



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월22일  
(11) 등록번호 10-2811961  
(24) 등록일자 2025년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 285/36 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 285/36 (2013.01)  
A61K 31/549 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7001711

(22) 출원일자(국제) 2019년06월20일  
심사청구일자 2022년06월16일

(85) 번역문제출일자 2021년01월19일

(65) 공개번호 10-2021-0024032

(43) 공개일자 2021년03월04일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2019/050602

(87) 국제공개번호 WO 2019/245448

국제공개일자 2019년12월26일

(30) 우선권주장

1850761-6 2018년06월20일 스웨덴(SE)

1850762-4 2018년06월20일 스웨덴(SE)

(56) 선행기술조사문헌

JP2004521961 A\*

JP2013541584 A\*

JP2013545739 A\*

JP2014532662 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알비레오 에이비

스웨덴 413 46 예테보리 아르비드 발그렌스 바케 20

(72) 발명자

룬트비스트 로버트

스웨덴 475 50 할소 바브스바겐 6

이멘 잉그마

스웨덴 132 48 살츠조-부 군더스베르크스바겐 8  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 12 항

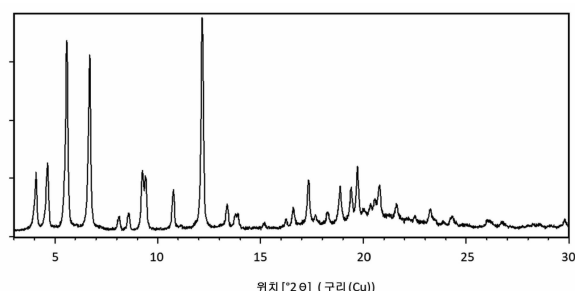
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **오데박시바트의 결정 변형물**

(57) 요약

본 발명은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(오데박시바트(odevixibat))의 결정 변형물, 보다 구체적으로 오데박시바트의 결정 변형물 1 및 2에 관한 것이다. 본 발명은 또한 오데박시바트의 결정 변형물(뒷면에 계속)

대표도



정 변형물 1의 제조 방법, 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물, 및 본원에 기재된 바와 같은 다양한 병태의 치료에서의 이 결정 변형물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/1676** (2013.01)

**A61P 1/00** (2018.01)

**A61P 1/16** (2018.01)

**A61P 3/06** (2018.01)

**A61P 3/10** (2018.01)

**A61P 9/00** (2018.01)

**C07B 2200/13** (2013.01)

(72) 발명자

**블린 마르틴**

스웨덴 121 45 요하네스호브 칼름가탄 23

**바이로드 에바**

스웨덴 431 39 몰른달 스메드스베르크스가탄 3아

**길베르크 펠-고란**

스웨덴 431 69 몰른달 소더말름스가탄 22

**티베르트 안나-마리아**

스웨덴 413 21 고테보르크 룡가탄 8

**브리란트 리카르트**

스웨덴 216 44 립함 로젠그렌스 가타 27

**달퀴스트 안-카를로데**

스웨덴 224 77 룬트 노랑가바겐 6베

**엘버손 예시카**

스웨덴 247 50 달비 베베로트스바겐 5

**구스타프손 닐스 오베**

스웨덴 246 50 로테코핑게 히포트롬바겐 7

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

° 2θ 위치  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$  및  $12.1 \pm 0.2$ 에서 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내는 세스퀴하이드레이트인 오데빅시바트의 결정 변형물 1.

**청구항 2**

제1항에 있어서, ° 2θ 위치  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$  및  $12.1 \pm 0.2$ 에서 특정 피크, 및 특징적인 피크:  $4.1 \pm 0.2$ ,  $4.6 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$  및  $10.7 \pm 0.2$  중 하나 이상을 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내는 오데빅시바트의 결정 변형물 1.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 도 1에 도시된 바와 같은, CuK α1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내는 오데빅시바트의 결정 변형물 1.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 99% 초과와 결정화도를 갖는 오데빅시바트의 결정 변형물 1.

**청구항 5**

제1항에 따른 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법으로서, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세트 니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매 및 물을 포함하는 용매 혼합물 중의 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2A, 2B 또는 2C를 분리하는 단계를 포함하고,

오데빅시바트의 결정 변형물 2A는 ° 2θ 위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및  $11.8 \pm 0.2$ 에서 피크를 갖는, CuK α 1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내고,

오데빅시바트의 결정 변형물 2B는 ° 2θ 위치  $4.8 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및  $11.6 \pm 0.2$ 에서 피크를 갖는, CuK α 1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내고, 및

오데빅시바트의 결정 변형물 2C는 ° 2θ 위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $6.2 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$  및  $23.9 \pm 0.2$ 에서 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한, XRPD 패턴을 나타내는 제조 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 오데빅시바트의 결정 변형물 2A를 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

**청구항 7**

제5항 또는 제6항에 있어서, 오데빅시바트의 결정 변형물 2A는 물과 에탄올의 혼합물로부터 수득되는 것인 제조 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 용매 혼합물 중 에탄올 함량은 55% 내지 75%(v/v)인 제조 방법.

