico. Em algumas modalidades, o núcleo de cada partícula compreende de cerca de 0,1% a cerca de 5% peso/peso do ingrediente ativo farmacêutico, com base no peso total da partícula, como de cerca de 0,1% a cerca de 2% peso/peso, como de cerca de 0,1% a cerca de 1% peso/peso, ou como de cerca de 0,1% a cerca de 0,5% peso/peso do ingrediente ativo farmacêutico, com base no peso total da partícula.

[0023] Em algumas modalidades, a camada de revestimento de cada

partícula compreende o ingrediente ativo farmacêutico (odevixibat), enquanto um núcleo de cada partícula não compreende o ingrediente ativo farmacêutico. Em algumas modalidades, a camada de revestimento de cada partícula compreende de cerca de 0,1% a cerca de 5% peso/peso do ingrediente ativo farmacêutico, com base no peso total da partícula, como de cerca de 0,1% a cerca de 2% peso/peso, como de cerca de 0,1% a cerca de 1% peso/peso, ou como de cerca de 0,1% a cerca de 0,5% peso/peso do ingrediente ativo farmacêutico, com base no peso total da partícula.

[0024] Os núcleos podem ser oralmente dispersíveis e compreendem ingredientes solúveis como um açúcar (por exemplo, sacarose) ou um polímero solúvel (por exemplo, hidroxipropil metilcelulose) ou podem não ser oralmente dispersíveis e compreender ingredientes não solúveis como um polímero não solúvel (por exemplo, celulose microcristalina). Em uma modalidade preferida da invenção, os núcleos compreendem celulose microcristalina. Em uma modalidade mais preferida, os núcleos são esferas de celulose microcristalina.

[0025] A camada de revestimento pode compreender adicionalmente um polímero formador de película, como um polímero à base de celulose, um polímero à base de polissacarídeo, um polímero à base de *N*-vinilpirrolidona, um acrilato, uma acrilamida, ou copolímeros dos mesmos. Exemplos de polímeros formadores de película apropriados incluem álcool polivinílico (PVA), polivinil acetato ftalato (PVAP), polietileno glicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de ácido metacrílico, amido, amido hidroxipropila, quitosana, shellac, metil celulose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil celulose de baixa substituição, hidroxipropil metilcelulose (HPMC; ou hipromelose), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), acetato ftalato de celulose (CAP), acetato trimelitato de celulose (CAT), assim como combinações dos mesmos, como uma mistura de metil celulose e

hidroxipropil metilcelulose (metolose). Em uma modalidade preferida, a camada de revestimento compreende um polímero formador de película selecionado dentre o grupo consistindo em hidroxipropil metilcelulose, álcool polivinílico (PVA), polietileno glicol (PEG), amido, amido de hidroxipropila e hidroxipropil celulose (HPC). Em uma modalidade a mais preferida, a camada de revestimento compreende hidroxipropil metilcelulose como o polímero formador de película.

[0026] A camada de revestimento pode compreender opcionalmente um ou mais ingredientes adicionais, como um plastificante (por exemplo, polietileno glicol, triacetina ou citrato de trietila), um agente anti-aderência (por exemplo, talco ou estearato de magnésio) ou um agente colorante (por exemplo, dióxido de titânio, óxidos de ferro, riboflavina ou cúrcuma).

[0027] Em algumas modalidades, a formulação compreende odevixibat em forma cristalina. Em algumas modalidades, a formulação compreende um hidrato cristalino de odevixibat. Em algumas modalidades, a formulação compreende modificação cristalina 1 de odevixibat. Esta modificação cristalina estável pode ser obtida a partir de uma pasta fluida de odevixibat em uma mistura de água e um solvente orgânico como etanol. Sob estas condições, um solvato misto contendo cerca de dois mols de água e cerca de um a cerca de três, como cerca de dois a cerca de três, mols de etanol por mol de odevixibat (por exemplo, um di-hidrato-dietanalato ou um di-hidrato-trietanalato) é inicialmente formado. Este solvato misto é referido aqui como modificação cristalina 2. Quando a modificação cristalina 2 é seca, como sob vácuo (por exemplo, abaixo de 5 mbar) ou sob um fluxo de nitrogênio, ela perde suas moléculas de solvente orgânico e se torna modificação cristalina 1. Em algumas modalidades, a transformação de modificação cristalina 2 para modificação cristalina 1 prossegue via um intermediário cristalino. Acredita-se que este intermediário cristalino é uma forma desidratada, que rapidamente absorve água do ar. Embora não

desejando ser limitado por teoria, acredita-se que as moléculas de solvente podem ser removidas sem dissolução e recristalização dos cristais.

[0028] Modificação cristalina 1 de odevixibat não pode ser obtida a partir de uma mistura de água e etanol, como descrita acima, mas também a partir de uma pasta fluida de odevixibat em uma mistura de água e um solvente orgânico selecionado dentre o grupo consistindo em metanol, 2-propanol, acetona, acetonitrila, 1,4-dioxano, DMF e DMSO. Quando da secagem dos diferentes solvatos mistos obtidos sob estas condições (modificação cristalina 2), o mesmo hidrato cristalino de odevixibat é obtido, isto é, modificação cristalina 1.

[0029] Modificação cristalina 1 contém volumes de vazios que são capazes de conter até cerca de 2 mols de água associada com o cristal por mol de odevixibat, dependendo da umidade relativa. Esta forma é assim formalmente um hidrato de canal. A cerca de 30% umidade relativa, no entanto, modificação cristalina 1 contém uma quantidade substancialmente estequiométrica de cerca de 1,5 mols de água por mol de composto orgânico e é, assim, um sesqui-hidrato. A quantidade substancialmente estequiométrica de água é considerada vantajosa, como o teor de água dos cristais permanece substancialmente constante mesmo com mudanças na umidade dentro da faixa normal de umidade relativa de cerca de 30% a cerca de 70% RH. De fato, em umidades normais, como entre cerca de 30 e cerca de 70% RH, modificação cristalina 1 exibe higroscopicidade relativamente baixa.

[0030] Em uma modalidade, a formulação compreende modificação cristalina 1 de odevixibat tendo um padrão de difração de raio X do pó (XRPD), obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com pelo menos picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e/ou $12,1 \pm 0,2$.

[0031] Em uma modalidade específica, a formulação compreende modificação cristalina 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e $12,1 \pm$

0,2 e um ou mais dos picos característicos: $4,1 \pm 0,2$, $4,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$ e $10,7 \pm 0,2$.

[0032] Em uma modalidade mais específica, a formulação compreende modificação cristalina 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$ e $12,1 \pm 0,2$.

[0033] Em uma modalidade mais específica, a formulação compreende modificação cristalina 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos característicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,1 \pm 0,2$, $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$ e $12,1 \pm 0,2$, e um ou mais de $8,1 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $29,8 \pm 0,2$ e $30,6 \pm 0,2$.

[0034] Em uma modalidade ainda mais específica, a formulação compreende modificação cristalina 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos característicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,1 \pm 0,2$, $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $29,8 \pm 0,2$ e $30,6 \pm 0,2$.

[0035] Em outra modalidade, a formulação compreende modificação cristalina 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, substancialmente como mostrado em Figura 1.

[0036] Embora a modificação cristalina 1 seja um sesqui-hidrato contendo cerca de 3,5% (peso/peso) de água a cerca de 30% de umidade relativa (com base no peso do cristal total), foi observado que o cristal pode absorver um adicional de 1,5% (peso/peso) de água quando a umidade é aumentada até 95% RH. A sorção e a dessorção desta água adicional são completamente reversíveis. A água adicional pode ser adsorvida sobre a

superfície ou pode ainda encher os canais da estrutura. Em algumas modalidades, o termo “super-hidratado” refere-se à modificação cristalina 1 contendo de cerca de 1,5 a cerca de 4 mols de água por mol de odevixibat, como de cerca de 1,5 a cerca de 3,5, ou como de cerca de 1,5 a 3, ou como de cerca de 1,5 a cerca de 2,5, ou como de cerca de 1,5 a cerca de 2 mols de água por mol de odevixibat. Em algumas modalidades, o termo “super-hidratado” refere-se à modificação cristalina 1 contendo de cerca de 2 a cerca de 4 mols de água por mol de odevixibat, como de cerca de 2 a cerca de 3,5, ou como de cerca de 2 a cerca de 3, ou como de cerca de 2 a 2,5 mols de água por mol de odevixibat.

[0037] Foi observado que o padrão XRPD de modificação cristalina super-hidratada 1 muda levemente quando ele é seco, por exemplo, a 50°C em vácuo. Uma mudança pequena de picos é vista mais claramente nas faixas de 2θ s 5 – 13° e 18 – 25°, como mostrado em Figuras 3 e 4, respectivamente. Expondo a modificação seca a umidade relativa elevada, como até 95% de RH, leva o padrão XRPD da modificação super-hidratada a aparecer novamente. As mudanças de pico são um resultado das mudanças de volume de célula unitária, que ocorrem à medida que as moléculas de água entram e saem da estrutura cristalina.

[0038] Assim, em outra modalidade, a formulação compreende modificação cristalina super-hidratada 1 tendo um padrão de difração de raio X do pó (XRPD), obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com pelo menos picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $5,7 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e/ou $12,0 \pm 0,2$.

[0039] Em uma modalidade específica, a formulação compreende modificação cristalina super-hidratada 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $5,7 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e $12,0 \pm 0,2$ e um ou mais dos picos característicos: $4,0 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$ e $10,8 \pm 0,2$.

[0040] Em uma modalidade mais específica, a formulação

compreende modificação cristalina super-hidratada 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos específicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,0 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$ e $12,1 \pm 0,2$.

[0041] Em uma modalidade mais específica, a formulação compreende modificação cristalina super-hidratada 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos característicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,0 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$ e $12,1 \pm 0,2$, e um ou mais de $4,7 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$ e $30,9 \pm 0,2$.

[0042] Em uma modalidade ainda mais específica, a formulação compreende modificação cristalina super-hidratada 1 tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com picos característicos em posições $^{\circ}2\theta$ $4,0 \pm 0,2$, $4,7 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$ e $30,9 \pm 0,2$.

[0043] Em outra modalidade, a formulação compreende modificação cristalina super-hidratada 1 de odevixibat tendo um padrão XRPD, obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, substancialmente como mostrado em Figura 2.

[0044] É desejável que o uso de solventes orgânicos na preparação da formulação seja evitado. Em algumas modalidades, água é usada como o solvente para a preparação da formulação. Odevixibat dissolve em água apenas muito pouco, e a solubilidade a pH 7 e a 37°C foi determinado como sendo tão baixa como cerca de $30 \mu\text{g/mL}$. Devido a esta baixa solubilidade em água, suspensões aquosas de odevixibat podem conter aglomerados maiores de odevixibat, que podem levar a uma distribuição irregular do ingrediente ativo farmacêutico sobre os núcleos, isto é, os núcleos podem conter diferentes quantidades de odevixibat, o que, por sua vez, impacta a

uniformidade da dose. Consequentemente, em algumas modalidades, a suspensão aquosa de odevixibat é homogênea. Em algumas modalidades, uma suspensão aquosa homogênea de odevixibat é pulverizada sobre os núcleos.

[0045] Odevixibat exibe elevada potência e deve ser administrado em baixas doses, especialmente no tratamento de pacientes pediátricos que pesam de cerca de 5 a 20 kg. A fim de alcançar uma elevada uniformidade das doses para a formulação multiparticulada aqui divulgada, é importante que cada partícula da formulação contenha substancialmente a mesma quantidade de odevixibat, isto é, o desvio no teor de odevixibat das partículas a formulação deve ser tão baixa como possível.

[0046] Como usado aqui, o termo “homogênea” refere-se a uma suspensão que não contém aglomerados de odevixibat que sejam maiores do que cerca de 200 μm , e preferivelmente sem aglomerados maiores do que cerca de 100 μm , mais preferivelmente sem aglomerados maiores do que cerca de 50 μm . O tamanho dos aglomerados de odevixibat na suspensão de revestimento pode ser determinado por microscopia óptica, usando um método com base na Farmacopeia Europeia 9.0, monografia 2.9.37, e como descrito na seção experimental. Alternativamente, o tamanho dos aglomerados de odevixibat na suspensão de revestimento pode ser determinado por técnicas de espalhamento de luz, como espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS). Em algumas modalidades, o valor d_{90} para a distribuição de tamanho de partícula da suspensão de revestimento é menor do que 15 μm , como menor do que 14 μm , como menor do que 13 μm , como menor do que 12 μm , como menor do que 11 μm , ou como menor do que 10 μm .

[0047] Em algumas modalidades, uma suspensão homogênea de odevixibat pode ser preparada por dispersão do composto em água por moagem úmida. A moagem úmida é um processo em que uma substância sólida é dispersa em um líquido por cisalhamento, trituração ou por atrito.

Exemplos de aparelhos de moagem úmida incluem moinhos coloidais, moinhos cônicos, moinhos de esferas, moinhos de disco e máquinas de dispersão de alto cisalhamento. Um exemplo específico de um aparelho de moagem úmida para uso na presente invenção é um moinho coloidal.

[0048] Em algumas modalidades, a cristalinidade de odevixibat aumenta durante a moagem úmida.

[0049] Preferivelmente, odevixibat é primeiro umedecido em uma quantidade pequena de água usando um homogeneizador e a seguir disperso em água usando um moinho coloidal. Pulverização da dispersão homogeneizada sobre os núcleos permite uma distribuição uniforme do ingrediente ativo farmacêutico.

[0050] É desejável que a formulação seja livre de quaisquer ingredientes que não sejam estritamente necessários para a formulação, como tensoativos. Em uma modalidade preferida, assim, a suspensão de revestimento não contém tensoativos. Similarmente, em algumas modalidades, a camada de revestimento da formulação não contém tensoativos.

[0051] Em uma modalidade, as partículas estão contidas dentro de um sachê. Em outra modalidade, as partículas estão contidas dentro de uma cápsula. Tais cápsulas podem ser feitas de gelatina, de um polímero à base de celulose, como uma hidroxipropil metilcelulose (hipromelose), ou de um polímero à base de polissacarídeo, como um pululano. Cápsulas podem ser engolidas intactas ou podem ser projetadas para serem abertas, de modo que, por exemplo, o conteúdo (isto é, as partículas) possam ser pulverizadas sobre um veículo alimentar para administração. Neste último caso, o número de partículas em uma cápsula deve preferivelmente se ajustar em uma única colher de sopa de alimento. Em algumas modalidades, uma cápsula contém de cerca de 20 a cerca de 100 mg de partículas, como de cerca de 30, cerca de 40, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80 ou cerca de 90 mg.

[0052] Para pacientes pediátricos mais jovens, como bebês, crianças começando a andar e crianças de até cerca de 6 anos de idade, as partículas são preferencialmente polvilhadas sobre alimentos que podem ser facilmente engolidos e que não exigem mastigação, como iogurte, purê de maçã, purê de frutas ou aveia. Para pacientes pediátricos mais velhos, como crianças com mais de 6 anos de idade, adolescentes e adultos jovens, as cápsulas contendo as partículas podem ser engolidas intactas, isto, sem abrir. Para pacientes recém-nascidos até cerca de 6 meses de idade, que ainda não foram desmamados ou são incapazes de ingerir alimentos semissólidos, a formulação pode ser administrada por dispersão das partículas em um veículo líquido apropriado, como leite materno, fórmula para bebês ou água. Quando as partículas foram dispersas em um veículo líquido, elas podem ser administradas ao paciente em até 30 minutos após dispersão, sem perda do ingrediente ativo ou indícios de degradação. Em algumas modalidades, o volume do veículo líquido usado para administrar as partículas de odevixibat, incluindo enxágue, pode ser menor do que cerca de 20 mL, como menor do que cerca de 15 mL, como menor do que cerca de 10 mL, ou tal como menor do que cerca de 5 mL. Em algumas modalidades, as partículas dispersas são administradas diretamente na boca usando uma seringa de uso oral.

[0053] A formulação divulgada aqui pode ser usada no tratamento ou prevenção de doenças hepáticas, como doenças hepáticas dependentes de ácido biliar. Em algumas modalidades, uma doença hepática envolve níveis elevados de ácidos biliares no soro e/ou no fígado. A formulação divulgada aqui pode ser, em particular, usada no tratamento ou prevenção de doenças hepáticas colestáticas, incluindo doenças hepáticas colestáticas pediátricas raras como atresia biliar; atresia biliar após Kasai; atresia biliar após transplante do fígado; colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), incluindo PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 e PFIC não especificada, PFIC pós-desvio biliar e PFIC após transplante de fígado; síndrome de Alagille (ALGS); e

cirrose biliar primária (PBC); assim como prurido colestático pediátrico. Em um aspecto, assim, a invenção refere-se à formulação divulgada aqui para uso no tratamento ou prevenção de uma doença hepática colestática. Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método de tratamento ou de prevenção de uma doença hepática colestática em um indivíduo, como um humano, compreendendo administrar ao indivíduo em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação aqui divulgada.

[0054] Atresia biliar é uma doença hepática pediátrica rara que envolve um bloqueio parcial ou total (ou mesmo ausência) das grandes vias biliares. Esse bloqueio ou ausência causa colestase, que leva ao acúmulo de ácidos biliares que danificam o fígado. Em algumas modalidades, o acúmulo de ácidos biliares ocorre na árvore biliar extra-hepática. Em algumas modalidades, o acúmulo de ácidos biliares ocorre na árvore biliar intra-hepática. O padrão atual de tratamento é o procedimento Kasai, que é uma cirurgia que remove os dutos biliares bloqueados e conecta diretamente uma parte do intestino delgado ao fígado. Atualmente, não há terapias medicamentosas aprovadas para esse distúrbio.

[0055] São providos aqui métodos para o tratamento de atresia biliar em um indivíduo em necessidade do mesmo, os métodos compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação aqui divulgada. Em algumas modalidades, o indivíduo foi submetido ao procedimento de Kasai antes da administração da formulação divulgada aqui. Em algumas modalidades, o indivíduo é administrado com formulação divulgada aqui antes de sofrer o procedimento Kasai. Em algumas modalidades, o tratamento da atresia biliar diminui o nível de ácidos biliares séricos no indivíduo. Em algumas modalidades, o nível de ácidos biliares séricos é determinado por, por exemplo, um ensaio enzimático ELISA ou os ensaios para a medição de ácidos biliares totais, como descrito em Danese *et*

al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, que é incorporado por referência aqui em sua totalidade. Em algumas modalidades, o nível de ácidos biliares séricos pode diminuir por, por exemplo, 10% a 40%, 20% a 50%, 30% a 60%, 40% a 70%, 50% a 80%, ou por mais do que 90% do nível de ácidos biliares séricos antes da administração da formulação aqui divulgada. Em algumas modalidades, o tratamento de atresia biliar inclui o tratamento de prurido.

[0056] PFIC é um distúrbio genético raro que é estimado como afetando entre uma em cada 50.000 a 10.000 crianças que nasceram no mundo todo e causa doença hepática progressiva e ameaçando a vida.

[0057] Uma manifestação de PFIC é prurido, que resulta, com frequência, em uma qualidade de vida gravemente diminuída. Em alguns casos, PFIC leva à cirrose e insuficiência hepática. As terapias atuais incluem o desvio biliar externo parcial (PEBD) e o transplante de fígado; no entanto, essas opções podem acarretar um risco substancial de complicações pós-cirúrgicas, bem como problemas psicológicos e sociais.

[0058] Três defeitos genéticos alternativos foram identificados e se correlacionam com três subtipos separados de PFIC, conhecidos como tipos 1, 2 e 3.