**청구항 9**

고콜레스테롤혈증; 제1형 및 제2형 당뇨병; 백내장, 미세 혈관 및 대혈관 질환, 망막병증, 신경병증, 신병증 및 상처 치유 지연, 조직 허혈, 당뇨병 족부 병변, 동맥 경화증, 심근 경색증, 급성 관상 동맥 증후군, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐색증, 심근병증, 심부전, 심장 리듬 장애 및 혈관 재협착증을 포함하는 당뇨병의 합병증; 인슐린 저항성(포도당 항상성 손상), 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 비만, 이상지질혈증, 고중성지방혈증을 포함하는 고지혈증, 대사 증후군(증후군 X), 죽상

동맥 경화증 및 고혈압을 포함하는 당뇨병 관련 질환; 및 고밀도 지단백질 수준 증가를 포함하는 심혈관 질환 또는 지방산 대사의 장애 또는 포도당 이용의 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 따른 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 10**

변비(만성 변비, 기능성 변비, 만성 특발성 변비(CIC), 간헐적/산발성 변비, 당뇨병 속발성 변비, 뇌졸중 속발성 변비, 만성 신장 질환 속발성 변비, 다발성 경화증 속발성 변비, 파킨슨병 속발성 변비, 전신 경화증 속발성 변비, 약물 유발 변비, 변비 동반 과민성 대장 증후군(IBS-C), 혼합 과민성 대장 증후군(IBS-M), 소아 기능성 변비 및 오피오이드 유발 변비 포함); 크론병; 원발성 담즙산 흡수 장애; 과민성 대장 증후군(IBS); 염증성 장 질환(IBD); 회장 염증; 및 바렛 식도, 담즙 역류성 식도염 및 담즙 역류성 위염을 포함하는 역류성 질환 및 이의 합병증을 포함하는 위장 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 따른 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 11**

간의 유전적 대사 장애; 담즙산 합성의 선천성 결손; 선천성 담관 이상; 담도 폐쇄증; 카사이 후 담도 폐쇄증; 간 이식 후 담도 폐쇄증; 신생아 간염; 신생아 담즙 정체; 유전성 담즙 정체; 뇌건성 황색종증; 속발성 BA 합성 결함; 켈러기 증후군; 낭성 섬유증 관련 간 질환; 알파1 항트립신 결핍증; 알라질 증후군(ALGS); 바일러 증후군; 원발성 담즙산(BA) 합성 결함; PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 및 비특정 PFIC 포함 진행성 가족성 간 내 담즙 정체(PFIC), 담즙 전환 후 PFIC 및 간 이식 후 PFIC; BRIC1, BRIC2 및 비특정 BRIC 포함 양성 재발성 간 내 담즙 정체(BRIC), 담즙 전환 후 BRIC 및 간 이식 후 BRIC; 자가 면역 간염; 원발성 담즙성 간경변(PBC); 간 섬유증; 비알코올성 지방간 질환(NAFLD); 비알코올성 지방간염(NASH); 문맥 고혈압; 담즙 정체; 다운 증후군 담즙 정체; 약물 유발 담즙 정체; 임신성 간 내 담즙 정체(임신 중 황달); 간 내 담즙 정체; 간 외 담즙 정체; 정맥 영양 관련 담즙 정체(PNAC); 낮은 인지질 관련 담즙 정체; 림프 부종 담즙 정체 증후군 1(LSC1); 원발성 경화성 담관염(PSC); 면역글로불린 G4 관련 담관염; 원발성 담즙성 담관염; 담석증(담석); 담즙성 결석증; 총담관 결석증; 담석 췌장염; 카롤리병; 담관의 악성 종양; 담도계 폐쇄를 유발하는 악성 종양; 담즙 협착; AIDS 담관병증; 허혈성 담관병증; 담즙 정체 또는 황달로 인한 가려움증; 췌장염; 진행성 담즙 정체로 이어지는 만성 자가 면역 간 질환; 간 지방증; 알코올성 간염; 급성 지방간; 임신성 지방간; 약물 유발성 간염; 철분 과부하 장애; 선천성 담즙산 합성 결함 유형 1(BAS 유형 1); 약물 유발성 간 손상(DILI); 간 섬유증; 선천성 간 섬유증; 간경변; 랑게르한스 세포 조직구증(LCH); 신생아 어린이 경화성 담관염(NISCH); 적혈구 생성 프로토포르피린증(EPP); 특발성 성인성 담관 감소증(IAD); 특발성 신생아 간염(INH); 비증후군성 소엽 간담관 부족증(NS PILBD); 복미 인디언 소아 간경변(NAIC); 간 사르코이드증; 아밀로이드증; 괴사성 전장염; 비정상적인 혈청 담즙산 프로파일 설정에서 심장 리듬 장애, 간경변과 관련된 심근병증("콜레카디아(cholecardia)") 및 담즙 정체성 간 질환과 관련된 골격근 소모를 포함하는 혈청 담즙산 유발 독성; 바이러스성 간염(A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염 및 E형 간염 포함); 간세포 암종(간종); 담관암종; 담즙산 관련 위장 압; 및 간, 담도 및 췌장의 종양 및 신생물에 의한 담즙 정체를 포함하는 간 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 따른 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 12**

과흡수 증후군(무베타지질단백혈증, 가족성 저베타지질단백혈증(FHBL), 카일로미크론 정체 질환(CRD) 및 시토스테롤혈증 포함); 비타민 과다증 및 골화석증; 고혈압; 사구체 과다 여과; 또는 신부전의 가려움증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 따른 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

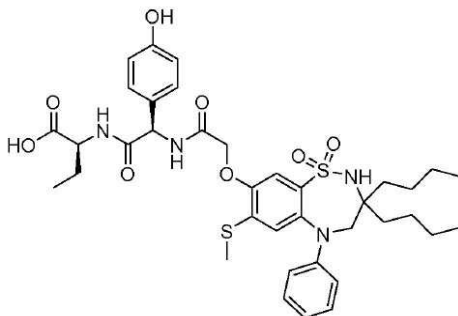
**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 6월 20일에 출원된 스웨덴 출원 제1850761-6호 및 2018년 6월 20일에 출원된 스웨덴 출원 제 1850762-4호에 대한 우선권을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 발명은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(오데빅시바트(odevixibat))의 결정 변형물, 보다 구체적으로 오데빅시바트의 결정 변형물 1 및 2에 관한 것이다. 본 발명은 또한 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법, 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물, 및 본원에 기재된 바와 같은 다양한 병태의 치료에서의 이 결정 변형물의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0005] 화합물 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(*N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(오데빅시바트; A4250으로도 알려짐)은 WO 03/022286에 개시되어있다. 오데빅시바트의 구조는 다음에 나타낸다.



- [0006]
- [0007] 회장 담즙산 수송체 (IBAT) 메커니즘의 억제제로서 오데빅시바트는 회장으로부터 간문맥 순환으로 담즙산의 자연적인 재흡수를 억제한다. 회장으로부터 재흡수되지 않은 담즙산은 대신 대변으로 배설된다. 장간 순환에서 담즙산을 전체적으로 제거하면 혈청과 간에서 담즙산 수준이 감소한다. 따라서 오데빅시바트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 이상지질혈증, 변비, 당뇨병 및 간 질환, 특히 상승된 담즙산 수준과 관련된 간 질환과 같은 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0008] WO 03/022286의 실험 섹션에 따르면, 오데빅시바트 제조의 마지막 단계는 산성 조건하에서 tert-부틸 에스테르의 가수 분해를 포함한다. 감압 하에 용매를 증발시켜 미정제 화합물을 수득한 후 분취용 HPLC로 잔류물을 정제하였다(실시예 29). 결정질 물질은 확인되지 않았다.
- [0009] 비결정질 물질은 높은 수준의 잔류 용매를 함유할 수 있으며, 이는 의약품으로 사용되어야 하는 물질에 매우 바람직하지 않다. 또한, 결정질 물질에 비해 화학적 및 물리적 안정성이 낮기 때문에 비결정질 물질은 더 빠른 분해를 나타낼 수 있으며 가변적인 결정화도를 가진 결정을 자발적으로 형성할 수 있다. 이로 인해 재현 불가능한 용해 속도와 물질 보관 및 취급에 어려움이 발생할 수 있다. 약학 제제에서 활성 약학 성분(API)은 이러한 이유로 바람직하게는 고결정질 상태로 사용된다. 따라서, 안정성, 대량 취급 및 용해도와 관련하여 개선된 특성을 갖는 오데빅시바트의 결정 변형물이 필요하다. 특히, 본 발명의 목적은 높은 수준의 잔류 용매를 함유하지 않고 화학적 안정성이 개선되고 높은 수준의 결정화도로 수득할 수 있는 오데빅시바트의 안전한 결정 변형물을 제공하는 것이다.

**발명의 내용**

- [0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물을 제공한다. 첫 번째 측면에서, 결정 변형물은 오데빅시바트의 결정질 수화물이다. 이 결정질 수화물은 채널 수화물로, 오데빅시바트 1 몰당 결정과 결합된 최대 2몰의 물을 함유할 수 있다. 본원에서 계산된 물의 양은 결정 표면에 흡착된 물을 제외한다. 한 실시 양태에서, 결정질 수화물은 세스퀴하이드레이트이다. 즉, 오데빅시바트 1 몰당 결정과 결합된 약 1.5 몰의 물을 함유한다. 첫 번째 측면과 관련될 수 있는 또 다른 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 제공한다. 결정 변형물 1은 30% 상대 습도(RH)에서 오데빅시바트 1 몰당 약 1.5 몰의 물을 함유하는 안정한 결정질 수화물이다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 이수화물-이용매화물을 제공한다. 이 혼합 용매화물은 상이한 등 구조(isostructural) 용매화물로서 존재할 수 있으며 유기 용매로서 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 또는 DMSO를 포함할 수 있다. 이는 혼합된 용매화물이 건조되면, 용매화물 분자를 잃고 오데빅시바트의 결정 변형물 1로 변형된다. 이 측면과 관련될 수 있는 또 다른 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 2A, 2B 및 2C를 제공하며, 본원에서 총칭하여 오데빅시바트의 결정 변형물 2로 지칭된다. 건조시 결정 변형물 2는 유기 용매 분자를 잃고 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 생성한다.