[0059] • PFIC, tipo 1, que é às vezes referida como "doença de Byler", é causada por secreção biliar prejudicada devido a mutações no gene ATP8B1, que codifica uma proteína que ajuda a manter um equilíbrio apropriado de gorduras conhecidas como fosfolipídeos nas membranas celulares nos dutos biliares. Um desequilíbrio nesses fosfolipídios está associado à colestase e a ácidos biliares elevados no fígado. Indivíduos afetados por PFIC, tipo 1, geralmente desenvolvem colestase nos primeiros meses de vida e, na ausência de tratamento cirúrgico, progridem para cirrose e doença hepática em estágio terminal antes do final da primeira década de vida.

[0060] • PFIC, tipo 2, que às vezes é referida como "síndrome de

Byler", é causada por secreção prejudicada de sais biliares devido a mutações no gene ABCB11, que codifica uma proteína, conhecida como bomba de exportação de sal biliar, que move os ácidos biliares para fora do fígado. Indivíduos com PFIC, tipo 2, frequentemente desenvolvem insuficiência hepática nos primeiros anos de vida e estão em risco aumentado de desenvolver um tipo de câncer de fígado conhecido como carcinoma hepatocelular.

[0061] • PFIC, tipo 3, que tipicamente se apresenta nos primeiros anos da infância com colestase progressiva, é causada por mutações no gene ABCB4, que codifica um transportador que move os fosfolipídios através de membranas celulares.

[0062] Além disso, mutações no gene TJP2, no gene NR1H4 ou no gene Myo5b foram propostas como sendo as causas de PFIC. Além disso, alguns indivíduos com PFIC não apresentam uma mutação em nenhum dos genes ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 ou Myo5b. Nestes casos, a causa da condição é desconhecida.

[0063] Mutações exemplificativas do gene ATP8B1 ou da proteína resultante são listadas nas Tabelas 1 e 2, com numeração baseada na proteína ATP8B1 humana de tipo selvagem (por exemplo, SEQ ID NO: 1) ou gene (por exemplo, SEQ ID NO: 2). Mutações exemplificativas do gene ABCB11 ou da proteína resultante são listadas nas Tabelas 4 e 5, com numeração baseada na proteína ABCB11 humana de tipo selvagem (por exemplo, SEQ ID NO: 3) ou gene (por exemplo, SEQ ID NO: 4).

[0064] Como pode ser apreciado pelos versados na técnica, uma posição de aminoácido em uma sequência de proteína de referência que corresponde a uma posição de aminoácido específica em SEQ ID NO: 1 ou 3 pode ser determinada alinhando a sequência de proteína de referência com SEQ ID NO: 1 ou 3 (por exemplo, usando um programa de *software*, como ClustalW2). Mudanças nesses resíduos (aqui referidas como "mutações")

podem incluir substituições de aminoácidos simples ou múltiplas, inserções dentro ou flanqueando as sequências e deleções dentro ou flanqueando as sequências. Como pode ser apreciado pelos versados na técnica, uma posição de nucleotídeo em uma sequência de gene de referência que corresponde a uma posição de nucleotídeo específica em SEQ ID NO: 2 ou 4 pode ser determinada alinhando a sequência de gene de referência com SEQ ID NO: 2 ou 4 (por exemplo, usando um programa de *software*, como ClustalW2). Mudanças nesses resíduos (aqui referidas como "mutações") podem incluir substituições de nucleotídeos simples ou múltiplas, inserções dentro ou flanqueando as sequências e deleções dentro ou flanqueando as sequências. Ver também Kooistra, *et al.*, "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," *Nucleic Acids Res.* 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Tabela 1. Mutações ATP8B1 exemplificativas

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

Posição de aminoácido 296 (por exemplo, R296C) ¹¹
Posição de aminoácido 305 (por exemplo, F305I) ²⁸
Posição de aminoácido 306 (por exemplo, C306R) ²³
Posição de aminoácido 307 (por exemplo, H307L) ³⁵
Posição de aminoácido 308 (por exemplo, G308V ¹ , G308D ⁶ , G308S ³⁵)
Posição de aminoácido 314 (por exemplo, G314S) ¹³
Posição de aminoácido 320 (por exemplo, M320Vfs*13) ¹¹
Posição de aminoácido 337 (por exemplo, M337R) ¹⁸
Posição de aminoácido 338 (por exemplo, N338K) ¹⁸
Posição de aminoácido 340 (por exemplo, M340V) ¹⁸
Posição de aminoácido 344 (por exemplo, I344F) ^{6,20}
Posição de aminoácido 349 (por exemplo, I349T) ⁴¹
Posição de aminoácido 358 (por exemplo, G358R) ²⁸
Posição de aminoácido 367 (por exemplo, G367G) ⁴¹
Posição de aminoácido 368 (por exemplo, N368D) ⁴¹
Posição de aminoácido 393 (por exemplo, I393V) ²⁷
Posição de aminoácido 403 (por exemplo, S403Y) ⁶
Posição de aminoácido 407 (por exemplo, S407N) ⁴⁰
Posição de aminoácido 412 (por exemplo, R412P) ⁶
Posição de aminoácido 415 (por exemplo, Q415R) ²⁷
Posição de aminoácido 422 (por exemplo, D422H) ³⁵
Posição de aminoácido 429 (por exemplo, E429A) ⁶
Posição de aminoácido 446 (por exemplo, G446R) ^{4,11}
Posição de aminoácido 453 (por exemplo, S453Y) ⁶
Posição de aminoácido 454 (por exemplo, D454G) ⁶
Posição de aminoácido 455 (por exemplo, K455N) ⁴³
Posição de aminoácido 456 (por exemplo, T456M ^{3,6} , T456K ³⁵)
Posição de aminoácido 457 (por exemplo, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Posição de aminoácido 469 (por exemplo, C469G) ⁴¹
Posição de aminoácido 478 (por exemplo, H478H) ⁴¹
Posição de aminoácido 500 (por exemplo, Y500H) ⁶
Posição de aminoácido 525 (por exemplo, R525X) ⁴
Δ Posição de aminoácido 529 ⁶
Posição de aminoácido 535 (por exemplo, H535L ⁶ , H535N ⁴¹)
Posição de aminoácido 553 (por exemplo, P553P) ⁴³
Posição de aminoácido 554 (por exemplo, D554N ^{1,6} , D554A ³⁵)
Δ Posições de aminoácido 556-628 ⁴⁴
Δ Posições de aminoácido 559-563 ³⁵
Posição de aminoácido 570 (por exemplo, L570L) ⁴¹
Posição de aminoácido 577 (por exemplo, I577V) ¹⁹
Posição de aminoácido 581 (por exemplo, E581K) ³⁵
Posições de aminoácido 554 e 581 (por exemplo, D554A+E581K) ³⁵
Posição de aminoácido 585 (por exemplo, E585X) ²¹
Posição de aminoácido 600 (por exemplo, R600W ^{2,4} , R600Q ⁶)
Posição de aminoácido 602 (por exemplo, R602X) ^{3,6}
Posição de aminoácido 628 (por exemplo, R628W) ⁶
Posição de aminoácido 631 (por exemplo, R631Q) ²⁸
Δ Posições de aminoácido 645-699 ⁴
Posição de aminoácido 661 (por exemplo, I661T) ^{1,4,6}
Posição de aminoácido 665 (por exemplo, E665X) ^{4,6}
Posição de aminoácido 672 (por exemplo, K672fs ⁶ , K672Vfs*1 ³⁵)
Posição de aminoácido 674 (por exemplo, M674T) ¹⁹
Posições de aminoácido 78 e 674 (por exemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posição de aminoácido 684 (por exemplo, D684D) ⁴¹
Posição de aminoácido 688 (por exemplo, D688G) ⁶
Posição de aminoácido 694 (por exemplo, I694T ⁶ , I694N ¹⁷)
Posição de aminoácido 695 (por exemplo, E695K) ²⁷
Posição de aminoácido 709 (por exemplo, K709fs ⁶ , K709Qfs*41 ¹³)
Posição de aminoácido 717 (por exemplo, T717N) ⁴

Posição de aminoácido 733 (por exemplo, G733R) ⁶
Posição de aminoácido 757 (por exemplo, Y757X) ⁴
Posição de aminoácido 749 (por exemplo, L749P) ²¹
Posição de aminoácido 792 (por exemplo, P792fs) ⁶
Δ Posição de aminoácido 795-797 ⁶
Posição de aminoácido 809 (por exemplo, I809L) ²⁷
Posição de aminoácido 814 (por exemplo, K814N) ²⁸
Posição de aminoácido 833 (por exemplo, R833Q ²⁷ , R833W ⁴¹)
Posição de aminoácido 835 (por exemplo, K835Rfs*36) ³⁵
Posição de aminoácido 845 (por exemplo, K845fs) ²⁵
Posição de aminoácido 849 (por exemplo, R849Q) ²⁴
Posição de aminoácido 853 (por exemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posição de aminoácido 867 (por exemplo, R867C ¹ , R867fs ⁶ , R867H ²³)
Posição de aminoácido 885 (por exemplo, K885T) ⁴¹
Posição de aminoácido 888 (por exemplo, T888T) ⁴¹
Posição de aminoácido 892 (por exemplo, G892R) ⁶
Posição de aminoácido 912 (por exemplo, G912R) ³⁵
Posição de aminoácido 921 (por exemplo, S921S) ⁴¹
Posição de aminoácido 924 (por exemplo, Y924C) ²⁸
Posição de aminoácido 930 (por exemplo, R930X ⁶ , R930Q ²⁸)
Posição de aminoácido 941 (por exemplo, R941X) ³⁵
Posição de aminoácido 946 (por exemplo, R946T) ⁴¹
Posição de aminoácido 952 (por exemplo, R952Q ^{5,9,15} , R952X ⁶)
Posição de aminoácido 958 (por exemplo, N958fs) ⁶
Posição de aminoácido 960 (por exemplo, A960A) ⁴¹
Δ Posição de aminoácido 971 ⁴³
Posição de aminoácido 976 (por exemplo, A976E ⁴¹ , A976A ⁴³)
Posição de aminoácido 981 (por exemplo, E981K) ²⁰
Posição de aminoácido 994 (por exemplo, S994R) ⁴
Posição de aminoácido 1011 (por exemplo, L1011fs*18) ³³
Posição de aminoácido 1012 (por exemplo, S1012I) ¹⁰
Posição de aminoácido 1014 (por exemplo, R1014X) ^{6,11}
Posição de aminoácido 1015 (por exemplo, F1015L) ²⁷
Posição de aminoácido 1023 (por exemplo, Q1023fs) ⁶
Posição de aminoácido 1040 (por exemplo, G1040R) ^{1,6}
Posição de aminoácido 1044 (por exemplo, S0144L) ³⁴
Posição de aminoácido 1047 (por exemplo, L1047fs) ⁶
Posição de aminoácido 1050 (por exemplo, I1050K) ³¹
Posição de aminoácido 1052 (por exemplo, L1052R) ²⁸
Posição de aminoácido 1095 (por exemplo, W1095X) ¹¹
Posição de aminoácido 1098 (por exemplo, V1098X) ³⁵
Posição de aminoácido 1131 (por exemplo, Q1131X) ⁴⁴
Posição de aminoácido 1142 (por exemplo, A1142Tfs*35) ⁴³
Posição de aminoácido 1144 (por exemplo, Y1144Y) ⁴³
Posição de aminoácido 1150 (por exemplo, I1150T) ⁴¹
Posição de aminoácido 1152 (por exemplo, A1152T) ³⁰
Posição de aminoácido 1159 (por exemplo, P1159P) ^{25,43}
Posição de aminoácido 1164 (por exemplo, R1164X) ⁶
Posição de aminoácido 1193 (por exemplo, R1193fs*39) ³³
Posição de aminoácido 1197 (por exemplo, V1197L) ⁴¹
Posição de aminoácido 1208 (por exemplo, A1208fs) ⁶
Posição de aminoácido 1209 (por exemplo, Y1209Lfs*28) ⁴
Posição de aminoácido 1211 (por exemplo, F1211L) ²⁷
Posição de aminoácido 1219 (por exemplo, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Posição de aminoácido 1223 (por exemplo, S1223S) ⁴¹
Posição de aminoácido 1233 (por exemplo, P1233P) ⁴¹
Posição de aminoácido 1241 (por exemplo, G1241fs) ⁶
Posição de aminoácido 1248 (por exemplo, T1248T) ⁴³
Mutação de sítio de emenda IVS3+1_+3delGTG ⁶

Mutação de sítio de emenda IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ^{17,25}
Mutação de sítio de emenda IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
IVS12+1G>A ²⁵
Mutação de sítio de emenda IVS17-1G>A ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS18+2T>C ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS20-4CT>AA
Mutação de sítio de emenda IVS21+5G>A ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS23-3C>A ⁶
Mutação de sítio de emenda 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
Posição de aminoácido 209 (por exemplo, P209T) e 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>AK ⁴⁶
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
Éxon omitido 24 ⁴⁵
del5'UTR-ex18 ¹¹
c.*11C>T ⁴¹
c.*1101 + 366G > A ⁷
g.92918del565 ³¹
Éxon precedendo GC 16 (por exemplo, resultando em uma deleção de 4 bp) ⁴²
Deslocamento do quadro de leitura da extremidade 5' de éxon 16 ⁴²
Deleção 5' 1.4 kb ⁴⁶

Tabela 2. Mutações ATP8B1 selecionadas associadas com PFIC-1

Posição de aminoácido 23 (por exemplo, P23L) ⁵
Posição de aminoácido 78 (por exemplo, H78Q) ¹⁹
Posição de aminoácido 93 (por exemplo, A93A) ⁶
Posição de aminoácido 96 (por exemplo, A96G) ²⁷
Posição de aminoácido 127 (por exemplo, L127P) ⁶
Posição de aminoácido 197 (por exemplo, G197Lfs*10) ²²
Posição de aminoácido 205 (por exemplo, N205fs) ⁶
Posição de aminoácido 209 (por exemplo, P209T) ⁴
Posição de aminoácido 233 (por exemplo, G233R) ³⁸
Posição de aminoácido 243 (por exemplo, L243fs*28) ³³
Posição de aminoácido 288 (por exemplo, L288S) ⁶
Posição de aminoácido 296 (por exemplo, R296C) ¹¹
Posição de aminoácido 308 (por exemplo, G308V ^{1,6})
Posição de aminoácido 320 (por exemplo, M320Vfs*13) ¹¹
Posição de aminoácido 403 (por exemplo, S403Y) ⁶
Posição de aminoácido 407 (por exemplo, S407N) ⁴⁰

Posição de aminoácido 412 (por exemplo, R412P) ⁶
Posição de aminoácido 415 (por exemplo, Q415R) ²⁷
Posição de aminoácido 429 (por exemplo, E429A) ⁶
Posição de aminoácido 446 (por exemplo, G446R) ⁴
Posição de aminoácido 456 (por exemplo, T456M) ^{3,6}
Posição de aminoácido 457 (por exemplo, G457G ⁶ , G457fs*6 ³³)
Posição de aminoácido 500 (por exemplo, Y500H) ⁶
Posição de aminoácido 525 (por exemplo, R525X) ⁴
Δ Posição de aminoácido 529 ⁶
Posição de aminoácido 535 (por exemplo, H535L) ⁶
Posição de aminoácido 554 (por exemplo, D554N) ^{1,6}
Posição de aminoácido 577 (por exemplo, I577V) ¹⁹
Posição de aminoácido 585 (por exemplo, E585X) ²¹
Posição de aminoácido 600 (por exemplo, R600W) ⁴
Posição de aminoácido 602 (por exemplo, R602X) ^{3,6}
Posição de aminoácido 661 (por exemplo, I661T) ^{4,6}
Posição de aminoácido 665 (por exemplo, E665X) ^{4,6}
Δ Posições de aminoácido 645-699 ⁴
Posição de aminoácido 672 (por exemplo, K672fs) ⁶
Posição de aminoácido 674 (por exemplo, M674T) ¹⁹
Posições de aminoácido 78 e 674 (por exemplo, H78Q/M674T) ¹⁹
Posição de aminoácido 688 (por exemplo, D688G) ⁶
Posição de aminoácido 694 (por exemplo, I694N) ¹⁷
Posição de aminoácido 695 (por exemplo, E695K) ²⁷
Posição de aminoácido 709 (por exemplo, K709fs) ⁶
Posição de aminoácido 717 (por exemplo, T717N) ⁴
Posição de aminoácido 733 (por exemplo, G733R) ⁶
Posição de aminoácido 749 (por exemplo, L749P) ²¹
Posição de aminoácido 757 (por exemplo, Y757X) ⁴
Posição de aminoácido 792 (por exemplo, P792fs) ⁶
Posição de aminoácido 809 (por exemplo, I809L) ²⁷
Posição de aminoácido 853 (por exemplo, F853S, F853fs) ⁶
Posição de aminoácido 867 (por exemplo, R867fs) ⁶
Posição de aminoácido 892 (por exemplo, G892R) ⁶
Posição de aminoácido 930 (por exemplo, R930X ⁶ , R952Q ¹⁵)
Posição de aminoácido 952 (por exemplo, R952X) ⁶
Posição de aminoácido 958 (por exemplo, N958fs) ⁶
POSIÇÃO DE AMINOÁCIDO 981 (por exemplo, E981K) ²⁰
Posição de aminoácido 994 (por exemplo, S994R) ⁴
Posição de aminoácido 1014 (por exemplo, R1014X) ^{6,11}
Posição de aminoácido 1015 (por exemplo, F1015L) ²⁷
Posição de aminoácido 1023 (por exemplo, Q1023fs) ⁶
Posição de aminoácido 1040 (por exemplo, G1040R) ^{1,6}
Posição de aminoácido 1047 (por exemplo, L1047fs) ⁶
Posição de aminoácido 1095 (por exemplo, W1095X) ¹¹
Posição de aminoácido 1208 (por exemplo, A1208fs) ⁶
Posição de aminoácido 1209 (por exemplo, Y1209Lfs*28) ⁴
Posição de aminoácido 1211 (por exemplo, F1211L) ²⁷
Posição de aminoácido 1219 (por exemplo, D1219H ⁵ , D1219G ²⁷)
Mutação de sítio de emenda IVS3+1_+3delGTG ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS3-2A>G ⁶
IVS6+5T>G ¹⁷
Mutação de sítio de emenda IVS8+1G>T ⁶
IVS9-G>A ²⁶
Mutação de sítio de emenda IVS17-1G>A ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS18+2T>C ⁶
Mutação de sítio de emenda IVS21+5G>A ⁶
g.24774-42062del ⁴
c.145C>T ¹²

c.239G>A ³⁹
c.625+5 G>T ⁴
Posição de aminoácido 209 (por exemplo, P209T) e 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
Éxon precedendo GC 16 (por exemplo, resultando em uma deleção de 4 bp) ⁴²
Deslocamento do quadro de leitura da extremidade 5' de éxon 16 ⁴²

^A Uma mutação para 'X' denota um códon de parada inicial

Referências para Tabelas 1 e 2

- [0065] ¹ Folmer *et al.*, Hepatology. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.
- [0066] ² Hsu *et al.*, Hepatol Res. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.
- [0067] ³ Alvarez *et al.*, Hum Mol Genet. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.
- [0068] ⁴ Davit-Spraul *et al.*, Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- [0069] ⁵ Vitale *et al.*, J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- [0070] ⁶ Klomp *et al.*, Hepatology 2004, vol. 40(1), p. 27-38.
- [0071] ⁷ Zarenezhad *et al.*, Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- [0072] ⁸ Dixon *et al.*, Scientific Reports 2017, vol. 7, 11823.
- [0073] ⁹ Painter *et al.*, Eur J Hum Genet. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.
- [0074] ¹⁰ Deng *et al.*, World J Gastroenterol. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.
- [0075] ¹¹ Giovannoni *et al.*, PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- [0076] ¹² Li *et al.*, Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- [0077] ¹³ Togawa *et al.*, Journal of Pediatric Gastroenterology and

Nutrition 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.

[0078] ¹⁴ Miloh *et al.*, Gastroenterology 2006, vol. 130, No. 4, Suppl. 2, pp. A759-A760. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/107th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association. Los Angeles, CA, EUA. Maio 19.

[0079] ¹⁵ Dröge *et al.*, Zeitschrift fur Gastroenterologie 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Alemanha. 22 Janeiro 2016-23 Janeiro 2016

[0080] ¹⁶ Mizuochi *et al.*, Clin Chim Acta. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.

[0081] ¹⁷ Liu *et al.*, Hepatology International 2009, vol. 3, No. 1, p. 184-185. Abstract Number: PE405. Meeting Info: 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hong Kong, China. 13 Fevereiro 2009-16 Fevereiro 2009

[0082] ¹⁸ McKay *et al.*, Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2

[0083] ¹⁹ Hasegawa *et al.*, Orphanet J Rare Dis. 2014, vol. 9:89.

[0084] ²⁰ Stone *et al.*, J Biol Chem. 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.

[0085] ²¹ Kang *et al.*, J Pathol Transl Med. 2019 Maio 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]

[0086] ²² Sharma *et al.*, BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.

[0087] ²³ Uegaki *et al.*, Intern Med. 2008, vol. 47(7), p. 599-602.

[0088] ²⁴ Goldschmidt *et al.*, Hepatol Res. 2016, vol. 46(4), p. 306-311.

[0089] ²⁵ Liu *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 50(2), p. 179-183.

[0090] ²⁶ Jung *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p.

453-458.

[0091] ²⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.

[0092] ²⁸ Stolz *et al.*, Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.

[0093] ²⁹ Ivashkin *et al.*, Hepatology International 2016, vol. 10, No. 1, Suppl. SUPPL. 1, pp. S461. Abstract Number: LBO-38. Meeting Info: 25th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2016. Tokyo, Japão. 20 Fevereiro 2016-24 Fevereiro 2016

[0094] ³⁰ Blackmore *et al.*, J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.

[0095] ³¹ Matte *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.

[0096] ³² Squires *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017, vol. 64(3), p. 425-430.

[0097] ³³ Hayshi *et al.*, EBioMedicine. 2018, vol. 27, p. 187-199.

[0098] ³⁴ Nagasaka *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 45(1), p. 96-105.

[0099] ³⁵ Wang *et al.*, PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.

[00100] ³⁶ Narchi *et al.*, Saudi J Gastroenterol. 2017, vol. 23(5), p. 303-305.

[00101] ³⁷ Alashkar *et al.*, Blood 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, EUA. dezembro 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol.

[00102] ³⁸ Ferreira *et al.*, Pediatric Transplantation 2013, vol. 17, Suppl. SUPPL. 1, pp. 99. Abstract Number: 239. Meeting Info: IPTA 7th Congress on Pediatric Transplantation. Warsaw, Poland. 13 Julho 2013-16 Julho 2013.

[00103] ³⁹ Pauli-Magnus *et al.*, J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.

- [00104] ⁴⁰ Jericho *et al.*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2015, vol. 60(3), p. 368-374.
- [00105] ⁴¹ van der Woerd *et al.*, PLoS One. 2013, vol. 8(11): e80553.
- [00106] ⁴² Copeland *et al.*, J Gastroenterol Hepatol. 2013, vol. 28(3), p. 560-564.
- [00107] ⁴³ Dröge *et al.*, J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- [00108] ⁴⁴ Chen *et al.*, Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- [00109] ⁴⁵ Jirsa *et al.*, Hepatol Res. 2004, vol. 30(1), p. 1-3.
- [00110] ⁴⁶ van der Woerd *et al.*, Hepatology 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.
- [00111] Em algumas modalidades, a mutação em ATP8B1 é selecionada dentre L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, e G1040R.

Tabela 3. Mutações ABCB11 exemplificativas

Posição de aminoácido 1 (por exemplo, M1V) ⁹
Posição de aminoácido 4 (por exemplo, S4X) ^{A,64}
Posição de aminoácido 8 (por exemplo, R8X) ⁸⁸
Posição de aminoácido 19 (por exemplo, G19R) ⁵⁶
Posição de aminoácido 24 (por exemplo, K24X) ³⁵
Posição de aminoácido 25 (por exemplo, S25X) ^{5,14}
Posição de aminoácido 26 (por exemplo, Y26Ifs*7) ³⁸
Posição de aminoácido 36 (por exemplo, D36D) ²⁷
Posição de aminoácido 38 (por exemplo, K38Rfs*24) ⁷³
Posição de aminoácido 43 (por exemplo, V43I) ⁵⁷
Posição de aminoácido 49 (por exemplo, Q49X) ⁷³
Posição de aminoácido 50 (por exemplo, L50S, L50W) ⁵⁷
Posição de aminoácido 52 (por exemplo, R52W ²⁶ , R52R ²⁸)
Posição de aminoácido 56 (por exemplo, S56L) ⁵⁸
Posição de aminoácido 58 (por exemplo, D58N) ⁶²
Posição de aminoácido 62 (por exemplo, M62K) ⁹
Posição de aminoácido 66 (por exemplo, S66N) ¹⁷
Posição de aminoácido 68 (por exemplo, C68Y) ⁴¹
Posição de aminoácido 50 (por exemplo, L50S) ^{5,7}
Posição de aminoácido 71 (por exemplo, L71H) ⁷³
Posição de aminoácido 74 (por exemplo, I74R) ⁷¹
Posição de aminoácido 77 (por exemplo, P77A) ⁷³
Posição de aminoácido 87 (por exemplo, T87R) ⁶⁷
Posição de aminoácido 90 (por exemplo, F90F) ^{7,27}
Posição de aminoácido 93 (por exemplo, Y93S ¹³ , Y93X ⁸⁸)
Posição de aminoácido 96 (por exemplo, E96X) ⁸⁸
Posição de aminoácido 97 (por exemplo, L97X) ³⁹
Posição de aminoácido 101 (por exemplo, Q101Dfs*8) ⁹
Posição de aminoácido 107 (por exemplo, C107R) ³⁶

Posição de aminoácido 112 (por exemplo, I112T) ⁹
Posição de aminoácido 114 (por exemplo, W114R) ^{2,9}
Posição de aminoácido 123 (por exemplo M123T) ⁶⁷
Posição de aminoácido 127 (por exemplo, T127Hfs*6) ⁵
Posição de aminoácido 129 (por exemplo, C129Y) ²⁵
Posição de aminoácido 130 (por exemplo, G130G) ⁷⁷
Posição de aminoácido 134 (por exemplo, I134I) ²⁸
Posição de aminoácido 135 (por exemplo, E135K ^{7,13} , E135L ¹⁷)
Posição de aminoácido 137 (por exemplo, E137K) ⁷
Posição de aminoácido 157 (por exemplo, Y157C) ⁵
Posição de aminoácido 161 (por exemplo, C161X) ³⁹
Posição de aminoácido 164 (por exemplo, V164Gfs*7 ³⁰ , V164I ⁸⁵)
Posição de aminoácido 167 (por exemplo, A167S ⁴ , A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posição de aminoácido 181 (por exemplo, R181I) ³⁵
Posição de aminoácido 182 (por exemplo, I182K) ⁹
Posição de aminoácido 183 (por exemplo, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Posição de aminoácido 185 (por exemplo, M185I) ⁷³
Posição de aminoácido 186 (por exemplo, E186G) ^{2,7,22}
Posição de aminoácido 188 (por exemplo, G188W) ⁷³
Posição de aminoácido 194 (por exemplo, S194P) ⁷
Posição de aminoácido 198 (por exemplo, L198P) ⁷
Posição de aminoácido 199 (por exemplo, N199Ifs*15X) ⁸⁸
Posição de aminoácido 206 (por exemplo, I206V) ²⁸
Posição de aminoácido 212 (por exemplo, A212T) ⁷³
Posição de aminoácido 217 (por exemplo, M217R) ⁸⁸
Posição de aminoácido 225 (por exemplo, T225P) ⁵⁷
Posição de aminoácido 226 (por exemplo, S226L) ⁹
Posição de aminoácido 232 (por exemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posição de aminoácido 233 (por exemplo, L233S) ⁸⁶
Posição de aminoácido 238 (por exemplo, G238V) ^{2,7}
Posição de aminoácido 242 (por exemplo, T242I) ^{5,7}
Posição de aminoácido 245 (por exemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posição de aminoácido 256 (por exemplo, A256G) ⁹
Posição de aminoácido 260 (por exemplo, G260D) ⁷
Posição de aminoácido 269 (por exemplo, Y269Y) ²⁷
Posição de aminoácido 277 (por exemplo, A277E) ⁷⁷
Posição de aminoácido 283 (por exemplo, E283D) ⁷³
Posições de aminoácido 212 and 283 (por exemplo, A212T+E283D) ⁷³
Posição de aminoácido 284 (por exemplo, V284L ^{7,39} , V284A ⁷ , V284D ²³)
Posição de aminoácido 297 (por exemplo, E297G ^{1,2,5,7} , E297K ⁷)
Posição de aminoácido 299 (por exemplo, R299K) ²⁸
Posição de aminoácido 303 (por exemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ R303fsX321 ⁸³)
Posição de aminoácido 304 (por exemplo, Y304X) ²⁶
Posição de aminoácido 312 (por exemplo, Q312H) ⁷
Posição de aminoácido 313 (por exemplo, R313S) ^{5,7}
Posição de aminoácido 314 (por exemplo, W314X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 318 (por exemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posição de aminoácido 319 (por exemplo, G319G) ⁷
Posição de aminoácido 327 (por exemplo, G327E) ^{5,7}
Posição de aminoácido 330 (por exemplo, W330X) ²⁴
Posição de aminoácido 336 (por exemplo, C336S) ^{2,7}
Posição de aminoácido 337 (por exemplo, Y337H) ^{21,27}
Posição de aminoácido 342 (por exemplo, W342G) ⁵⁰
Posição de aminoácido 354 (por exemplo, R354X) ⁹
Posição de aminoácido 361 (por exemplo, Q361X ⁵⁷ , Q361R ⁷⁴)
Posição de aminoácido 366 (por exemplo, V366V ²⁸ , V366D ⁵⁷)
Posição de aminoácido 368 (por exemplo, V368Rfs*27) ⁵
Posição de aminoácido 374 (por exemplo, G374S) ³
Posição de aminoácido 380 (por exemplo, L380Wfs*18) ⁵

Posição de aminoácido 382 (por exemplo, A382G) ⁸⁸
Δ Posições de aminoácido 382-388 ⁵
Δ Posições de aminoácido 383-389 ⁵⁷
Posição de aminoácido 387 (por exemplo, R387H) ⁹
Posição de aminoácido 390 (por exemplo, A390P) ^{5,7}
Posição de aminoácido 395 (por exemplo, E395E) ²⁸
Posição de aminoácido 404 (por exemplo, D404G) ⁹
Posição de aminoácido 410 (por exemplo, G410D) ^{5,7}
Posição de aminoácido 413 (por exemplo, L413W) ^{5,7}
Posição de aminoácido 415 (por exemplo, R415X) ⁴²
Posição de aminoácido 416 (por exemplo, I416I) ²⁷
Posição de aminoácido 420 (por exemplo, I420T) ⁹
Posição de aminoácido 423 (por exemplo, H423R) ¹³
Posição de aminoácido 432 (por exemplo, R432T) ^{1,2,7}
Posição de aminoácido 436 (por exemplo, K436N) ⁴⁰
Posição de aminoácido 440 (por exemplo, D440E) ⁸⁸
Posição de aminoácido 444 (por exemplo, V444A) ²
Posição de aminoácido 454 (por exemplo, V454X) ⁴⁹
Posição de aminoácido 455 (por exemplo, G455E) ⁹
Posição de aminoácido 457 (por exemplo, S457Vfs*23) ⁸⁸
Posição de aminoácido 461 (por exemplo, K461E) ^{2,7}
Posição de aminoácido 462 (por exemplo, S462R) ⁸⁸
Posição de aminoácido 463 (por exemplo, T463I) ^{5,7}
Posição de aminoácido 466 (por exemplo, Q466K) ^{5,7}
Posição de aminoácido 470 (por exemplo, R470Q ^{5,7} , R470X ⁹)
Posição de aminoácido 471 (por exemplo, Y472X) ⁵
Posição de aminoácido 472 (por exemplo, Y472C ^{5,27} , Y472X ¹⁴)
Posição de aminoácido 473 (por exemplo, D473Q ³⁵ , D473V ⁸⁸)
Posição de aminoácido 475 (por exemplo, C475X) ²⁹
Posição de aminoácido 481 (por exemplo, V481E) ^{5,7}
Posição de aminoácido 482 (por exemplo, D482G) ^{2,5,7}
Posição de aminoácido 484 (por exemplo, H484Rfs*5) ⁹
Posição de aminoácido 487 (por exemplo, R487H ² , R487P ⁵)
Posição de aminoácido 490 (por exemplo, N490D) ^{5,7}
Posição de aminoácido 493 (por exemplo, W493X) ⁸
Amino acid positon 496 (por exemplo, D496V) ⁸⁸
Posição de aminoácido 498 (por exemplo, I498T) ^{2,7}
Posição de aminoácido 499 (por exemplo, G499E) ⁷³
Posição de aminoácido 501 (por exemplo, V501G) ⁶⁸
Posição de aminoácido 504 (por exemplo, E504K) ⁷⁹
Posição de aminoácido 510 (por exemplo, T510T) ⁷
Posição de aminoácido 512 (por exemplo, I512T) ^{5,7}
Posição de aminoácido 515 (por exemplo, N515T ^{5,7} , N515D ⁶⁴)
Posição de aminoácido 516 (por exemplo, I516M) ¹⁷
Posição de aminoácido 517 (por exemplo, R517H) ^{5,7}
Posição de aminoácido 520 (por exemplo, R520X) ⁵
Posição de aminoácido 523 (por exemplo, A523G) ¹³
Posição de aminoácido 528 (por exemplo, I528Sfs*21 ⁵ , I528X ⁹ , I528T ⁷³)
Posição de aminoácido 535 (por exemplo, A535A ⁷ , A535X ⁸⁹)
Posição de aminoácido 540 (por exemplo, F540L) ⁴⁶
Posição de aminoácido 541 (por exemplo, I541L ^{5,7} , I541T ^{5,17})
Posição de aminoácido 546 (por exemplo, Q546K ³⁹ , Q546H ⁷³)
Posição de aminoácido 548 (por exemplo, F548Y) ^{5,7}
Posição de aminoácido 549 (por exemplo, D549V) ⁹
Posição de aminoácido 554 (por exemplo, E554K) ²¹
Posição de aminoácido 556 (por exemplo, G556R) ⁶⁷
Posição de aminoácido 558 (por exemplo, Q558H) ²³
Posição de aminoácido 559 (por exemplo, M559T) ⁵⁷
Posição de aminoácido 562 (por exemplo, G562D ^{5,7} , G562S ⁷³)

Posição de aminoácido 570 (por exemplo, A570T ^{2,5,7} , A570V ²⁶)
Posição de aminoácido 575 (por exemplo, R575X ^{2,5} , R575Q ²¹)
Posição de aminoácido 580 (por exemplo, L580P) ⁵⁷
Posição de aminoácido 586 (por exemplo, T586I) ⁷
Posição de aminoácido 587 (por exemplo, S587X) ⁷³
Posição de aminoácido 588 (por exemplo, A588V ^{5,7} , A588P ⁷³)
Posição de aminoácido 591 (por exemplo, N591S) ^{2,7}
Posição de aminoácido 593 (por exemplo, S593R) ^{2,7}
Posição de aminoácido 597 (por exemplo, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posição de aminoácido 603 (por exemplo, K603K) ⁵⁵
Posição de aminoácido 609 (por exemplo, H609Hfs*46) ²⁶
Posição de aminoácido 610 (por exemplo, I610Gfs*45 ⁹ , I610T ⁵⁷) ⁹
Posição de aminoácido 615 (por exemplo, H615R) ²⁶
Posição de aminoácido 616 (por exemplo, R616G ²⁸ , R616H ⁷³)
Posição de aminoácido 619 (por exemplo, T619A) ²⁸
Posição de aminoácido 623 (por exemplo, A623A) ²⁸
Posição de aminoácido 625 (por exemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posição de aminoácido 627 (por exemplo, I627T) ⁷
Posição de aminoácido 628 (por exemplo, G628Wfs*3) ⁷⁰
Posição de aminoácido 636 (por exemplo, E636G) ²
Posição de aminoácido 648 (por exemplo, G648Vfs*6 ⁵ , G648V ⁵⁰)
Posição de aminoácido 655 (por exemplo, T655I) ⁷
Posição de aminoácido 669 (por exemplo, I669V) ²⁶
Posição de aminoácido 676 (por exemplo, D676Y) ¹¹
Posição de aminoácido 677 (por exemplo, M677V) ^{7,13}
Posição de aminoácido 679 (por exemplo, A679V) ⁵⁸
Posição de aminoácido 685 (por exemplo, G685W) ⁶⁰
Posição de aminoácido 696 (por exemplo, R696W ²⁷ , R696Q ⁵⁸)
Posição de aminoácido 698 (por exemplo, R698H ^{7,9} , R698K ⁶¹ , R698C ⁸⁸)
Posição de aminoácido 699 (por exemplo, S699P) ⁹
Posição de aminoácido 701 (por exemplo, S701P) ⁵⁸
Posição de aminoácido 702 (por exemplo, Q702X) ⁸⁹
Posição de aminoácido 709 (por exemplo, E709K) ⁷
Posição de aminoácido 710 (por exemplo, P710P) ⁷
Posição de aminoácido 712 (por exemplo, L712L) ²⁸
Posição de aminoácido 721 (por exemplo, Y721C) ⁸⁸
Posição de aminoácido 729 (por exemplo, D724N) ³⁹
Posição de aminoácido 731 (por exemplo, P731S) ²³
Posição de aminoácido 740 (por exemplo, P740Qfs*6) ⁷³
Posição de aminoácido 758 (por exemplo, G758R) ⁵
Posição de aminoácido 766 (por exemplo, G766R) ^{5,24}
Posição de aminoácido 772 (por exemplo, Y772X) ⁵
Posição de aminoácido 804 (por exemplo, A804A) ⁷
Posição de aminoácido 806 (por exemplo, G806D ⁴⁴ , G806G ⁵⁵)
Posição de aminoácido 809 (por exemplo, S809F) ⁸¹
Posição de aminoácido 817 (por exemplo, G817G) ⁸⁸
Posição de aminoácido 818 (por exemplo, Y818F) ⁷
Posição de aminoácido 824 (por exemplo, G824E) ⁴²
Posição de aminoácido 825 (por exemplo, G825G) ⁷³
Posição de aminoácido 830 (por exemplo, R830Gfs*28) ⁷³
Posição de aminoácido 832 (por exemplo, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posição de aminoácido 842 (por exemplo, D842G) ²
Posição de aminoácido 848 (por exemplo, D848N) ⁷³
Posição de aminoácido 855 (por exemplo, G855R) ¹¹
Posição de aminoácido 859 (por exemplo, T859R) ^{5,7}
Posição de aminoácido 865 (por exemplo, A865V) ²⁷
Posição de aminoácido 866 (por exemplo, S866A) ⁵⁷
Posição de aminoácido 868 (por exemplo, V868D) ⁷³
Posição de aminoácido 869 (por exemplo, Q869P) ⁷³