[0013] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 병태의 치료에서의 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 용도, 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 포함하는 약학 조성물, 및 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0014] [도 1]은 건조된 결정 변형물 1의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 2]는 결정 변형물 1의 과수화 샘플의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 3]은 하단의 결정 변형물 1의 과수화 샘플 및 상단의 건조 샘플의 X선 분말 회절도(2θ 범위 5 내지 13° )와 함께 결정 변형물 1의 건조를 나타낸다.
- [도 4]는 하단의 결정 변형물 1의 과수화 샘플 및 상단의 건조 샘플의 X선 분말 회절도(2θ 범위 18 내지 25° )와 함께 결정 변형물 1의 건조를 나타낸다.
- [도 5]는 에탄올(60-80% v/v)과 물(20-40 %v/v)의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2(하단)로부터 결정 변형물 12(중간)를 통한 결정 변형물 1(상단)로의 변환을 보여준다.
- [도 6]은 에탄올과 물의 혼합물(70:30% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2A의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 7]은 아세톤과 물의 혼합물(50:50% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2A의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 8]은 2-프로판올과 물의 혼합물(50:50% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2A의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 9]는 1,4-디옥산과 물의 혼합물(50:50% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2A의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 10]은 메탄올로부터 수득한 결정 변형물 2B의 X선 분말 회절도를 보여준다. 형태 2가 결정화하는 데에 필요한 물은 메탄올의 흡습성의 결과로서 공기로부터 얻었다.
- [도 11]은 아세토니트릴과 물의 혼합물(40:60% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2B의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 12]는 DMSO와 물의 혼합물(50:50% v/v)로부터 수득한 결정 변형물 2C의 X선 분말 회절도를 보여준다.
- [도 13]은 결정 변형물 1에 대한 열 중량 분석(TGA) 질량 변화 플롯을 보여준다.
- [도 14]는 결정 변형물 1을 에탄올과 물의 혼합물의 증기 상에 노출하여 생성된 결정 변형물 2에 대한 열 중량 분석(TGA) 질량 변화 플롯을 보여준다.
- [도 15]는 결정 변형물 1에 대한 동적 증기 흡착(DVS) 질량 변화 플롯을 보여준다.
- [도 16]은 (예열 및 냉각 후) 약 50% 결정질 분율을 갖는 오데빅시바트 샘플의 DSC 추적을 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 본원에 기재된 발명은 오데빅시바트에 대한 광범위한 연구에서 발견된 결정 변형물에 관한 것이다. 오데빅시바트는 그 구조에 용매화물 분자를 포함시켜 다양한 용매화물 또는 혼합 용매화물을 형성함으로써 다양한 유기 용매(또는 용매 혼합물)로부터 결정화할 수 있음이 관찰되었다. 이들 (혼합된) 용매화물의 대부분은 공기 중에서

불안정하고 건조시 비결정질이 되지만, 놀랍게도 오데빅시바트의 특정 혼합 용매화물이 건조되어 안정한 결정질 형태의 오데빅시바트로 변형될 수 있다는 것이 발견되었다. 이하 오데빅시바트의 결정 변형물 1이라고 지칭하는 이 안정한 형태가 오데빅시바트의 상이한 혼합 용매화물로부터 형성될 수 있다는 것은 주목할 만하다.