Posição de aminoácido 875 (por exemplo, Q875X) ⁷³
Posição de aminoácido 877 (por exemplo, G877R) ⁵⁶
Posição de aminoácido 879 (por exemplo, I879R) ⁸⁸
Posição de aminoácido 893 (por exemplo, A893V) ⁵⁷
Posição de aminoácido 901 (por exemplo, S901R ¹⁷ , S901I ⁷³)
Posição de aminoácido 903 (por exemplo, V903G) ⁵⁷
Δ Posição de aminoácido 919 ¹²
Posição de aminoácido 923 (por exemplo, T923P) ^{2,7}
Posição de aminoácido 926 (por exemplo, A926P) ^{2,7}
Posição de aminoácido 928 (por exemplo, R928X ¹⁵ , R928Q ⁴⁰)
Posição de aminoácido 930 (por exemplo, K930X ⁵ , K930Efs*79 ^{5,10} , K930Efs*49 ²⁶)
Posição de aminoácido 931 (por exemplo, Q931P) ²⁷
Posição de aminoácido 945 (por exemplo, S945N) ⁵⁷
Posição de aminoácido 948 (por exemplo, R948C) ^{5,7,26}
Posição de aminoácido 958 (por exemplo, R958Q) ²⁸
Posição de aminoácido 969 (por exemplo, K969K) ⁸⁸
Δ Posições de aminoácido 969-972 ⁵
Posição de aminoácido 973 (por exemplo, T973I) ⁵⁷
Posição de aminoácido 976 (por exemplo, Q976R ⁵⁸ , Q976X ⁸⁸)
Posição de aminoácido 979 (por exemplo, N979D) ^{5,7}
Posição de aminoácido 981 (por exemplo, Y981Y) ²⁸
Posição de aminoácido 982 (por exemplo, G982R) ^{2,5,7}
Posições de aminoácido 444 e 982 (por exemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posição de aminoácido 995 (por exemplo, A995A) ²⁸
Posição de aminoácido 1001 (por exemplo, R1001R) ⁹
Posição de aminoácido 1003 (por exemplo, G1003R) ²⁴
Posição de aminoácido 1004 (por exemplo, G1004D) ^{2,7}
Posição de aminoácido 1027 (por exemplo, S1027R) ²⁶
Posição de aminoácido 1028 (por exemplo, A1028A ^{7,10,88} , A1028E ⁸⁸)
Posição de aminoácido 1029 (por exemplo, T1029K) ⁵
Posição de aminoácido 1032 (por exemplo, G1032R) ¹²
Posição de aminoácido 1041 (por exemplo, Y1041X) ⁹
Posição de aminoácido 1044 (por exemplo, A1044P) ⁸⁸
Posição de aminoácido 1050 (por exemplo, R1050C) ^{2,7,57}
Posição de aminoácido 1053 (por exemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1055 (por exemplo, L1055P) ³⁶
Posição de aminoácido 1057 (por exemplo, R1057X ² , R1057Q ⁵⁸)
Posição de aminoácido 1058 (por exemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷ , Q1058X ⁷³)
Posição de aminoácido 1061 (por exemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posição de aminoácido 1083 (por exemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posição de aminoácido 1086 (por exemplo, T1086T) ²⁸
Posição de aminoácido 1090 (por exemplo, R1090X) ^{2,5}
Posição de aminoácido 1099 (por exemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posição de aminoácido 1100 (por exemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posição de aminoácido 1110 (por exemplo, A1110E) ^{5,7}
Posição de aminoácido 1112 (por exemplo, V1112F) ⁷⁰
Posição de aminoácido 1116 (por exemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posição de aminoácido 1120 (por exemplo, S1120N) ⁸⁸
Posição de aminoácido 1128 (por exemplo, R1128H ^{2,7} , R1128C ^{5,7,13})
Posição de aminoácido 1131 (por exemplo, D1131V) ²⁷
Posição de aminoácido 1144 (por exemplo, S1144R) ⁷
Posição de aminoácido 1147 (por exemplo, V1147X) ⁵
Posição de aminoácido 1153 (por exemplo, R1153C ^{2,5,7} , R1153H ⁵)
Posição de aminoácido 1154 (por exemplo, S1154P) ^{5,7}
Posição de aminoácido 1162 (por exemplo, E1162X) ³⁹
Δ Posição de aminoácido 1165 ⁸⁸
Posição de aminoácido 1164 (por exemplo, V1164Gfs*7)
Posição de aminoácido 1173 (por exemplo, N1173D) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1175 (por exemplo, K1175T) ⁵⁸

Posição de aminoácido 1186 (por exemplo, E1186K) ⁷
Posição de aminoácido 1192 (por exemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posição de aminoácido 1196 (por exemplo, Q1196X) ⁸⁸
Posição de aminoácido 1197 (por exemplo, L1197G) ⁷
Posição de aminoácido 1198 (por exemplo, H1198R) ²⁷
Posição de aminoácido 1204 (por exemplo, L1204P) ⁸⁸
Posição de aminoácido 1208 (por exemplo Y1208C) ⁷³
Posição de aminoácido 1210 (por exemplo, T1210P ^{5,7} , T1210F ⁵⁷)
Posição de aminoácido 1211 (por exemplo, N1211D) ⁷
Posição de aminoácido 1212 (por exemplo, V1212F) ³⁶
Posição de aminoácido 1215 (por exemplo, Q1215X) ⁵
Posição de aminoácido 1221 (por exemplo, R1221K) ⁵³
Posição de aminoácido 1223 (por exemplo, E1223D) ⁷
Posição de aminoácido 1226 (por exemplo, R1226P) ⁷³
Posição de aminoácido 1228 (por exemplo, A1228V) ⁷
Posição de aminoácido 1231 (por exemplo, R1231W ^{5,7} , R1231Q ^{5,7})
Posição de aminoácido 1232 (por exemplo, A1232D) ¹⁷
Posição de aminoácido 1235 (por exemplo, R1235X) ^{5,12}
Posição de aminoácido 1242 (por exemplo, L1242I) ^{5,7}
Posição de aminoácido 1243 (por exemplo, D1243G) ⁶⁷
Posição de aminoácido 1249 (por exemplo, L1249X) ⁷³
Posição de aminoácido 1256 (por exemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posição de aminoácido 1268 (por exemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posição de aminoácido 1276 (por exemplo, R1276H) ³⁰
Posição de aminoácido 1283 (por exemplo, A1283A ²⁸ , A1283V ⁸⁸)
Posição de aminoácido 1292 (por exemplo, G1292V) ⁷³
Posição de aminoácido 1298 (por exemplo, G1298R) ⁵
Posição de aminoácido 1302 (por exemplo, E1302X) ⁵
Posição de aminoácido 1311 (por exemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1316 (por exemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Posição de aminoácido 1321 (por exemplo, S1321N) ⁵⁷
Intron 4 ((+3)A>C) ¹
IVS4-74A>T ⁸⁹
Mutação de sítio de emenda 3' Intron 5 c.3901G>A ⁵
Mutação de sítio de emenda 5; Intron 7 c.6111G>A ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS7+1G>A ¹⁴
IVS7+5G>A ⁴⁰
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 9 c.9081delG ⁵
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 9 c.9081G>T ⁵
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 9 c.9081G>A ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS9+1G>T ¹⁴
Mutação de sítio de emenda 3' Intron 13 c.143513_1435-8del ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS13del-13^8 ¹⁴
Mutação de sítio de emenda 3' Intron 16 c.20128T>G ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS16-8T>G ¹⁴
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 18 c.21781G>T ⁵
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 18 c.21781G>A ⁵
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 18 c.21781G>C ⁵
Mutação de sítio de emenda 3' Intron 18 c.21792A>G ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS18+1G>A ¹⁴
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 19 c.2343+1G>T ⁵
Mutação de sítio de emenda 5' Intron 19 c.2343+2T>C ⁵
Mutação de sítio de emenda IVS19+2T>C ¹⁴
Mutação de sítio de emenda IVS19+1G>A ²²
Mutação de sítio de emenda 3' Intron 21 c.26112A>T ⁵
IVS22+3A>G ⁸⁹
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹

Mutação de sítio de emenda 5' Intron 24 c.32131delG ⁵
IVS35-6C>G ⁸⁹
Mutação de emenda putativa 1198-1G>C ¹⁷
Mutação de emenda putativa 1810-3C>G ¹⁷
Mutação de emenda putativa 2178+1G>A ¹⁷
Mutação de emenda putativa 2344-1G>T ¹⁷
Mutação de emenda putativa c.2611-2A>T ³⁹
Mutação de emenda putativa 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
Deleção de 1145 1bp 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

Tabela 4. Mutações ABCB11 selecionadas associadas com PFIC-2

Posição de aminoácido 1 (por exemplo, M1V) ⁹
Posição de aminoácido 4 (por exemplo, S4X) ⁶⁴
Posição de aminoácido 19 (por exemplo, G19R) ⁵⁶
Posição de aminoácido 25 (por exemplo, S25X) ¹⁴
Posição de aminoácido 26 (por exemplo, Y26Ifs*7) ³⁸
Posição de aminoácido 50 (por exemplo, L50S) ^{7,57}
Posição de aminoácido 52 (por exemplo, R52W) ²⁶
Posição de aminoácido 58 (por exemplo, D58N) ⁶²
Posição de aminoácido 62 (por exemplo, M62K) ⁹
Posição de aminoácido 66 (por exemplo, S66N) ¹⁷
Posição de aminoácido 68 (por exemplo, C68Y) ⁴¹
Posição de aminoácido 93 (por exemplo, Y93S) ¹³
Posição de aminoácido 101 (por exemplo, Q101Dfs*8) ⁹
Posição de aminoácido 107 (por exemplo, C107R) ³⁶
Posição de aminoácido 112 (por exemplo, I112T) ⁹
Posição de aminoácido 114 (por exemplo, W114R) ^{2,9}
Posição de aminoácido 129 (por exemplo, C129Y) ²⁵
Posição de aminoácido 135 (por exemplo, E135K ¹³ , E135L ¹⁷)
Posição de aminoácido 167 (por exemplo, A167V ⁷ , A167T ^{9,17})
Posição de aminoácido 182 (por exemplo, I182K) ⁹
Posição de aminoácido 183 (por exemplo, M183V ⁸ , M183T ⁹)
Posição de aminoácido 225 (por exemplo, T225P) ⁵⁷
Posição de aminoácido 226 (por exemplo, S226L) ⁹
Posição de aminoácido 232 (por exemplo, L232Cfs*9) ⁹
Posição de aminoácido 233 (por exemplo, L233S) ⁸⁶
Posição de aminoácido 238 (por exemplo, G238V) ^{2,7}
Posição de aminoácido 242 (por exemplo, T242I) ⁷
Posição de aminoácido 245 (por exemplo, I245Tfs*26) ⁵⁷
Posição de aminoácido 256 (por exemplo, A256G) ⁹
Posição de aminoácido 260 (por exemplo, G260D) ⁵⁷
Posição de aminoácido 284 (por exemplo, V284L) ⁷
Posição de aminoácido 297 (por exemplo, E297G) ^{2,7}

Posição de aminoácido 303 (por exemplo, R303K ⁸ , R303M ⁶³ , R303fsX321 ⁸³)
Posição de aminoácido 304 (por exemplo, Y304X) ²⁶
Posição de aminoácido 312 (por exemplo, Q312H) ⁷
Posição de aminoácido 313 (por exemplo, R313S) ⁷
Posição de aminoácido 314 (por exemplo, W314X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 318 (por exemplo, K318Rfs*26) ²⁹
Posição de aminoácido 327 (por exemplo, G327E) ⁷
Posição de aminoácido 330 (por exemplo, V330X) ²⁴
Posição de aminoácido 336 (por exemplo, C336S) ^{2,7}
Posição de aminoácido 337 (por exemplo, Y337H) ²¹
Posição de aminoácido 342 (por exemplo, W342G) ⁵⁰
Posição de aminoácido 354 (por exemplo, R354X) ⁹
Posição de aminoácido 361 (por exemplo, Q361X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 366 (por exemplo, V366D) ⁵⁷
Posição de aminoácido 386 (por exemplo, G386X) ³⁴
Δ Posições de aminoácido 383-389 ⁵⁷
Posição de aminoácido 387 (por exemplo, R387H) ⁹
Posição de aminoácido 390 (por exemplo, A390P) ⁷
Posição de aminoácido 410 (por exemplo, G410D) ⁷
Posição de aminoácido 413 (por exemplo, L413W) ⁷
Posição de aminoácido 415 (por exemplo, R415X) ⁴²
Posição de aminoácido 420 (por exemplo, I420T) ⁹
Posição de aminoácido 454 (por exemplo, V454X) ⁴⁹
Posição de aminoácido 455 (por exemplo, G455E) ⁹
Posição de aminoácido 461 (por exemplo, K461E) ^{2,7}
Posição de aminoácido 463 (por exemplo, T463I) ⁷
Posição de aminoácido 466 (por exemplo, Q466K) ⁷
Posição de aminoácido 470 (por exemplo, R470Q ⁷ , R470X ⁹)
Posição de aminoácido 472 (por exemplo, Y472X ¹⁴ , Y472C ²⁷)
Posição de aminoácido 475 (por exemplo, C475X) ²⁹
Posição de aminoácido 481 (por exemplo, V481E) ⁷
Posição de aminoácido 482 (por exemplo, D482G) ^{2,7}
Posição de aminoácido 484 (por exemplo, H484Rfs*5) ⁹
Posição de aminoácido 487 (por exemplo, R487H ² , R487P ⁸⁴)
Posição de aminoácido 490 (por exemplo, N490D) ⁷
Posição de aminoácido 493 (por exemplo, W493X) ⁸
Posição de aminoácido 498 (por exemplo, I498T) ⁷
Posição de aminoácido 501 (por exemplo, V501G) ⁶⁸
Posição de aminoácido 512 (por exemplo, I512T) ⁷
Posição de aminoácido 515 (por exemplo, N515T ⁷ , N515D ⁶⁴)
Posição de aminoácido 516 (por exemplo, I516M) ¹⁷
Posição de aminoácido 517 (por exemplo, R517H) ⁷
Posição de aminoácido 520 (por exemplo, R520X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 523 (por exemplo, A523G) ¹³
Posição de aminoácido 528 (por exemplo, I528X) ⁹
Posição de aminoácido 540 (por exemplo, F540L) ⁴⁶
Posição de aminoácido 541 (por exemplo, I541L ⁷ , I541T ¹⁷)
Posição de aminoácido 548 (por exemplo, F548Y) ⁷
Posição de aminoácido 549 (por exemplo, D549V) ⁹
Posição de aminoácido 554 (por exemplo, E554K) ²¹
Posição de aminoácido 559 (por exemplo, M559T) ⁵⁷
Posição de aminoácido 562 (por exemplo, G562D) ⁷
Posição de aminoácido 570 (por exemplo, A570T ⁷ , A570V ²⁶)
Posição de aminoácido 575 (por exemplo, R575X ² , R575Q ²¹)
Posição de aminoácido 588 (por exemplo, A588V) ⁷
Posição de aminoácido 591 (por exemplo, N591S) ^{9,17}
Posição de aminoácido 593 (por exemplo, S593R) ^{2,7}
Posição de aminoácido 597 (por exemplo, V597V ⁹ , V597L ¹³)
Posições de aminoácido 591 and 597 (por exemplo, N591S+V597V) ⁹

Posição de aminoácido 603 (por exemplo, K603K) ⁵⁵
Posição de aminoácido 609 (por exemplo, H609Hfs*46) ²⁶
Posição de aminoácido 610 (por exemplo, I610Gfs*45) ⁹
Posição de aminoácido 615 (por exemplo, H615R) ²⁶
Posição de aminoácido 625 (por exemplo, T625Nfs*5) ²⁶
Posição de aminoácido 627 (por exemplo, I627T) ⁷
Posição de aminoácido 636 (por exemplo, E636G) ²
Posição de aminoácido 669 (por exemplo, I669V) ²⁶
Posição de aminoácido 698 (por exemplo, R609H) ⁹
Posições de aminoácido 112 and 698 (por exemplo, I112T+R698H) ⁹
Posição de aminoácido 699 (por exemplo, S699P) ⁹
Posição de aminoácido 766 (por exemplo, G766R) ²⁴
Posição de aminoácido 806 (por exemplo, G806G) ⁵⁵
Posição de aminoácido 824 (por exemplo, G824E) ⁴²
Posição de aminoácido 832 (por exemplo, R832C ^{7,26} , R832H ⁴¹)
Posição de aminoácido 842 (por exemplo, D842G) ²
Posição de aminoácido 859 (por exemplo, T859R) ⁷
Posição de aminoácido 865 (por exemplo, A865V) ⁴⁵
Posição de aminoácido 877 (por exemplo, G877R) ⁵⁶
Posição de aminoácido 893 (por exemplo, A893V) ⁵⁷
Posição de aminoácido 901 (por exemplo, S901R) ¹⁷
Posição de aminoácido 903 (por exemplo, V903G) ⁵⁷
Δ Posição de aminoácido 919 ¹²
Posição de aminoácido 928 (por exemplo, R928X) ^{15,21}
Posição de aminoácido 930 (por exemplo, K930Efs*79 ¹⁰ , K930Efs*49 ²⁶)
Posição de aminoácido 948 (por exemplo, R948C) ^{7,26}
Posição de aminoácido 979 (por exemplo, N979D) ⁷
Posição de aminoácido 982 (por exemplo, G982R) ^{2,7}
Posições de aminoácido 444 and 982 (por exemplo, V444A+G982R) ³⁸
Posição de aminoácido 1001 (por exemplo, R1001R) ⁹
Posição de aminoácido 1003 (por exemplo, G1003R) ²⁴
Posição de aminoácido 1004 (por exemplo, G1004D) ^{2,7}
Posição de aminoácido 1027 (por exemplo, S1027R) ²⁶
Posição de aminoácido 1028 (por exemplo, A1028A) ¹⁰
Posição de aminoácido 1032 (por exemplo, G1032R) ¹²
Posição de aminoácido 1041 (por exemplo, Y1041X) ⁹
Posição de aminoácido 1050 (por exemplo, R1050C) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1053 (por exemplo, Q1053X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1055 (por exemplo, L1055P) ³⁶
Posição de aminoácido 1057 (por exemplo, R1057X) ²
Posição de aminoácido 1058 (por exemplo, Q1058Hfs*38 ⁹ , Q1058fs*38 ¹⁷)
Posição de aminoácido 1061 (por exemplo, I1061Vfs*34) ⁹
Posição de aminoácido 1083 (por exemplo, C1083Y) ⁴⁷
Posição de aminoácido 1090 (por exemplo, R1090X) ²
Posição de aminoácido 1099 (por exemplo, L1099Lfs*38) ²⁶
Posição de aminoácido 1100 (por exemplo, S1100Qfs*38) ¹³
Posição de aminoácido 1110 (por exemplo, A1110E) ⁷
Posição de aminoácido 1116 (por exemplo, G1116R ⁷ , G1116F ^{9,17} , G1116E ³⁶)
Posição de aminoácido 1128 (por exemplo, R1128C) ^{7,13}
Posição de aminoácido 1131 (por exemplo, D1131V) ²⁷
Posição de aminoácido 1144 (por exemplo, S1144R) ⁷
Posição de aminoácido 1153 (por exemplo, R1153C ^{2,7} , R1153H ^{7,26})
Posição de aminoácido 1154 (por exemplo, S1154P) ⁷
Posição de aminoácido 1173 (por exemplo, N1173D) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1192 (por exemplo, A1192Efs*50) ⁹
Posição de aminoácido 1198 (por exemplo, H1198R) ²⁷
Posição de aminoácido 1210 (por exemplo, T1210P ⁷ , T1210F ⁵⁷)
Posição de aminoácido 1211 (por exemplo, N1211D) ⁷
Posição de aminoácido 1212 (por exemplo, V1212F) ³⁶

Posição de aminoácido 1231 (por exemplo, R1231W ⁷ , R1223Q ⁷)
Posição de aminoácido 1232 (por exemplo, A1232D) ¹⁷
Posição de aminoácido 1235 (por exemplo, R1235X) ¹²
Posição de aminoácido 1242 (por exemplo, L1242I) ⁷
Posição de aminoácido 1256 (por exemplo, T1256fs*1296) ⁸³
Posição de aminoácido 1268 (por exemplo, R1268Q) ^{2,7}
Posição de aminoácido 1302 (por exemplo E1302X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1311 (por exemplo, Y1311X) ⁵⁷
Posição de aminoácido 1316 (por exemplo, T1316Lfs*64) ¹⁵
Intron 4 ((+3)A>C) ¹
Mutação de sítio de emenda IVS7+1G>A ¹⁴
IVS8+1G>C ⁷⁶
Mutação de sítio de emenda IVS9+1G>T ¹⁴
Mutação de sítio de emenda IVS13del-13 ⁸ ¹⁴
Mutação de sítio de emenda IVS16-8T>G ¹⁴
Mutação de sítio de emenda IVS18+1G>A ¹⁴
Mutação de sítio de emenda IVS19+2T>C ¹⁴
IVS 23-8 G-A ³⁶
IVS24+5G>A ⁵¹
Mutação de emenda putativa 1198-1G>C ¹⁷
Mutação de emenda putativa 1810-3C>G ¹⁷
Mutação de emenda putativa 2178+1G>A ¹⁷
Mutação de emenda putativa 2344-1G>T ¹⁷
Mutação de emenda putativa 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
Deleção de 1273 1bp 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)del ⁴²
c.3767-3768insC ⁶
1145delC ⁸
Ex13_Ex17del ⁸²

^A Uma mutação para 'X' denota um códon de parada inicial

Referências para Tabelas 3 e 4

- [00112] ¹ Noe *et al.*, J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- [00113] ² Lam *et al.*, Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- [00114] ³ Stindt *et al.*, Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- [00115] ⁴ Gao *et al.*, Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- [00116] ⁵ Strautnieks *et al.*, Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- [00117] ⁶ Kagawa *et al.*, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67.
- [00118] ⁷ Byrne *et al.*, Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- [00119] ⁸ Chen *et al.*, J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- [00120] ⁹ Davit-Spraul *et al.*, Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- [00121] ¹⁰ Dröge *et al.*, Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- [00122] ¹¹ Lang *et al.*, Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- [00123] ¹² Ellinger *et al.*, World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- [00124] ¹³ Vitale *et al.*, J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- [00125] ¹⁴ Knisely *et al.*, Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- [00126] ¹⁵ Ellis *et al.*, Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- [00127] ¹⁶ Lam *et al.*, J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- [00128] ¹⁷ Varma *et al.*, Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- [00129] ¹⁸ Treepongkaruna *et al.*, World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.