- [0016] 따라서, 첫 번째 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 관한 것이다. 이 안정한 결정 변형물은 물과 에탄올과 같은 유기 용매의 혼합물 중 오데빅시바트의 슬러리로부터 수득할 수 있다. 이러한 조건하에서, 오데빅시바트 1 몰당 약 2 몰의 물과 약 1 내지 약 3 몰, 예컨대 약 2 내지 약 3 몰의 에탄올을 함유하는 혼합 용매화물(예를 들어, 이수화물-디에탄올레이트 또는 이수화물-트리에탄올레이트)이 초기에 형성된다. 일부 실시 양태에서, 이 혼합 용매화물은 결정 변형물 2로 지칭된다. 이는 혼합 용매화물이 건조되면, 유기 용매 분자를 잃고 결정 변형물 1이 된다. 이론에 얽매이고 싶지는 않지만, 용매 분자는 결정의 용해 및 재결정화 없이 제거될 수 있다고 생각된다.
- [0017] 결정 변형물 1은 상대 습도에 따라 오데빅시바트 1 몰당 결정과 결합된 최대 약 2 몰의 물을 함유할 수 있는 공극 부피를 포함한다. 따라서 이 형태는 공식적으로 채널 수화물이다. 그러나 약 30% 상대 습도에서, 결정 변형물 1은 유기 화합물 1 몰당 약 1.5 몰의 물의 실질적으로 화학양론적 양을 함유하므로 세스퀴하이드레이트이다. 약 30% 내지 약 70% RH의 정상 상대 습도 범위 내에서 습도 변화에도 결정의 수분 함량이 실질적으로 일정하게 유지되기 때문에 실질적으로 화학양론적 양의 물은 유리한 것으로 간주된다. 실제로, 약 30% 내지 약 70% RH와 같은 정상 습도에서 결정 변형물 1은 상대적으로 낮은 흡습성을 나타낸다.
- [0018] 한 실시 양태에서, 본 발명은 적어도  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$  및/또는  $12.1 \pm 0.2$ 에서 특정 피크를 갖는,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0019] 이의 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$  및  $12.1 \pm 0.2$ 에서 특정 피크 및 하나 이상의 특징적 피크  $4.1 \pm 0.2$ ,  $4.6 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$  및  $10.7 \pm 0.2$ 를 갖는,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0020] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.6 \pm 0.2$ ,  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$  및  $12.1 \pm 0.2$ 에서 특정 피크를 갖는,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0021] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.1 \pm 0.2$ ,  $4.6 \pm 0.2$ ,  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $10.7 \pm 0.2$  및  $12.1 \pm 0.2$ 에서와  $8.1 \pm 0.2$ ,  $8.6 \pm 0.2$ ,  $13.4 \pm 0.2$ ,  $13.8 \pm 0.2$ ,  $13.9 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $17.7 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $18.9 \pm 0.2$ ,  $19.4 \pm 0.2$ ,  $19.7 \pm 0.2$ ,  $20.5 \pm 0.2$ ,  $20.8 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$ ,  $23.2 \pm 0.2$ ,  $24.3 \pm 0.2$ ,  $29.8 \pm 0.2$  및  $30.6 \pm 0.2$  중 하나 이상에서 특징적 피크를 갖는,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0022] 이의 더욱더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.1 \pm 0.2$ ,  $4.6 \pm 0.2$ ,  $5.6 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$ ,  $8.1 \pm 0.2$ ,  $8.6 \pm 0.2$ ,  $9.3 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $10.7 \pm 0.2$ ,  $12.1 \pm 0.2$ ,  $13.4 \pm 0.2$ ,  $13.8 \pm 0.2$ ,  $13.9 \pm 0.2$ ,  $16.6 \pm 0.2$ ,  $17.3 \pm 0.2$ ,  $17.7 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $18.9 \pm 0.2$ ,  $19.4 \pm 0.2$ ,  $19.7 \pm 0.2$ ,  $20.5 \pm 0.2$ ,  $20.8 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$ ,  $23.2 \pm 0.2$ ,  $24.3 \pm 0.2$ ,  $29.8 \pm 0.2$  및  $30.6 \pm 0.2$ 에서 특징적인 피크를 갖는,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0023] 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 1]에 도시된 바와 같이,  $\text{CuK}\alpha 1$  방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0024] 결정 변형물 1이 (총 결정 중량 기준으로) 약 30% 상대 습도에서 약 3.5%(w/w)의 물을 함유하는 세스퀴하이드레이트이지만, 습도가 95% RH까지 증가할 때 결정이 추가로 1.5%(w/w) 물을 흡수할 수 있음이 관찰되었다. 이 추가 물의 흡착 및 탈착은 완전히 가역적이다(예를 들어, 실시예 10 참조). 추가 물은 표면에 흡착될 수 있거나 구조물의 채널을 더 채울 수 있다. 일부 실시 양태에서, 용어 "과수화"는 오데빅시바트 1 몰당 약 1.5 내지 약 4 몰의 물, 예컨대 오데빅시바트 1 몰당 약 1.5 내지 약 3.5, 또는 예컨대 약 1.5 내지 3, 또는 예컨대 약 1.5 내지 약 2.5, 또는 예컨대 약 1.5 내지 약 2 몰의 물을 함유하는 결정 변형물 1을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 용어 "과수화"는 오데빅시바트 1 몰당 약 2 내지 약 4 몰의 물, 예컨대 오데빅시바트 1 몰당 약 2 내지 약 3.5, 또는 예컨대 약 2 내지 약 3, 또는 예컨대 약 2 내지 2.5 몰의 물을 함유하는 결정 변형물 1을 지칭한다.
- [0025] 과수화 결정 변형물 1의 XRPD 패턴은 예를 들어  $50^{\circ}\text{C}$ 에서 진공에서 건조될 때 약간 변화하는 것으로

관찰되었다. 피크의 작은 이동은 각각 [도 3 및 4]에 나타난 바와 같이, 2θ 범위 5 - 13° 및 18 - 25° 에서 가장 분명하게 나타난다. 건조 변형물을 최대 95% RH와 같은 상승된 상대 습도에 노출하면 과수화 변형물의 XRPD 패턴이 다시 나타난다. 피크 이동은 물 분자가 결정 구조를 드나들 때 발생하는 단위 셀 부피 변화의 결과이다.

- [0026] 따라서, 또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 적어도 ° 2θ 위치 5.7 ± 0.2, 6.7 ± 0.2 및/또는 12.0 ± 0.2에서 특정 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0027] 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 5.7 ± 0.2, 6.7 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2에서 특정 피크와 하나 이상의 특징적인 피크 4.0 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 9.6 ± 0.2 및 10.8 ± 0.2를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0028] 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.0 ± 0.2, 5.7 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.8 ± 0.2 및 12.1 ± 0.2에서 특정 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0029] 추가 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.0 ± 0.2, 5.7 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.8 ± 0.2 및 12.1 ± 0.2에서와 4.7 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 8.6 ± 0.2, 13.3 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.3 ± 0.2, 16.5 ± 0.2, 17.3 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 19.7 ± 0.2, 19.9 ± 0.2, 20.1 ± 0.2, 20.8 ± 0.2, 21.7 ± 0.2, 23.6 ± 0.2, 26.2 ± 0.2, 26.5 ± 0.2, 28.3 ± 0.2 및 30.9 ± 0.2 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0030] 또 다른 추가 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.0 ± 0.2, 4.7 ± 0.2, 5.7 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 8.6 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 12.1 ± 0.2, 13.3 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.3 ± 0.2, 16.5 ± 0.2, 17.3 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 19.7 ± 0.2, 19.9 ± 0.2, 20.1 ± 0.2, 20.8 ± 0.2, 21.7 ± 0.2, 23.6 ± 0.2, 26.2 ± 0.2, 26.5 ± 0.2, 28.3 ± 0.2 및 30.9 ± 0.2에서 특징적인 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0031] 또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 2]에 도시된 바와 같이, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 오데빅시바트의 과수화 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0032] 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 1의 결정화도는 약 99% 초과이다. 결정화도는 예를 들어 실험 섹션에 개시된 바와 같이, 시차 주사 열량 측정(DSC: Differential Scanning Calorimetry) 방법으로 측정할 수 있다. .
- [0033] 결정 변형물 1은 비결정질 오데빅시바트에 비해 몇 가지 장점이 있다. 30-70% RH와 같은 정상 습도에서 결정 변형물 1의 상대적으로 낮은 흡습성은 오데빅시바트의 취급 및 보관을 용이하게 한다. 추가로, 결정 변형물 1은 높은 수준의 잔류 용매를 함유하지 않다. 대조적으로, 미정제 비결정질 오데빅시바트 배치(batch)는 규제 한계를 훨씬 초과하는 수준의 잔류 용매(예컨대, 포름산)를 함유할 수 있다. 안정성 실험은 오데빅시바트의 결정 변형물 1이 비결정질 오데빅시바트보다 더 높은 화학적 안정성을 나타냄을 추가로 보여주었다.
- [0034] 결정 변형물 1은 비결정질 오데빅시바트보다 더 높은 물리적 및 열역학적 안정성과 같은 하나 이상의 추가적인 이점을 가질 수 있다; 비결정질 오데빅시바트보다 더 재현 가능한 용해도; 또는 제제로 가공하는 개선된 능력. 이러한 특성은 오데빅시바트의 약학 제제에 매우 적절하다.
- [0035] 두 번째 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 2에 관한 것이다. 결정 변형물 2는 상기에 기재된 바와 같이 에탄올과 물의 혼합물뿐만 아니라 메탄올로부터, 그리고 메탄올과 물, 2-프로판올과 물, 아세트산과 물, 에세토니트릴과 물, 1,4-디옥산과 물, DMF와 물, 및 DMSO와 물의 혼합물을 포함하여 용매와 물의 다른 특정 혼합물로부터 수득할 수 있음이 발견되었다. 결정 변형물 2는 오데빅시바트 1 몰당 약 2 몰의 물과 약 1 내지 약 3 몰의 유기 용매를 함유하는 혼합 용매화물이다. 일부 실시 양태에서, 혼합 용매화물은 결정에 각 몰의 오데빅시바트과 결합된 약 1.7 내지 약 2.3, 약 1.8 내지 약 2.2, 약 1.9 내지 약 2.1 또는 약 1.95 내지 약 2.05 몰의 물(결정의 표면에 흡착될 수 있는 임의의 물 제외)을 포함한다
- [0036] 흥미롭게도, 이러한 상이한 혼합물로부터 수득한 결정 변형물에 대한 XRPD 패턴은 본질적으로 동일하다(도 6 내지 12 참조). 따라서 결정 변형물 2는 상이한 등구조 용매화물(등정형 용매화물이라고도 함)로서 존재할 수 있다고 생각된다. 이러한 등구조 용매화물에서, 결정 변형물 2는 상이한 용매(물과의 혼합물로서)를 수용한다. 상이한 용매의 존재는 단위 셀에 작은 부피 변화를 일으키지만 달리 결정 변형물 2의 결정 구조에 큰 왜곡을 일으