- [00130] ¹⁹ Zarenezhad *et al.*, Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- [00131] ²⁰ Hayashi *et al.*, Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- [00132] ²¹ Guorui *et al.*, Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- [00133] ²² van Mil *et al.*, Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- [00134] ²³ Anzivino *et al.*, Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- [00135] ²⁴ Park *et al.*, World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- [00136] ²⁵ Imagawa *et al.*, J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- [00137] ²⁶ Giovannoni *et al.*, PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- [00138] ²⁷ Hu *et al.*, Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264–1274.
- [00139] ²⁸ Lang *et al.*, Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- [00140] ²⁹ Masahata *et al.*, Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.
- [00141] ³⁰ Holz *et al.*, Hepatol Commun. 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- [00142] ³¹ Li *et al.*, Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- [00143] ³² Francalanci *et al.*, Laboratory Investigation 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- [00144] ³³ Francalanci *et al.*, Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N.5.
- [00145] ³⁴ Shah *et al.*, J Pediatr Genet. 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- [00146] ³⁵ Gao *et al.*, Hepatitis Monthly 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- [00147] ³⁶ Evason *et al.*, Am J Surg Pathol. 2011, vol. 35(5), p. 687-696.

- [00148] ³⁷ Davit-Spraul *et al.*, Mol Genet Metab. 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- [00149] ³⁸ Maggiore *et al.*, J Hepatol. 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- [00150] ³⁹ McKay *et al.*, Version 2. F1000Res. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- [00151] ⁴⁰ Liu *et al.*, Pediatr Int. 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- [00152] ⁴¹ Waisbourd-Zinman *et al.*, Ann Hepatol. 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- [00153] ⁴² Griffin, *et al.*, Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2016, vol. 2016. Abstract Number: A200. Meeting Info: 2016 Canadian Digestive Diseases Week, CDDW 2016. Montreal, QC, Estados Unidos da América. 26 Fevereiro 2016-29 Fevereiro 2016
- [00154] ⁴³ Qiu *et al.*, Hepatology 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- [00155] ⁴⁴ Imagawa *et al.*, Sci Rep. 2017, 7:41806.
- [00156] ⁴⁵ Kang *et al.*, J Pathol Transl Med. 2019 Maio 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- [00157] ⁴⁶ Takahashi *et al.*, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- [00158] ⁴⁷ Shimizu *et al.*, Am J Transplant. 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- [00159] ⁴⁸ Krawczyk *et al.*, Ann Hepatol. 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- [00160] ⁴⁹ Sharma *et al.*, BMC Gastroenterol. 2018, vol. 18(1), p. 107.
- [00161] ⁵⁰ Sattler *et al.*, Journal of Hepatology 2017, vol. 66, No. 1, Suppl. S, pp. S177. Meeting Info.: International Liver Congress / 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Amsterdam, PAÍSES BAIXOS. Abril 19 -23, 2017. European Assoc Study Liver.
- [00162] ⁵¹ Jung *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, vol. 44(4), p. 453-458.

- [00163] ⁵² Sciveres. Digestive and Liver Disease 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Itália. 07 Outubro 2010-09 Outubro 2010
- [00164] ⁵³ Sohn *et al.*, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- [00165] ⁵⁴ Ho *et al.*, Pharmacogenet Genomics. 2010, vol. 20(1), p. 45-57.
- [00166] ⁵⁵ Wang *et al.*, Hepatol Res. 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- [00167] ⁵⁶ Shaprio *et al.*, J Hum Genet. 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- [00168] ⁵⁷ Bounford. University of Birmingham. Dissertation Abstracts International, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- [00169] ⁵⁸ Stolz *et al.*, Aliment Pharmacol Ther. 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- [00170] ⁵⁹ Jankowska *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- [00171] ⁶⁰ Kim. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 62, Supp. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, Grécia. 25 Maio 2016-28 Maio 2016.
- [00172] ⁶¹ Pauli-Magnus *et al.*, Hepatology 2003, vol. 38, No. 4 Suppl. 1, pp. 518A. print. Meeting Info.: 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA, EUA. Outubro 24-28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.
- [00173] ⁶² Li *et al.*, Hepatology International 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Fevereiro 2017-19 Fevereiro 2017.

- [00174] ⁶³ Rumbo *et al.*, Transplantation 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Espanha. 30 Junho 2018-05 Julho 2018.
- [00175] ⁶⁴ Lee *et al.*, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- [00176] 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.
- [00177] ⁶⁶ Blackmore *et al.*, J Clin Exp Hepatol. 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- [00178] ⁶⁷ Matte *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- [00179] ⁶⁸ Lin *et al.*, Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2018, vol. 20(9), p. 758-764.
- [00180] ⁶⁹ Harmanci *et al.*, Experimental and Clinical Transplantation 2015, vol. 13, Supp. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Cazaquistão. 20 Maio 2015-22 Maio 2015.
- [00181] ⁷⁰ Herbst *et al.*, Mol Cell Probes. 2015, vol. 29(5), p. 291-298.
- [00182] ⁷¹ Moghadamrad *et al.*, Hepatology. 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.
- [00183] ⁷² Holz *et al.*, Zeitschrift fur Gastroenterologie 2016, vol. 54, No. 8. Abstract Number: KV275. Meeting Info: 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, Alemanha. 21 Setembro 2016-24 Setembro 2016.
- [00184] ⁷³ Wang *et al.*, PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.

- [00185] ⁷⁴ Hao *et al.*, International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.
- [00186] ⁷⁵ Arnell *et al.*, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 494-499.
- [00187] ⁷⁶ Sharma *et al.*, Indian Journal of Gastroenterology 2017, vol. 36, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. A99. Abstract Number: M-20. Meeting Info: 58th Annual Conference of the Indian Society of Gastroenterology, ISGCON 2017. Bhubaneswar, Índia. 14 Dezembro 2017-17 Dezembro 2017.
- [00188] ⁷⁷ Beauséjour *et al.*, Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25(6), p. 311-314.
- [00189] ⁷⁸ Imagawa *et al.*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2016, vol. 63, Supp. Supplement 2, pp. S51. Abstract Number: 166. Meeting Info: World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2016. Montreal, QC, Canadá. 05 Outubro 2016-08 Outubro 2016.
- [00190] ⁷⁹ Peng *et al.*, Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics) 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.
- [00191] ⁸⁰ Tibesar *et al.*, Case Rep Pediatr. 2014, vol. 2014: 185923.
- [00192] ⁸¹ Ng *et al.*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2018, vol. 66, Supp. Supplement 2, pp. 860. Abstract Number: H-P-127. Meeting Info: 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2018. Geneva, Suíça. 09 Maio 2018-12 Maio 2018.
- [00193] ⁸² Wong *et al.*, Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.
- [00194] ⁸³ Pauli-Magnus *et al.*, J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- [00195] ⁸⁴ Jericho *et al.*, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.
- [00196] ⁸⁵ Scheimann *et al.*, Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 4, Suppl. 2, pp. A452. Meeting Info.: Digestive Disease Week Meeting/108th Annual Meeting of the American-Gastroenterological-Association.

Washington, DC, EUA. Maio 19 -24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.

[00197] ⁸⁶ Jaquotot-Haerranz *et al.*, Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105(1), p. 52-54.

[00198] ⁸⁷ Khosla *et al.*, American Journal of Gastroenterology 2015, vol. 110, No. Suppl. 1, pp. S397. Meeting Info.: 80th Annual Scientific Meeting of the American-College-of-Gastroenterology. Honolulu, HI, EUA. Outubro 16 -21, 2015.

[00199] ⁸⁸ Dröge *et al.*, J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.

[00200] ⁸⁹ Liu *et al.*, Liver International 2010, vol. 30(6), p. 809-815.

[00201] ⁹⁰ Chen *et al.*, Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

[00202] ⁹¹ Patente US No. 9.2 95.677

[00203] Em algumas modalidades, a mutação em ABCB11 é selecionada dentre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, e R1268Q.

[00204] São providos métodos de tratamento de PFIC (por exemplo, PFIC-1 e PFIC-2) em um indivíduo que inclui realizar um ensaio em uma amostra obtida a partir do indivíduo para determinar se o indivíduo tem uma mutação associada com PFIC (por exemplo, uma mutação ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 ou Myo5b), e administrar (por exemplo, administrar especificamente ou seletivamente) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo determinado como tendo uma mutação associada com PFIC. Em algumas modalidades, a mutação é uma mutação ATP8B1 ou ABCB11. Por exemplo, uma mutação como apresentada em uma das Tabelas 1-4. Em algumas modalidades, a mutação em ATP8B1 é selecionada dentre L127P, G308V, T456M, D554N,

F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, e G1040R. Em algumas modalidades, a mutação em ABCB11 é selecionada dentre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, e R1268Q.

[00205] Também são providos métodos para tratar PFIC (por exemplo, PFIC-1 e PFIC-2) em um indivíduo em necessidade dos mesmos, o método compreendendo: (a) detectar uma mutação associada com PFIC (por exemplo, uma mutação ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 ou Myo5b) no indivíduo; e (b) administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação aqui divulgada. Em algumas modalidades, métodos para tratar PFIC podem incluir administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a um indivíduo tendo uma mutação associada com PFIC (por exemplo, uma mutação ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 ou Myo5b). Em algumas modalidades, a mutação é uma mutação ATP8B1 ou ABCB11. Por exemplo, uma mutação como apresentada em uma das Tabelas 1-4. Em algumas modalidades, a mutação em ATP8B1 é selecionada dentre L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, e G1040R. Em algumas modalidades, a mutação em ABCB11 é selecionada dentre A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, e R1268Q.

[00206] Em algumas modalidades, o indivíduo é determinado como tendo uma mutação associada com PFIC em uma amostra do indivíduo ou de uma biópsia do indivíduo através do uso de qualquer um dos testes reconhecidos na arte, incluindo sequenciamento de próxima geração (NGS). Em algumas modalidades, o indivíduo é determinado como tendo uma mutação associada com PFIC usando um teste aprovado pela agência reguladora, por exemplo, teste ou ensaio aprovado pela FDA para identificar uma mutação associada com PFIC em um indivíduo ou uma amostra de

biópsia do indivíduo ou realizando qualquer um dos exemplos não limitativos de ensaios descritos aqui. Métodos adicionais de diagnóstico de PFIC são descritos em Gunaydin, M. *et al.*, Hepat Med. 2018, vol. 10, p. 95-104, incorporado por referência em sua totalidade aqui.

[00207] Em algumas modalidades, o tratamento de PFIC (por exemplo, PFIC-1 ou PFIC-2) diminui o nível de ácidos biliares séricos no indivíduo. Em algumas modalidades, o nível de ácidos biliares séricos é determinado por, por exemplo, um ensaio enzimático ELISA ou os ensaios para a medição de ácidos biliares totais, como descrito em Danese *et al.*, PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, que é incorporado por referência aqui em sua totalidade. Em algumas modalidades, o nível de ácidos biliares séricos pode diminuir por, por exemplo, 10% a 40%, 20% a 50%, 30% a 60%, 40% a 70%, 50% a 80%, ou por mais do que 90% do nível de ácidos biliares séricos antes da administração da formulação aqui divulgada. Em algumas modalidades, o tratamento de PFIC inclui tratamento de prurido.

[00208] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para a preparação da formulação farmacêutica como aqui divulgada, compreendendo a etapa de preparar uma suspensão aquosa homogênea de odevixibat. Em uma modalidade preferida, a suspensão de revestimento é preparada por dispersão de odevixibat em água por moagem úmida.

[00209] Em uma modalidade mais específica, o processo compreende as etapas de:

a) umedecer odevixibat em água usando um homogeneizador;

e

b) dispersar o odevixibat umedecido em água por moagem úmida, assim obtendo uma suspensão aquosa homogênea de odevixibat.

[00210] Em algumas modalidades, odevixibat é peneirado antes de umedecer na etapa a).

[00211] Em algumas modalidades, o processo compreende

adicionalmente a etapa de adicionar um polímero formador de película para a suspensão. Um polímero formador de película pode facilitar uma dispersão uniforme de odevixibat na suspensão. O polímero formador de película pode ser adicionado ou antes ou após a etapa de moagem úmida. Em algumas modalidades, a moagem úmida é mais eficaz na ausência do polímero formador de película. Em uma modalidade preferida, assim, o polímero formador de película é adicionado à suspensão aquosa homogênea de odevixibat obtido em etapa (b).

[00212] A homogeneidade da suspensão de revestimento pode ser verificada ou antes ou após a adição do polímero formador de película. Quando o tamanho dos aglomerados de odevixibat pode ser determinado por microscopia óptica, como descrição na seção experimental, a suspensão de revestimento não deve conter aglomerados maiores do que 200 μm . A suspensão preferivelmente não contém aglomerados maiores do que 100 μm e, mais preferivelmente, não contém aglomerados maiores do que 50 μm . Quando o tamanho dos aglomerados é determinado por técnicas de espalhamento de luz, como LALLS, valor d_{90} para a distribuição de tamanho de partícula da suspensão de revestimento é preferivelmente menor do que 15 μm , como menor do que 14 μm , como menor do que 13 μm , como menor do que 12 μm , como menor do que 11 μm , ou como menor do que 10 μm .

[00213] Em outra modalidade preferida, a suspensão de revestimento não contém tensoativos.

[00214] Em outro aspecto, a invenção refere-se à formulação obtida por qualquer um dos processos aqui divulgados.

Definições

[00215] Como usados aqui, os termos "tratamento", "tratar" e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, retardar o início ou inibir o progresso de uma doença ou distúrbio, ou um ou mais sintomas dos mesmos, como aqui descrito. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após

um ou mais sintomas terem se desenvolvido. Em outras modalidades, tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início dos sintomas (por exemplo, à luz de histórico de sintomas e/ou à luz de fatores genéticos ou outros fatores de suscetibilidade). Tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para prevenir ou retardar sua recorrência.

[00216] Como usado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são apropriados para uso farmacêutico humano e que são geralmente seguros, não tóxicos e não desejáveis biologicamente nem de outra forma.

[00217] Como usado aqui, o termo "cerca de" refere-se a um valor ou parâmetro aqui que inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a esse valor ou parâmetro por si. Por exemplo, descrição referente a "cerca de 20" inclui a descrição de "20". Faixas numéricas incluem os números que definem a faixa. De um modo geral, o termo "cerca de" refere-se ao valor indicado da variável e a todos os valores da variável que estão dentro do erro experimental do valor indicado (por exemplo, dentro da faixa de confiança de 95% para a média) ou dentro de 10 por cento do valor indicado, o que for maior.

[00218] O termo "modificação cristalina" refere-se a uma fase sólida cristalina de um composto orgânico. Uma modificação cristalina pode ser um solvato ou um ansolvato.

[00219] O termo "solvato" refere-se a uma fase sólida cristalina de um composto orgânico, que tem solvente (isto é, moléculas de solvente) incorporado em sua estrutura cristalina. Um "hidrato" é um solvato em que o solvente é água.

[00220] O termo "sesqui-hidrato" refere-se a um hidrato contendo cerca de 1,5 mols de água associado ao cristal por mol de composto orgânico

(isto é, um hidrato de 1,5). Como usado aqui, um sesqui-hidrato inclui de cerca de 1,2 a cerca de 1,8, mais preferivelmente de cerca de 1,3 a cerca de 1,7, mais preferivelmente de cerca de 1,4 a cerca de 1,6 e ainda mais preferivelmente de cerca de 1,45 a cerca de 1,55 mols de água associada com cada mol de odevixibat em um cristal. A quantidade de água calculada aqui exclui água adsorvida na superfície do cristal.

[00221] O termo "solvato misto" refere-se a uma fase sólida cristalina de um composto orgânico, que tem duas ou mais moléculas de solvente diferentes incorporadas em sua estrutura cristalina. Uma das pelo menos duas moléculas de solvente pode ser água.

[00222] O termo "pasta fluida" refere-se a uma solução saturada à qual um excesso de sólido é adicionado, formando, assim, uma mistura de solução sólida e saturada.

[00223] Como usado aqui, o termo "volumes vazios" se refere a canais, camadas ou outros vazios mais ou menos isolados na estrutura cristalina.

[00224] A cristalinidade de uma amostra cristalina de odevixibat pode ser medida, por exemplo, por métodos de difração de raio X do pó (XRPD) ou por métodos de calorimetria de varredura diferencial (DSC), como o método divulgado na seção experimental. Quando é feita referência aqui a um composto cristalino, preferivelmente a cristalinidade medida por métodos DSC é maior do que cerca de 70%, como maior do que cerca de 80%, particularmente maior do que cerca de 90%, mais particularmente maior do que cerca de 95%. Em algumas modalidades, o grau de cristalinidade como medido por métodos DSC é maior do que cerca de 98%. Em algumas modalidades, o grau de cristalinidade como medido por métodos DSC é maior do que cerca de 99%. A % de cristalinidade refere-se à porcentagem em peso da massa total da amostra que é cristalina.

[00225] A invenção será agora descrita pelos seguintes exemplos que não limitam a invenção em qualquer aspecto. Todos os documentos citados e

referências mencionadas aqui são incorporados por referência em sua totalidade.

Abreviações

[00226]	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOH	etanol
	MeOH	metanol
	RH	umidade relativa
	2-PrOH	2-propanol

MÉTODOS EXPERIMENTAIS

Análise de difração de raio X do pó (XRPD)

[00227] Análises foram realizadas a 22°C em um difratômetro PANalytical X'Pert Pro equipado com um tubo de raio X de foco fino de Cu e um detector PIXcel. Divergência automática e fendas anti-espalhamento foram usadas junto com fendas Soller de 0,02 rad e um filtro de Ni. Amostras secas foram esfregadas em suportes de fundo de silício zero (ZBH) cortado e analisadas entre 2 - 40° em 2-teta com um tempo de análise de 17 minutos. Todas as amostras de pasta fluida foram gotejadas em substratos de filtro de alumina poroso temperado e analisadas duas vezes enquanto secavam, primeiro com uma varredura de 16 segundos de um minuto (2 - 30° em 2-teta) e, então, uma varredura de 7 minutos (2 - 30° em 2-teta). Uma varredura final de 17 minutos foi realizada quando a amostra secou por várias horas.