키지 않는다. 그럼에도, 등구조 용매화물에 대한 XRPD 패턴은 약간 상이할 수 있다. 유사하지만 약간 상이한 3 가지 형태의 결정 변형물 2는 본원에서 결정 변형물 2A, 2B 및 2C로, 총칭하여 "결정 변형물 2"로 지칭된다. 중요하게는, 건조시 결정 변형물 2A, 2B 및 2C는 결정 변형물 2가 결정화된 용매 혼합물에 관계없이 결정 변형물 1을 형성할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

- [0037] 첫 번째 실시 양태에서, 결정질 혼합 용매화물은 적어도  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및/또는  $11.8 \pm 0.2$ 에서 특정 피크를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 에탄올과 물, 아세톤과 물, 1,4-디옥산과 물, DMF와 물, 또는 2-프로판올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A이다.
- [0038] 이의 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및  $11.8 \pm 0.2$ 에서 특정 피크 및 하나 이상의 특징적인 피크  $6.4 \pm 0.2$ ,  $6.6 \pm 0.2$  및  $9.5 \pm 0.2$ 를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 에탄올과 물, 아세톤과 물, 1,4-디옥산과 물, DMF와 물, 또는 2-프로판올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0039] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$ ,  $6.4 \pm 0.2$ ,  $6.6 \pm 0.2$ ,  $9.5 \pm 0.2$  및  $11.8 \pm 0.2$ 에서 특정 피크를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 에탄올과 물, 아세톤과 물, 1,4-디옥산과 물, DMF와 물, 또는 2-프로판올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0040] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$ ,  $6.4 \pm 0.2$ ,  $6.6 \pm 0.2$ ,  $9.5 \pm 0.2$  및  $11.8 \pm 0.2$ 에서와  $5.9 \pm 0.2$ ,  $8.8 \pm 0.2$ ,  $9.8 \pm 0.2$ ,  $10.1 \pm 0.2$ ,  $11.0 \pm 0.2$ ,  $11.2 \pm 0.2$ ,  $11.4 \pm 0.2$ ,  $12.7 \pm 0.2$ ,  $13.9 \pm 0.2$ ,  $14.7 \pm 0.2$ ,  $15.1 \pm 0.2$ ,  $15.8 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$ ,  $17.9 \pm 0.2$ ,  $19.7 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $21.3 \pm 0.2$ ,  $22.1 \pm 0.2$ ,  $22.5 \pm 0.2$ ,  $22.9 \pm 0.2$ ,  $23.2 \pm 0.2$ ,  $23.6 \pm 0.2$ ,  $24.0 \pm 0.2$ ,  $24.1 \pm 0.2$ ,  $24.7 \pm 0.2$ ,  $25.3 \pm 0.2$ ,  $26.7 \pm 0.2$ ,  $26.9 \pm 0.2$ ,  $29.8 \pm 0.2$ ,  $30.4 \pm 0.2$ ,  $30.8 \pm 0.2$  및  $31.6 \pm 0.2$  중 하나 이상에서 특징적인 피크를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 에탄올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0041] 이의 더욱더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $5.0 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$ ,  $5.9 \pm 0.2$ ,  $6.4 \pm 0.2$ ,  $6.6 \pm 0.2$ ,  $8.8 \pm 0.2$ ,  $9.5 \pm 0.2$ ,  $9.8 \pm 0.2$ ,  $10.1 \pm 0.2$ ,  $11.0 \pm 0.2$ ,  $11.2 \pm 0.2$ ,  $11.4 \pm 0.2$ ,  $11.8 \pm 0.2$ ,  $12.7 \pm 0.2$ ,  $13.9 \pm 0.2$ ,  $14.7 \pm 0.2$ ,  $15.1 \pm 0.2$ ,  $15.8 \pm 0.2$ ,  $16.3 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$ ,  $17.9 \pm 0.2$ ,  $19.7 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $21.3 \pm 0.2$ ,  $22.1 \pm 0.2$ ,  $22.5 \pm 0.2$ ,  $22.9 \pm 0.2$ ,  $23.2 \pm 0.2$ ,  $23.6 \pm 0.2$ ,  $24.0 \pm 0.2$ ,  $24.1 \pm 0.2$ ,  $24.7 \pm 0.2$ ,  $25.3 \pm 0.2$ ,  $26.7 \pm 0.2$ ,  $26.9 \pm 0.2$ ,  $29.8 \pm 0.2$ ,  $30.4 \pm 0.2$ ,  $30.8 \pm 0.2$  및  $31.6 \pm 0.2$ 에서 특징적인 피크를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 에탄올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0042] 한 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 6]에 도시된 바와 같이, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 에탄올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 7]에 도시된 바와 같이, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 아세톤과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0044] 또 다른 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 8]에 도시된 바와 같이, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 2-프로판올과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0045] 또 다른 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 9]에 도시된 바와 같이, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 1,4-디옥산과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2A에 관한 것이다.
- [0046] 두 번째 실시 양태에서, 결정질 혼합 용매화물은 적어도  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.8 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및/또는  $11.6 \pm 0.2$ 에서 특정 피크를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올로부터 또는 메탄올과 물 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2B이다.
- [0047] 특정 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.8 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$  및  $11.6 \pm 0.2$ 에서 특정 피크 및 하나 이상의 특징적인 피크  $6.2 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$ ,  $9.5 \pm 0.2$  및  $20.3 \pm 0.2$ 를 갖는, CuK $\alpha$ 1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올로부터 또는 메탄올과 물 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.
- [0048] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은  $^{\circ} 2\theta$  위치  $4.8 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.2$ ,  $6.2 \pm 0.2$ ,  $6.7 \pm 0.2$ ,

9.5 ± 0.2, 11.6 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2에서 특정 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올로부터 또는 메탄올과 물 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.