[00228] As amostras foram centrifugadas durante a análise para aumentar a aleatoriedade das amostras. As seguintes configurações experimentais foram usadas:

Tensão e corrente do tubo: 40 kV, 50 mA

Comprimento de onda alfa 1 (CuK α 1): 1,5406 Å

Comprimento de onda alfa 2 (CuK α 2): 1,5444 Å

Média de comprimento de onda alfa1 e alfa2 (CuK α): 1,5418

Å

[00229] É conhecido na técnica que um padrão de difração de raio X do pó pode ser obtido tendo um ou mais erros de medição, dependendo das condições de medição (como equipamento, preparação de amostra ou máquina usada). Em particular, é geralmente conhecido que as intensidades em um padrão de XRPD podem flutuar dependendo das condições de medição e preparação da amostra. Por exemplo, os versados na técnica XRPD perceberão que as intensidades relativas dos picos podem variar de acordo com a orientação da amostra sob o teste e no tipo e configuração do instrumento usado. O especialista também perceberá que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa na qual a amostra fica no difratômetro e a calibração zero do difratômetro. A planaridade da superfície da amostra também pode ter um pequeno efeito. Portanto, um versado na técnica apreciará que o padrão de difração apresentado aqui não deve ser interpretado como absoluto e qualquer forma cristalina que forneça um padrão de difração do pó substancialmente idêntico aos divulgados aqui está dentro do escopo da presente divulgação (para informações adicionais, ver R. Jenkins e R.L. Snyder, “Introduction to X-ray powder diffractometry”, John Wiley & Sons, 1996).

Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

[00230] Experimentos foram realizados usando um Calorímetro de Varredura Diferencial Q2000 de TA Instruments. O cadinho de DCS usado foi uma panela de alumínio TZero com orifício (diâmetro $\geq 0,2$ mm) na tampa. Uma purga de nitrogênio seco a uma taxa de fluxo constante de 50 mL/min foi mantida na célula de DSC ao longo da medição.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação da formulação (pequena escala)

[00231] Esferas de celulose microcristalina foram revestidas com uma

de duas suspensões de revestimento diferentes de odevixibat, como indicado na Tabela 5 abaixo, para obter partículas contendo ou 0,5% peso/peso ou 1,5% peso/peso de odevixibat.

Tabela 5

Ingrediente	Quantidade (g/lote)	Quantidade (g/lote)
<i>Núcleo:</i> Esferas de celulose microcristalina 700 (Vivapur® MCC esfera 700)	1500	1500
<i>Revestimento:</i> Odevixibat	7,5 30,0	22,5 90,0
Hipromelose 3 mPa.s (Methocel® E3 premium)		
Água purificada ^a	337,5	1012,5
<i>Total (partículas revestidas)</i>	1537,5	1612,5

^a Água purificada é removida durante o processo de revestimento e secagem.

[00232] Odevixibat cristalino foi usado. Os valores típicos para a distribuição do tamanho de partícula do material cristalino foram $d_{10} = 0,9 \mu\text{m}$, $d_{50} = 4 \mu\text{m}$ e $d_{90} = 20 \mu\text{m}$, em que d_{10} , d_{50} e d_{90} são definidos como os diâmetros onde 10%, 50% e 90%, respectivamente, da população de partículas está abaixo desses valores.

Suspensão de revestimento

[00233] A suspensão de revestimento contendo a substância do fármaco odevixibat foi preparada em três etapas:

a) Suspensão de Odevixibat: a substância do fármaco de odevixibat foi peneirada através de uma peneira de 0,5 mm, seguido por umedecimento em uma pequena quantidade de água usando um homogeneizador (Ultra Turrax T25; 15 minutos a aproximadamente 6.600 - 7.000 rpm). O fármaco odevixibat úmido resultante foi, então, disperso em água por meio de um moinho coloidal (módulos IKA Magic Lab MKO ou MK, 14600 rpm por 20 minutos, tamanho do intervalo: rotação 1,5) até que o nível de aglomerados atingir os limites de aceitação de controle em processo.

[00234] b) Dispersão de hipromelose: Hipromelose (3 mPa.s) foi dispersa em água quente com mistura, e a dispersão resultante foi resfriada em temperatura ambiente.

[00235] c) Suspensão de revestimento de Odevixibat: A dispersão de

hipromelose foi adicionada à suspensão de odevixibat no moinho coloidal e a suspensão foi misturada por 4 minutos a 10.000 rpm. A mistura final foi continuada em baixa velocidade usando um agitador magnético. A suspensão de revestimento de odevixibat foi filtrada através de uma peneira de 0,5 mm antes de ser usada no processo de revestimento.

[00236] A dispersão de odevixibat na suspensão de revestimento foi monitorada por microscopia óptica, usando um método baseado na Farmacopeia Europeia 9.0, monografia 2.9.37, que foi ajustada para ser aplicável para a suspensão de revestimento de odevixibat. Um microscópio Leica DMLB equipado com uma câmera digital Leica DMC 2900 foi usado, e uma objetiva com uma ampliação de 10x.

[00237] Amostras foram preparadas colocando uma gotícula pequena da suspensão de revestimento (usando uma pipeta Pasteur) sobre o vidro da objetiva de controle em branco no topo de uma câmara de contagem de grade de campos de teste 4x4. Uma cobertura de vidro (cerca de 18 × 18 mm, o mesmo tamanho da grade) foi colocada sobre a gotícula e levemente pressionada no centro para obter uma amostra fina e uniforme. O diâmetro da amostra era comparável ao tamanho da tampa de vidro.

[00238] A objetiva foi fixada com uma ampliação de x10 e a barra de escala ajustada a 100 µm. Cinco réplicas foram escaneadas. O tamanho de quaisquer aglomerados foi verificado comparando os mesmos contra a barra de escala em quatro campos de teste predeterminados para cada réplica. O número total de aglomerados foi calculado a partir de 5 réplicas × 4 campos de teste, isto é, no total, 20 campos de teste. A suspensão de revestimento foi aceita se os 20 campos de teste não conterem mais do que 5 aglomerados ≥ 50 µm, e nenhum aglomerado ≥ 200 µm.

Processo de revestimento

[00239] Esferas de celulose microcristalina (MCC) foram revestidas usando a suspensão de revestimento de odevixibat em um revestidor de leito

fluido com inserto de Wurster. A quantidade de suspensão de revestimento nas esferas de MCC é determinada por pesagem. As partículas revestidas foram peneiradas através de uma peneira de 0,5 mm e 1,25 mm, respectivamente, a fim de remover tanto as partículas finas quanto as duplas. As partículas foram, então, transferidas para recipientes a granel e manipuladas como um intermediário do produto de fármaco.

Enchimento da cápsula

[00240] A quantidade calculada de partículas requeridas para cada dose unitária foi cheia em cápsulas de hidroxipropil metilcelulose (HPMC) (Tamanho 0 ou Tamanho 3) usando um enchimento automático de cápsula, para fornecer quatro potências diferentes: 200, 400, 600 e 1200 µg.

[00241] As potências de 200 e 600 µg são cápsulas brancas de tamanho 0 contendo 40 mg de partículas tendo uma concentração de odevixibat de 0,5% peso/peso e 1,5% peso/peso, respectivamente. Essas potências serão usadas para pacientes com uma faixa de peso de 5,0 kg a <19,5 kg nos grupos de dose baixa (40 µg/kg) e alta (120 µg/kg) dos estudos clínicos de Fase 3. As cápsulas de tamanho 0 são projetadas para serem abertas de modo que o conteúdo possa ser polvilhado sobre um veículo de alimento para administração. Elas não se destinam a ser engolidas intactas.

[00242] As potências de 400 µg e 1200 µg são cápsulas brancas de Tamanho 3 contendo 80 mg de partículas tendo uma concentração de odevixibat de 0,5% peso/peso e 1,5% peso/peso, respectivamente. Essas potências serão usadas para pacientes com uma faixa de peso de 19,5 kg a >55,5 kg nos grupos de dose baixa (40 µg/kg) e alta (120 µg/kg) dos estudos clínicos de Fase 3. As cápsulas de tamanho 3 devem ser engolidas intactas.

[00243] O peso de enchimento, as quantidades de odevixibat e outros ingredientes e o tamanho da cápsula para as diferentes potências de cápsula são mostrados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6

COMPONENTE	Potência			
	200 µg	400 µg	600 µg	1200 µg
concentração de odevixibat de partículas	0,5% peso/peso		1,5% peso/peso	
Peso de enchimento (mg) (teórico)	40	80	40	80
<i>Partículas</i>				
Esferas de celulose microcristalina 700 (Vivapur® MCC esferas 700)	39	78	37	74
Odevixibat	0,200	0,400	0,600	1,200
Hipromelose 3 mPa.s (Methocel® E3 Premium)	0,8	1,6	2,4	4,8
<i>Cápsula</i>				
Cápsula de hipromelose, branca (Vcaps® Plus)	Tamanho 0	Tamanho 3	Tamanho 0	Tamanho 3

Exemplo 2

Preparação da formulação (escala maior)

[00244] Esferas de celulose microcristalina foram revestidas com uma de duas suspensões de revestimento diferentes de odevixibat, como indicado na Tabela 7 abaixo, para obter partículas contendo 0,5% peso/peso ou 1,5% peso/peso de odevixibat.

Tabela 7

Ingrediente	Quantidade (kg/lote)	Quantidade (kg/lote)
<i>Núcleo:</i>		
Esferas de celulose microcristalina 700 (Vivapur® MCC esfera 700)	14,625	13,875
<i>Revestimento:</i>		
Odevixibat	0,075	0,225
Hipromelose 3 mPa.s (Methocel® E3 premium)	0,300	0,900
Água purificada ^a	3,375	10,125
<i>Total (partículas revestidas)</i>	15,000	15,000

^a Água purificada é removida durante o processo de revestimento e secagem.

[00245] Odevixibat cristalino foi usado. Valores típicos para a distribuição do tamanho de partícula do material cristalino foram $d_{10} = 0,9 \mu\text{m}$, $d_{50} = 4 \mu\text{m}$ e $d_{90} = 20 \mu\text{m}$, em que d_{10} , d_{50} e d_{90} são definidos como os diâmetros onde 10%, 50% e 90%, respectivamente, da população de partículas está abaixo desses valores.

Suspensão de revestimento

[00246] A suspensão de revestimento contendo a substância do fármaco odevixibat foi preparada em três etapas:

a) Suspensão de odevixibat: a substância do fármaco odevixibat foi umedecida em uma pequena quantidade de água usando um homogeneizador (Ultra Turrax T25; 15 minutos a aproximadamente 6.600 -

7.000 rpm). O fármaco odevixibat úmido resultante foi, então, disperso em água por meio de um moinho coloidal (módulos IKA Magic Lab MKO ou MK, 14600 rpm por 20 minutos, tamanho do intervalo rotação 1,5) até que o nível de aglomerados atingisse os limites de aceitação de controle em processo, isto é, $d_{90} < 12 \mu\text{m}$ (como determinado por espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS)).

[00247] b) Dispersão de hipromelose: a hipromelose (3 mPa.s) foi dispersa em água quente com mistura e a dispersão resultante foi resfriada em temperatura ambiente.

[00248] c) Suspensão de revestimento de odevixibat: A dispersão de hipromelose foi adicionada à suspensão de odevixibat e a suspensão foi misturada. A mistura final foi continuada em baixa velocidade usando um agitador. A suspensão de revestimento odevixibat foi filtrada através de uma peneira de 0,5 mm antes de ser usada no processo de revestimento.

Processo de revestimento

[00249] A suspensão de revestimento de odevixibat obtida foi usada para revestir esferas de celulose microcristalina (MCC) de acordo com o processo de revestimento descrito no Exemplo 1.

Enchimento de cápsula

[00250] As cápsulas foram preparadas de acordo com o Exemplo 1. O peso de enchimento, as quantidades de odevixibat e outros ingredientes e o tamanho da cápsula para as diferentes potências de cápsula foram como apresentados na Tabela 5 acima.

Exemplo 3

Preparação de modificação cristalina 1

[00251] Álcool absoluto (100,42 kg) e odevixibat bruto (18,16 kg) foram carregados em um GLR de 250 L com agitação sob atmosfera de nitrogênio. Água purificada (12,71 kg) foi adicionada e a massa de reação foi agitada sob atmosfera de nitrogênio a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 15 minutos. A

agitação continuou a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 3 a 60 minutos, até se formar uma solução límpida. A solução foi filtrada através de um filtro de cartucho SS de $5,0 \mu$, seguido por um filtro de cartucho PP de $0,2 \mu$ e, então, transferida para um reator limpo. Água purificada (63,56 kg) foi adicionada lentamente por um período de 2 a 3 horas a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$, e a solução foi semeada com modificação cristalina 1 de odevixibat. A solução foi agitada a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas. Durante este tempo, a solução ficou turva. Os sólidos precipitados foram filtrados através de centrifugação e o material foi seco por centrifugação durante 30 minutos. O material foi a seguir seco a vácuo em um filtro Nutsche por 12 horas. O material foi, então, seco em um secador de bandeja a vácuo a $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ sob vácuo (550 mm Hg) por 10 horas e depois a $30 \pm 5^{\circ}\text{C}$ sob vácuo (550 mm Hg) por 16 horas. O material foi isolado como um sólido cristalino de branco indefinido. O material cristalino isolado foi moído e armazenado em sacos de LDPE.

[00252] Uma amostra super-hidratada foi analisada com XRPD e o difratograma é mostrado na Figura 2. Outra amostra foi seca a 50°C em vácuo e depois analisada com XRPD. O difratograma da amostra seca é mostrado na Figura 1.

[00253] Os difratogramas para a secagem da amostra são mostrados nas Figuras 3 e 4 para faixas 2θ de $5 - 13^{\circ}$ e $18 - 25^{\circ}$, respectivamente (amostra super-hidratada no fundo e amostra seca no topo).

Exemplo 4

Preparação de modificação cristalina 2 de etanol e água

[00254] 105,9 mg de odevixibat foram pesados em um recipiente Chromacol de 1 mL. Uma barra de agitação magnética e 1,0 mL de uma mistura de etanol: água 70:30% volume/volume foram adicionados e o recipiente foi fechado com uma tampa frisada. A pasta fluida resultante foi, então, deixada agitar a 25°C durante 1 semana.

[00255] A amostra úmida foi analisada com XRPD e o difratograma é

mostrado na Figura 6. Após a secagem da amostra, ela se transformou em modificação cristalina 1.

Exemplo 5

Determinação da fração cristalina por Calorimetria de Varredura Diferencial

[00256] Este método quantifica a fração cristalina da substância do fármaco odevixibat em amostras parcialmente cristalinas. A quantificação é baseada na suposição de que as amostras parcialmente cristalinas são misturas binárias do hidrato cristalino e da fase amorfa de odevixibat. A fração cristalina é quantificada com base na entalpia de fusão de uma forma anidra. Esta forma anidra é o hidrato desidratado que se forma de modo espontâneo e reproduzível por secagem do hidrato em temperatura elevada.

[00257] 5-6 mg de uma amostra de uma amostra cristalina ou parcialmente cristalina de odevixibat foi pesada com precisão em um cadinho de DSC que foi, então, fechado com uma tampa perfurada usando uma prensa apropriada. O peso total do cadinho de DSC (panela + tampa + amostra) foi anotado e o peso total do cadinho foi novamente determinado após o teste DSC. A perda de peso durante o teste DSC não deve ser superior a 5%.

[00258] O teste DSC consiste em três ciclos:

Ciclo 1: um aumento na temperatura de 20°C a 120°C a uma taxa de varredura de 5°C/min;

Ciclo 2: diminuição da temperatura de 120°C a 80°C a uma taxa de varredura de 10°C/min; e

Ciclo 3: um aumento na temperatura de 80°C a 200°C a uma taxa de varredura de 10°C/min.

[00259] O primeiro ciclo de varredura seca a amostra e, assim, converte a forma hidratada em um hidrato desidratado (uma forma anidra). No segundo ciclo de varredura, a amostra é resfriada para obter uma linha de base estável no aquecimento subsequente para integração de sinal. A entalpia

de fusão é determinada no terceiro ciclo de varredura, onde a amostra é aquecida por meio da fusão da forma anidra.

[00260] O evento endotérmico devido à fusão aparece na faixa de temperatura de 140–165°C. O pico deve ser integrado sobre uma linha de base tangente sigmoidal usando a função de integração *Sig Tangent* do *software* TA Universal Analysis. A integração deve começar em uma temperatura entre 130°C e 140°C, e terminar em uma temperatura entre 165°C e 175°C, dependendo da linha de base real. A transição vítrea da parte amorfa pode aparecer na faixa de temperatura de 120-130°C, dependendo da fração amorfa real (ver Figura 6 para um exemplo). Se uma linha de base irregular não permitir a integração, deve-se avaliar se a secagem da amostra foi incompleta.

[00261] A avaliação da entalpia de fusão é feita usando o peso seco da amostra, que é obtido subtraindo o peso total do cadinho de DSC (panela + tampa + amostra) após o teste DSC do peso total do cadinho antes do teste. A perda de peso percentual durante a varredura DSC, que é a diferença entre o peso inicial e o peso seco dividido pelo peso inicial, não deve ser superior a 5%; caso contrário, o teor cristalino da amostra não pode ser calculado.

[00262] A fração cristalina expressa em porcentagem em peso deve ser calculada a partir da entalpia de fusão ($\Delta H_{amostra}$) com base na seguinte fórmula. O valor deve ser dado em um número inteiro.

$$\% \text{ teor cristalino} = \frac{\Delta H_{amostra} + 1,1626}{0,2815}$$

Exemplo 6

Homogeneidade monitorada por LALLS

[00263] A homogeneidade das suspensões de revestimento de odevixibat foi estudada usando espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS). Três suspensões de revestimento de odevixibat destinadas para partículas contendo 0,5% peso/peso de odevixibat foram produzidas

dispersando a substância de fármaco odevixibat (16 g) em água (200 g) com um homogeneizador Ultra Turrax por 7 minutos. Quando o fármaco foi disperso, o homogeneizador funcionou durante 8 minutos adicionais. O homogeneizador foi, então, enxaguado com água (216 g), que foi adicionada à suspensão.

[00264] As suspensões de odevixibat foram então dispersas usando um moinho úmido (IKA Magic Lab e módulo MK), usando as configurações apresentadas na Tabela 8. O Methocel E3 foi disperso em água quente (85-90°C) enquanto se misturava com um agitador de topo e, então, resfriado a temperatura ambiente. A concentração foi ajustada para 17,4% peso/peso pela adição de água.

[00265] 368 g do gel Methocel foram carregados para a suspensão de odevixibat e misturados usando o moinho úmido por mais 4 minutos a 10.000 rpm. A temperatura da suspensão foi verificada durante o processo. A homogeneidade da suspensão de odevixibat foi monitorada com LALLS após um tempo de 0, 5, 10, 15 e 20 minutos de recirculação. Os dados são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8

Número da Suspensão	1	2	3
Dispersão (Ultra Turrax)			
Tempo (min)	15	15	15
Rapidez (rpm)	6800-8000	7600-8000	6600-8000
Dispersão (moagem úmida)			
Intervalo (rotações)	1,5	1,5	1,0
Tempo (min)	20	20	20
Velocidade (rpm)	14600	14600	14600
Resfriamento (módulo MK)			
Ponto de ajuste (°C)	N/A	25	10
Temperatura (°C) da suspensão de revestimento após 20 min de moagem úmida	72	50	55

Tabela 9

Número da suspensão	Tempo de recirculação (min)	LALLS (µm)			Comentários
		d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	
1	0	1,5	5,5	17,9	
	5	1,1	3,9	10,5	
	10	1,2	3,9	9,3	
	15	2,4	5,2	11,3	
	20	1,8	4,1	8,8	Amostra tomada após adição de Methocel

	20	1,6	3,9	8,7	Amostra tomada após 5 dias armazenamento em temperatura ambiente com agitação magnética
2	0	1,5	6,5	29,1	
	5	1,2	4,3	11,4	
	10	1,1	3,8	9,3	
	15	1,1	3,6	8,5	
	20	1,0	3,5	8,2	Amostra tomada quando a moagem úmida foi acabada
	20	1,1	3,7	8,6	Amostra tomada após adição de Methocel
3	0	n.d.	n.d.	n.d.	
	5	0,9	3,4	8,8	
	10	0,9	3,2	7,7	
	15	1,1	3,7	8,5	
	20	1,1	3,8	8,9	Amostra tomada quando a moagem úmida foi acabada
	20	1,0	3,4	8,0	Amostra tomada após adição de Methocel

Exemplo 7

Uniformidade do teor

[00266] Grânulos de duas potências diferentes, 0,5% peso/peso e 1,5% peso/peso, foram preparadas como descrito no Exemplo 1. A quantidade de odevixibat em uma cápsula foi determinada para 30 cápsulas, usando cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP -HPLC). Fase móvel: 40:60 acetonitrila: tampão acetato pH 5,5; taxa de fluxo 1,5 mL/min; coluna: Zorbax SB-CN (50 x 4,6 mm, 3,5 µm). A quantidade testada de odevixibat e a uniformidade do teor são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10

Concentração de odevixibat em partículas	0,5% peso/peso	1,5% peso/peso	0,5% peso/peso
Ensaio (mg/g)	4,98	14,2	4,88
Uniformidade do teor: RSD% (n=30)	1,6	0,8	1,4

Exemplo 8

Teste de estabilidade em baixo pH

[00267] A compatibilidade entre as partículas revestidas com odevixibat e iogurte, molho de maçã ou purê de frutas foi avaliada polvilhando cerca de 40 mg de partículas revestidas contendo 0,5% peso/peso de odevixibat (correspondendo ao conteúdo de uma cápsula de 200 µg) em 1 colher de sopa do alimento e determinando a recuperação em um período de

120 minutos. A recuperação de odeixibat foi determinada usando um método de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP-HPLC). Fase móvel: 40:60 acetonitrila: tampão acetato pH 5,5; taxa de fluxo 1,5 mL/min; coluna: Zorbax SB-CN (50 x 4,6 mm, 3,5 µm).

[00268] A recuperação de todas as amostras de alimentos estava na faixa entre 95% a 101%, sem mudança ao longo do tempo. A inspeção visual concluiu que as partículas permaneceram intactas por até 6 horas para todas as amostras; nenhuma diferença de cor e nenhuma partícula dissolvida foram observadas. Os resultados comprovam que os pacientes que polvilham as partículas sobre alimentos receberão a dose pretendida. Um resumo dos alimentos testados é apresentado na Tabela 11, e os resultados do teste de recuperação são apresentados na Tabela 12 (molho de maçã), Tabela 13 (suco batido de iogurte) e Tabela 14 (purê de frutas).

Tabela 11

Alimento	Marca	pH	Ingredientes
Molho de maçã	Eldorado	3,7	Maçã 92%, açúcar 7%, antioxidante (ácido ascórbico), conservantes (E202)
Suco batido com iogurte	Semper	3,9	Banana 42%, morango 30%, iogurte (tratado termicamente) 20%, água, amido de milho, concentrado de suco de aronia, concentrado de suco de limão, antioxidante (ácido ascórbico)
Purê de frutas	Semper	3,9	Água, suco de laranja (de concentrado) 23%, maçã 20%, banana 15%, amido de arroz, vitamina C, ferro

Tabela 12

Tempo (min)	Peso de partícula adicionada (mg)	Quantidade nominal de odeixibat (µg)	Ensaio para odeixibat (µg)	Recuperação (%)	Média (%)
0	39,58	201,07	199,35	99,1	99
	42,35	215,14	212,28	98,7	
15	40,37	205,08	187,29	91,3	96
	40,37	205,08	205,37	100,1	
30	41,21	209,35	206,45	98,6	98
	39,97	203,05	197,70	97,4	
60	40,50	205,74	198,14	96,3	97
	40,20	204,22	199,99	97,9	
120	39,61	201,22	199,22	99,0	98
	40,12	203,81	199,65	98,0	

Tabela 13

Tempo (min)	Peso de partícula adicionada (mg)	Quantidade nominal de odeixibat (µg)	Ensaio para odeixibat (µg)	Recuperação (%)	Média (%)
0	42,07	213,72	213,60	99,9	99
	42,38	215,29	209,17	97,2	
15	41,24	209,50	206,01	98,3	97

	40,42	205,33	195,58	95,2	
30	40,70	206,76	199,48	96,5	96
	41,96	213,16	203,30	95,4	
60	40,39	205,18	197,33	96,2	96
	39,38	200,05	192,06	96,0	
120	40,99	208,23	199,05	95,6	96
	39,42	200,25	192,38	96,1	

Tabela 14

Tempo (min)	Peso de partícula adicionada (mg)	Quantidade nominal de odevixibat (µg)	Ensaio para odevixibat (µg)	Recuperação (%)	Média (%)
0	43,57	221,34	188,05	85,0	95
	37,79	191,97	200,25	104,3	
15	39,74	201,88	194,86	96,5	101
	39,34	199,85	209,63	104,9	
30	41,72	211,94	203,61	96,1	101
	41,77	212,19	226,27	106,6	
60	42,25	214,63	208,02	96,9	96
	43,39	220,42	210,74	95,6	
120	39,05	198,37	196,18	98,9	97
	40,33	204,88	196,19	95,8	

[00269] A via de degradação primária esperada para partículas de odevixibat, quando misturada com os veículos de alimentos especificados para administração, é a hidrólise ácida da porção dipeptídeo. Para avaliar a estabilidade química das partículas de odevixibat, 1 mL de tampão fosfato pH 3,0 foi adicionado a cerca de 200 mg de partículas contendo 0,5% peso/peso de odevixibat (isto é, o conteúdo de cinco cápsulas de 200 µg) e deixado em temperatura ambiente por 2 horas. Nenhuma degradação foi observada.

Exemplo 9

Teste de estabilidade de longo prazo

[00270] Cápsulas de odevixibat de tamanho 0 e tamanho 3, preparadas de acordo com o Exemplo 1, foram armazenadas em uma garrafa de HDPE com tampa de HDPE e mantidas a 25°C e 60% de umidade relativa como condição de armazenamento de longo prazo, e a 40°C e 75% de umidade relativa como a condição acelerada. As quantidades de odevixibat, substâncias relacionadas e água foram determinadas após 1, 3, 6, 9 e 12 meses para amostras armazenadas a 25°C/60% RH, e após 1, 3 e 6 meses para amostras armazenadas a 40°C/75% RH. Os resultados para cápsulas de potência de 200 µg (Tamanho 0) são apresentados na Tabela 15; para cápsulas de potência de 600 µg (Tamanho 0) na Tabela 16; para cápsulas de

potência de 400 µg (Tamanho 3) na Tabela 17; e para cápsulas de potência de 1200 µg (Tamanho 3) na Tabela 18.

Tabela 15. Dados de estabilidade para cápsulas de potência 200 µg.

Teste	Critérios de Aceitação	Condições de armazenamento	Período de armazenamento (meses)					
			0	1	3	6	9	12
Descrição	Cápsula branca oblonga com grânulo branco a esbranquiçados	25°C/60% RH	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
		40°C/75% RH		De acordo	De acordo	De acordo		
Em saio	180-220 µg/ Cápsula	25°C/60% RH	207	205	206	204	209	207
		40°C/75% RH		206	206	205		
Subst. relacionada Total	≤4,0%	25°C/60% RH	0,53	0,51	0,48	0,47	0,55	0,57
		40°C/75% RH		0,44	0,63	0,90		
Dissolução	Q=75% a 45 min	25°C/60% RH	104	101	102	102	106	106
		40°C/75% RH		99	102	101		
Teor Água	Relatório (%)	25°C/60% RH	3,3	NT	NT	3,5	NT	4,3
		40°C/75% RH		NT	NT	4,5		

Tabela 16. Dados de estabilidade para cápsulas de potência 600 µg.

Teste	Critérios de Aceitação	Condições de armazenamento	Período de armazenamento (meses)					
			0	1	3	6	9	12
Descrição	Cápsula branca oblonga c/ grânulos brancos a esbranquiçados	25°C/60% RH	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
		40°C/75% RH		De acordo	De acordo	De acordo		
Ensaio	540-660 µg/ Cápsula	25°C/60% RH	576	600	596	597	603	599
		40°C/75% RH		599	612	601		
Subst. relac. Total	≤4,0%	25°C/60% RH	0,53	0,52	0,47	0,44	0,43	0,41
		40°C/75% RH		0,45	0,48	0,73		
Dissolução	Q=75% a 45 min	25°C/60% RH	99	99	100	97	102	106
		40°C/75% RH		100	99	96		
Teor de água	Relatório (%)	25°C/60% RH	3,4	NT	NT	3,3	NT	4,4
		40°C/75% RH		NT	NT	4,4		

Tabela 17. Dados de estabilidade para cápsulas de potência 400 µg.

Teste	Critérios de Aceitação	Condições de armazenamento	Período de armazenamento (meses)					
			0	1	3	6	9	12
Descrição	Cápsula branca oblonga c/	25°C/60% RH	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo

	grânulos brancos a esbranquiçados	40°C/75% RH		De acordo	De acordo	De acordo		
Ensaio	360-440 µg/cápsula	25°C/60% RH	397	395	397	400	396	399
		40°C/75% RH		394	392	398		
Substs. relacio nadas, Total	≤4,0%	25°C/60% RH	0,63	0,51	0,47	0,57	0,57	0,59
		40°C/75% RH		0,42	0,55	0,83		
Disso lução	Q=75% a 45 com grânulos brancos a esbranquiçados	25°C/60% RH	100	99	99	99	102	99
		40°C/75% RH		100	101	99		
Teor água	Relatório (%)	25°C/60% RH	3,7	NT	NT	3,1	NT	4,2
		40°C/75% RH		NT	NT	4,3		

Tabela 18. Dados de estabilidade para cápsulas de potência 1200 µg.

Teste	Critérios de aceitação	Condições de armazenamento	Período de armazenamento (meses)					
			0	1	3	6	9	12
Descrição	Cápsula branca oblonga c/ grânulos brancos a esbranqui çados	25°C/60% RH	De acordo	De acor do	De acor do	De acor do	De acordo	De acordo
		40°C/75% RH		De acordo	De acordo	De acordo		
Ensaio	1080-1320 µg/cápsula	25°C/60% RH	1191	1194	1174	1169	1196	1175
		40°C/75% RH		1200	1192	1191		
Substâncias relacionadas, Total	≤4,0%	25°C/60% RH	0,53	0,51	0,48	0,46	0,44	0,51
		40°C/75% RH		0,55	0,51	0,63		
Dissolução	Q=75% a 45 min	25°C/60% RH	99	97	99	99	98	98
		40°C/75% RH		101	100	98		
Teor de Água	Relatório (%)	25°C/60% RH	3,5	NT	NT	3,0	NT	4,1
		40°C/75% RH		NT	NT	4,3		

Exemplo 10

Uniformidade de mistura de grânulos

[00271] Partículas de duas potências diferentes, 0,5% peso/peso e 1,5% peso/peso, foram preparadas como descrito no Exemplo 2. Os grânulos peneirados foram coletados em um tambor de 55L, forrado com um saco de PE. Os grânulos foram amostrados em 10 locais diferentes do tambor com uma ponta de 'ladrão' de amostragem de 0,25 mL. A amostra média de cada local foi de 80 mg, correspondendo ao conteúdo de duas cápsulas de tamanho 0 de 200 µg ou 600 µg, ou uma cápsula de tamanho 3 de 400 µg ou 1200 µg. O teor de odevixibat foi determinado por RP-UPLC: Fase móvel A: tampão

acetato de amônio pH 5,7/acetonitrila 80:20; Fase móvel B: tampão de acetato de amônio pH 5,7/acetonitrila 20:80; taxa de fluxo 0,40 mL/min; coluna: Waters Acquity BEH C8 100 x 2,1 mm, 1,7 mm; Gradiente: 0 min: 60% A: 40% B, 12 min: 20% A: 80% B, 13,5 min: 20% A: 80% B, 13,6 min: 60% A: 40% B, 15 min: 60 % A: 40% B. A quantidade testada de odevixibat e a uniformidade do teor são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19

Amostra	Ensaio para odevixibat (% apresentada no rótulo)	
	0,5% peso/peso	1,5% peso/peso
1	101,7	99,5
2	97,6	101,7
3	98,8	101,1
4	100,8	101,5
5	100,4	97,7
6	99,7	98,5
7	100,4	102,7
8	99,5	103,5
9	98,4	102,5
10	99,5	100,6
Média	99,7	100,9
Min	97,6	97,7
Max	101,7	103,5
RSD (%)	1,2	1,9

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica de odevixibat, caracterizada pelo fato de que compreende uma pluralidade de partículas, em que cada partícula tem entre cerca de 0,1 e cerca de 1,5 mm de tamanho e contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 0,1% peso/peso a cerca de 5,0% peso/peso com base no peso total da partícula.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 0,5% peso/peso a cerca de 2,0% peso/peso com base no peso total da partícula.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 0,5% peso/peso com base no peso total da partícula.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que cada partícula contém odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade de cerca de 1,5% peso/peso com base no peso total da partícula.

5. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que cada partícula compreende um núcleo e uma camada de revestimento circundando o núcleo.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o núcleo não contém odevixibat.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o núcleo compreende celulose microcristalina.

8. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizada pelo fato de que a camada de revestimento compreende odevixibat, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, caracterizada pelo fato de que a camada de revestimento compreende adicionalmente um polímero formador de película.

10. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizada pelo fato de que a camada de revestimento é pulverizada sobre as partículas como uma suspensão homogênea de odevixibat em água.

11. Formulação de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a suspensão homogênea é preparada por dispersão de odevixibat em água por moagem úmida.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que a suspensão homogênea não contém aglomerados de odevixibat que sejam maiores do que 200 µm.

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 12, caracterizada pelo fato de que a camada de revestimento não contém um tensoativo.

14. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que as partículas têm entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 mm de tamanho.

15. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que odevixibat está presente como um hidrato cristalino de odevixibat.

16. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que odevixibat está presente como modificação cristalina 1 de odevixibat.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que modificação cristalina 1 de odevixibat tem um padrão de difração de raio X do pó (XRPD), obtido com radiação CuKα1, com pelo menos picos específicos em posições 2θ $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e/ou

12,1 ± 0,2.

18. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que as partículas estão contidas dentro de um sachê ou uma cápsula.

19. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de ser uma formulação pediátrica.

20. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de uma doença hepática.

21. Formulação de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é uma doença dependente do ácido biliar.

22. Formulação de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC).

23. Formulação de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é atresia biliar.

24. Processo para a preparação da formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de preparar uma suspensão aquosa homogênea de odevixibat.

25. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a suspensão de revestimento é preparada por dispersão de odevixibat em água por moagem úmida.

26. Processo de acordo com a reivindicação 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que a suspensão de revestimento não contém aglomerados de odevixibat que sejam maiores do que 200 µm.

27. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações

24 a 26, caracterizado pelo fato de que a suspensão de revestimento não contém um tensoativo.

28. Processo para a preparação da formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de

a) umedecer odevixibat em água usando um homogeneizador;

e

b) dispersar o odevixibat umedecido em água por moagem úmida, assim obtendo uma suspensão aquosa homogênea de odevixibat.

29. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que um polímero formador de película é adicionado à suspensão obtida em etapa (b).

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 29, caracterizado pelo fato de que odevixibat está presente como um hidrato cristalino de odevixibat.

31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 29, caracterizado pelo fato de que odevixibat está presente como modificação cristalina 1 de odevixibat.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que modificação cristalina 1 de odevixibat tem um padrão de difração de raio X do pó (XRPD), obtido com radiação $\text{CuK}\alpha 1$, com pelo menos picos específicos em posições 2θ $5,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$ e/ou $12,1 \pm 0,2$.

33. Formulação, caracterizada pelo fato de ser obtida pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 24 a 32.

FIG. 1

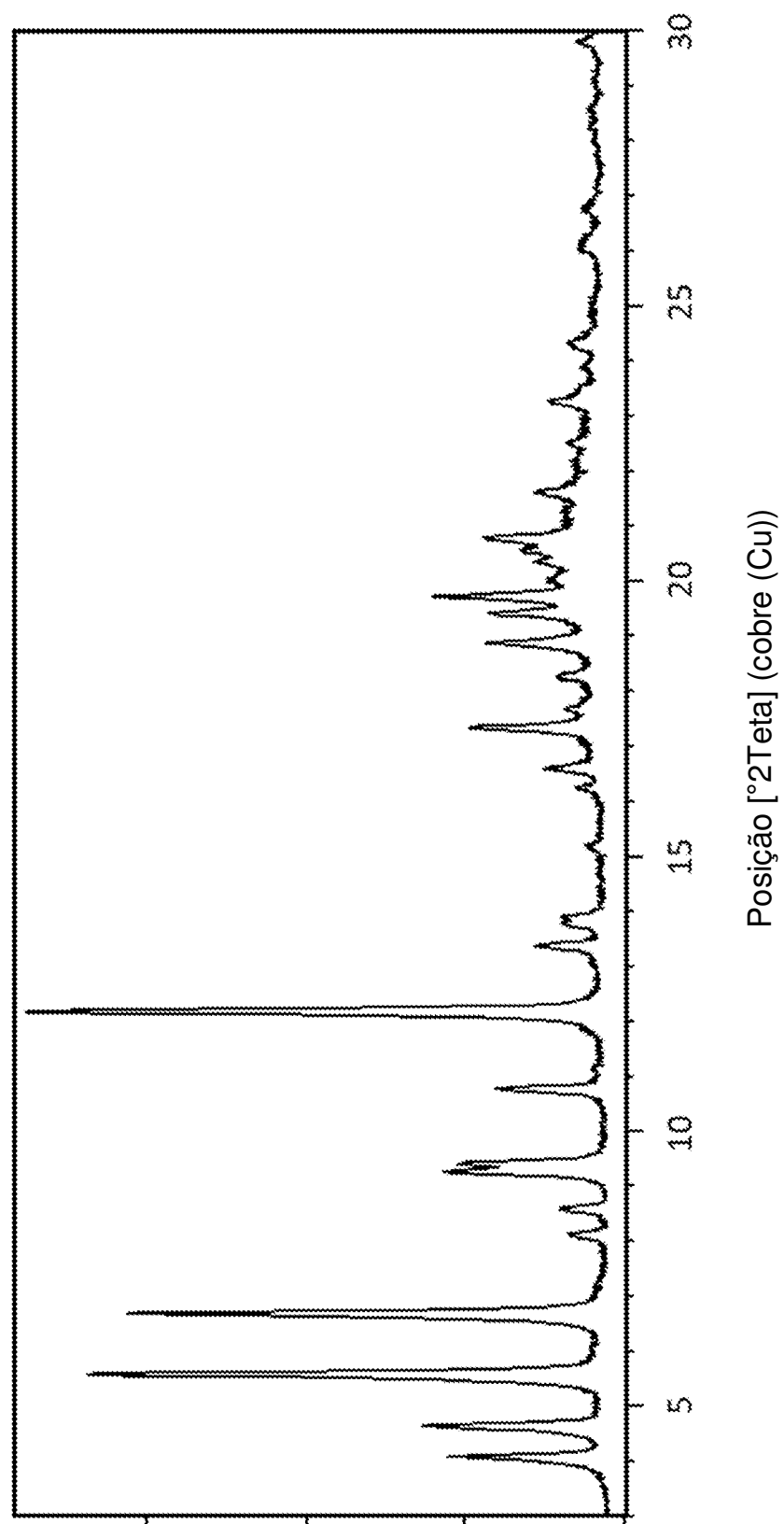


FIG. 2

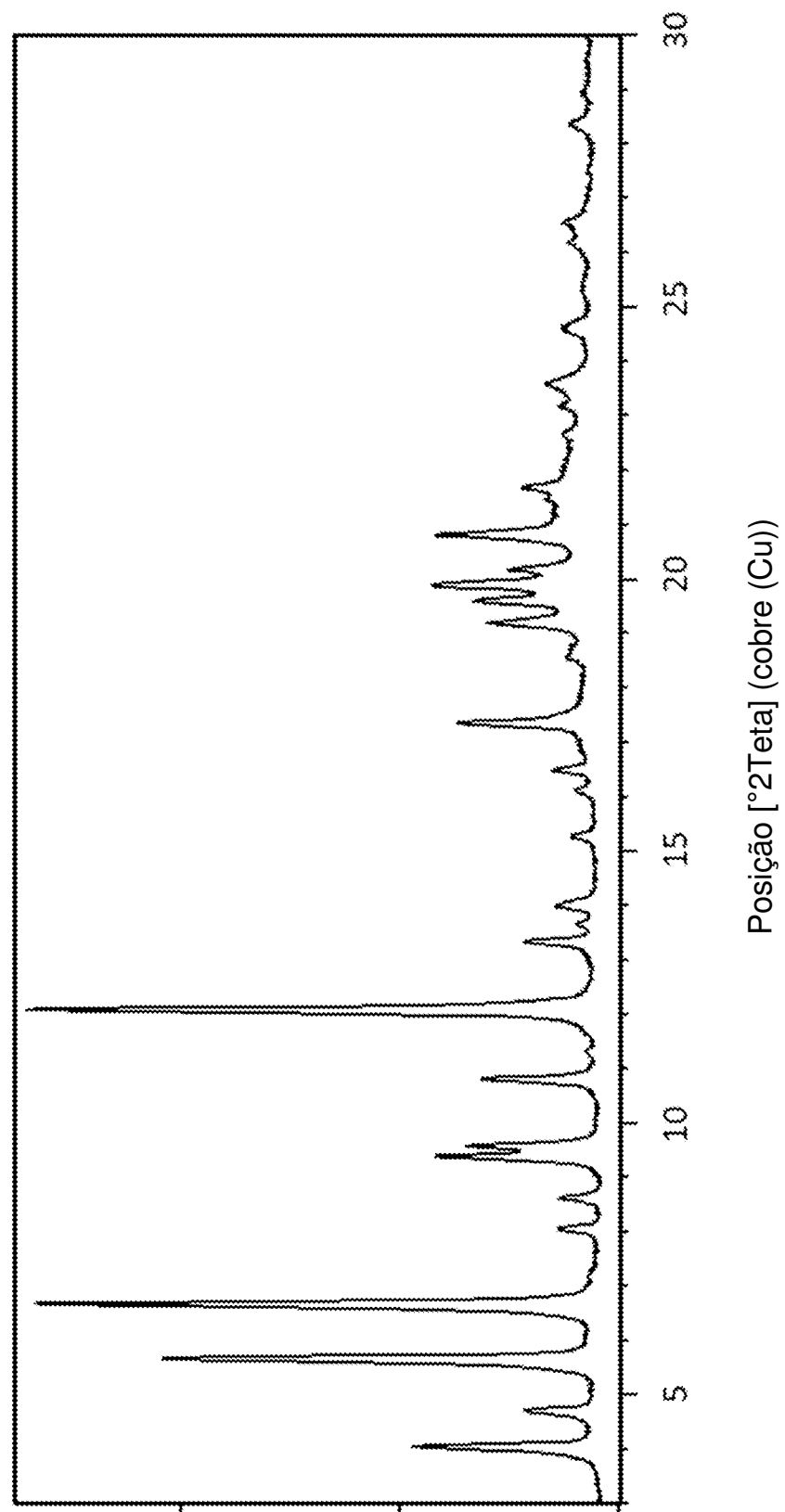


FIG. 3

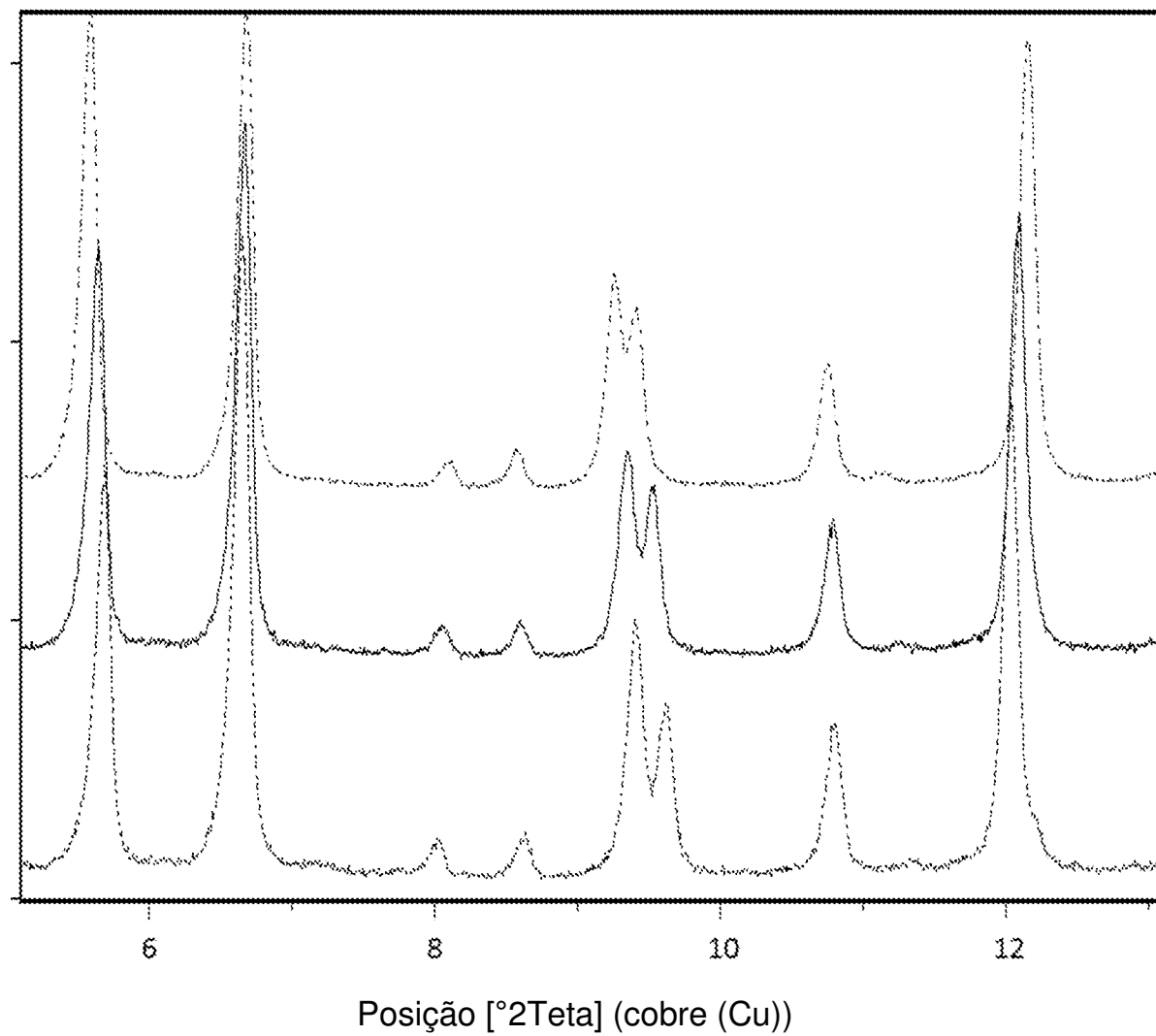


FIG. 4

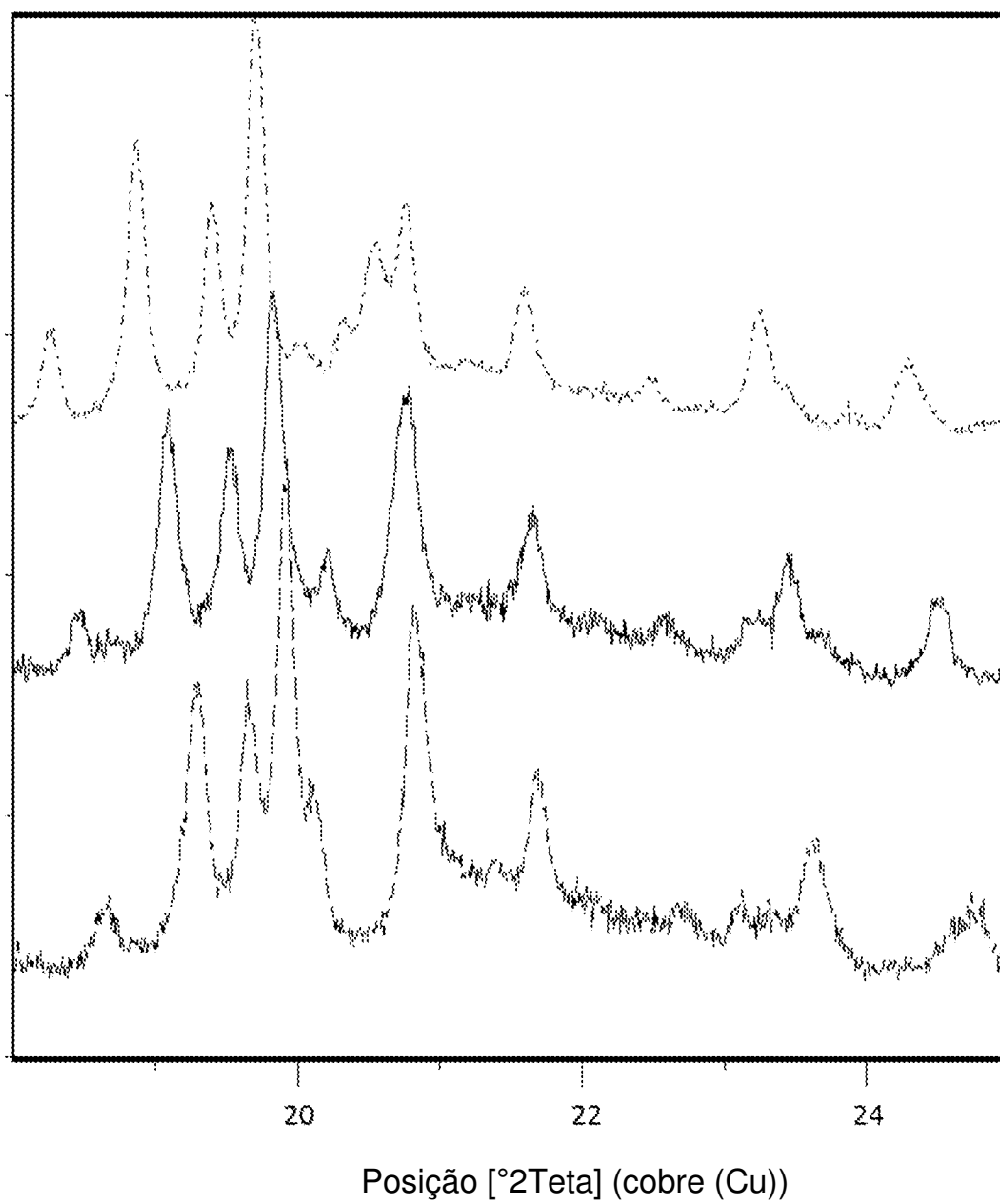


FIG. 5

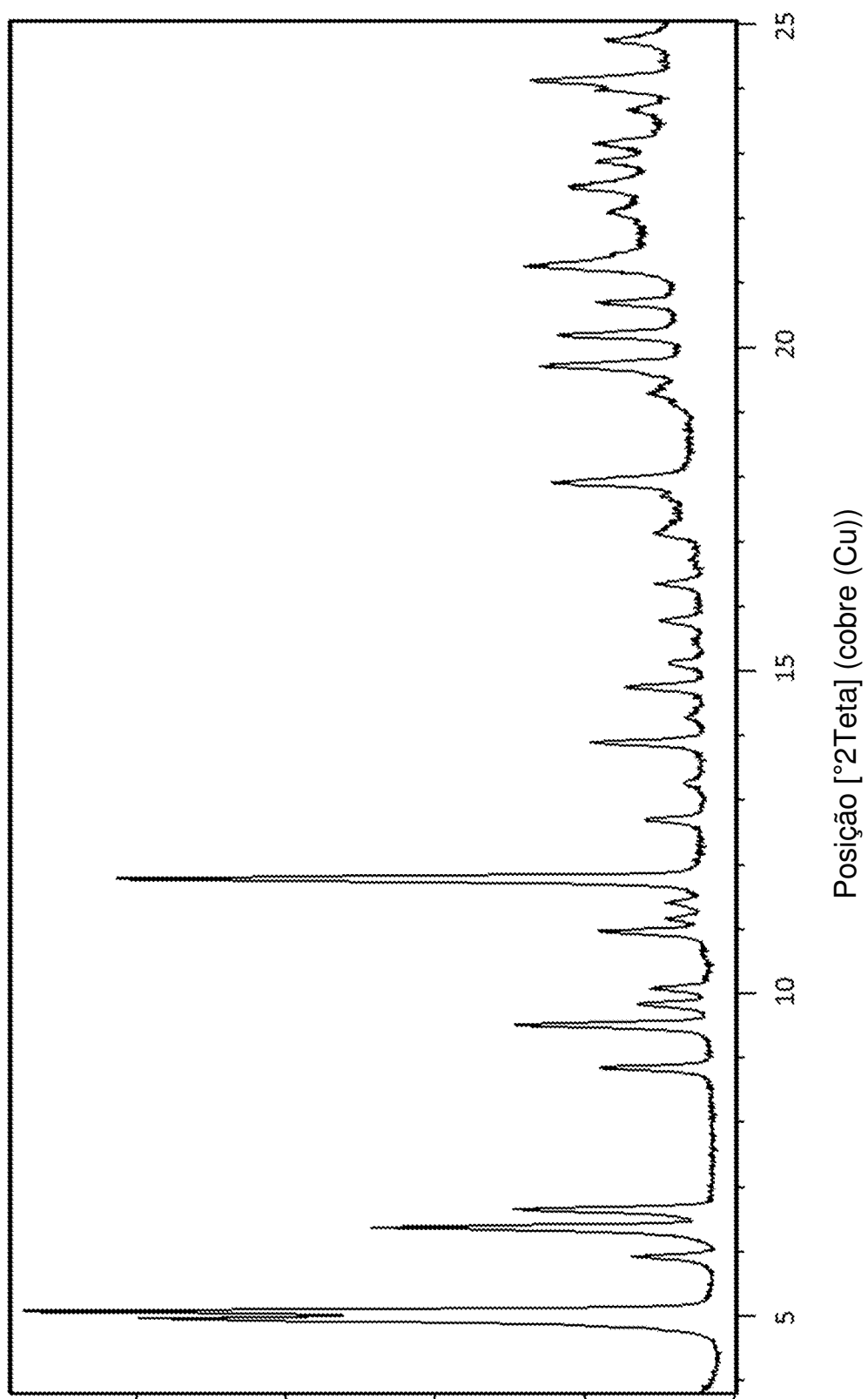
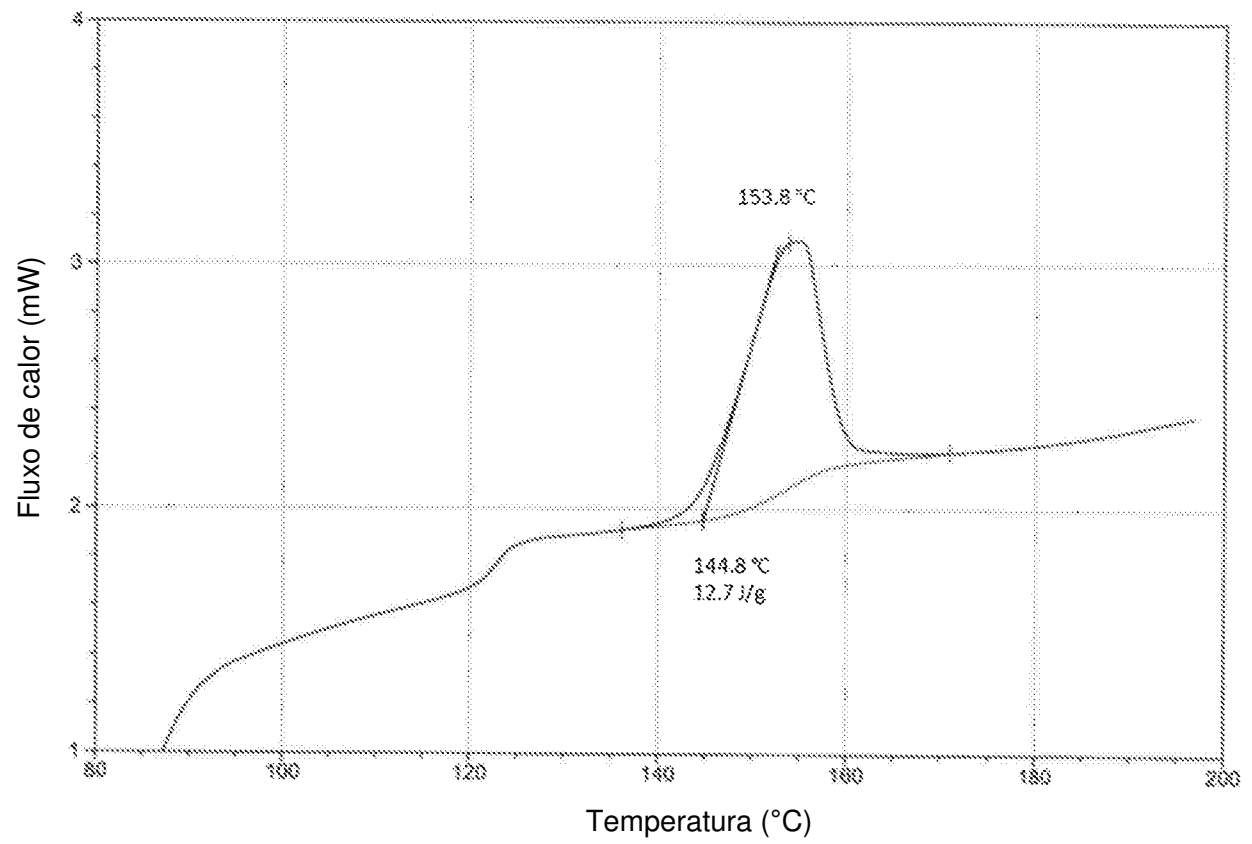


FIG. 6



RESUMO**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE ODEVIXIBAT, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, FORMULAÇÃO**

A invenção refere-se a uma formulação farmacêutica, por exemplo, uma formulação pediátrica, de odevixibat, que compreende uma pluralidade de partículas pequenas. A formulação pode ser usada no tratamento de doenças hepáticas como doenças hepáticas dependentes de ácido biliar e, particularmente, doenças hepáticas colestáticas como atresia biliar, colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC), síndrome de Alagille (ALGS) e prurido colestático pediátrico. A invenção também se refere a um processo para a preparação da formulação farmacêutica.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P142510listagem.txt
- Data de Geração do Código: 30/11/2020
- Hora de Geração do Código: 16:20:12
- Código de Controle:
 - Campo 1: D7844D9D09805148
 - Campo 2: 8561209AE614593C