- [0049] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.8 ± 0.2, 5.1 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 9.5 ± 0.2, 11.6 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2에서와 5.8 ± 0.2, 8.7 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 10.1 ± 0.2, 10.7 ± 0.2, 11.5 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 14.4 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 16.5 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, 19.4 ± 0.2, 20.6 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 21.5 ± 0.2, 23.8 ± 0.2, 23.9 ± 0.2, 25.4 ± 0.2, 26.3 ± 0.2, 26.7 ± 0.2, 30.1 ± 0.2 및 30.6 ± 0.2 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올과 물로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.
- [0050] 이의 더욱더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.8 ± 0.2, 5.1 ± 0.2, 5.8 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 6.7 ± 0.2, 8.7 ± 0.2, 9.5 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 10.1 ± 0.2, 10.7 ± 0.2, 11.5 ± 0.2, 11.6 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 14.4 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 15.2 ± 0.2, 16.5 ± 0.2, 16.8 ± 0.2, 19.4 ± 0.2, 20.3 ± 0.2, 20.6 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 21.5 ± 0.2, 23.8 ± 0.2, 23.9 ± 0.2, 25.4 ± 0.2, 26.3 ± 0.2, 26.7 ± 0.2, 30.1 ± 0.2 및 30.6 ± 0.2에서 특징적인 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올과 물로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.
- [0051] 한 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 10]에 도시된 바와 같이, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 메탄올로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 11]에 도시된 바와 같이, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, 아세토니트릴과 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2B에 관한 것이다.
- [0053] 세 번째 실시 양태에서, 본 발명은 적어도 ° 2θ 위치 5.0 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 9.4 ± 0.2 및/또는 23.9 ± 0.2에서 특정 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0054] 이의 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 5.0 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 9.4 ± 0.2 및 23.9 ± 0.2에서 특정 피크 및 하나 이상의 특징적인 피크 11.5 ± 0.2, 19.5 ± 0.2 및 20.2 ± 0.2를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0055] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 5.0 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 11.5 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.2 ± 0.2 및 23.9 ± 0.2에서 특정 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0056] 이의 더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 5.0 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 11.5 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.2 ± 0.2 및 23.9 ± 0.2에서와 4.9 ± 0.2, 5.8 ± 0.2, 6.6 ± 0.2, 8.6 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 10.0 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 17.9 ± 0.2, 19.0 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.2 ± 0.2, 20.7 ± 0.2, 21.1 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 25.3 ± 0.2, 26.6 ± 0.2, 27.3 ± 0.2, 27.4 ± 0.2, 28.6 ± 0.2, 30.1 ± 0.2 및 30.2 ± 0.2 중 하나 이상에서 특징적인 피크를 갖는, CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는, DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0057] 이의 더욱더 구체적인 실시 양태에서, 본 발명은 ° 2θ 위치 4.9 ± 0.2, 5.0 ± 0.2, 5.8 ± 0.2, 6.2 ± 0.2, 6.6 ± 0.2, 8.6 ± 0.2, 9.4 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 10.0 ± 0.2, 10.8 ± 0.2, 11.5 ± 0.2, 13.5 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 17.7 ± 0.2, 17.9 ± 0.2, 19.0 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 19.5 ± 0.2, 20.2 ± 0.2, 20.7 ± 0.2, 21.1 ± 0.2, 21.2 ± 0.2, 21.3 ± 0.2, 22.8 ± 0.2, 23.9 ± 0.2, 25.3 ± 0.2, 26.6 ± 0.2, 27.3 ± 0.2, 27.4 ± 0.2, 28.6 ± 0.2, 30.1 ± 0.2 및 30.2 ± 0.2에서 특징적인 피크를 갖는 CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0058] 한 특정 실시 양태에서, 본 발명은 실질적으로 [도 12]에 도시된 바와 같이 CuK α1 방사선으로 수득한 XRPD 패턴을 나타내는 DMSO와 물의 혼합물로부터 수득한 결정 변형물 2C에 관한 것이다.
- [0059] 상기로부터 이해되는 바와 같이, 안정한 결정 변형물 1의 단리 및 특성화는 간단하지 않았다. 결정 변형물은 1은 수화물임에도 물로부터의 결정화에 의해 직접 수득할 수 없다. 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 1은 예를 들어 물과 특정 유기 용매의 혼합물로부터 오데빅시바트의 결정화에 의해 형성되는 결정 변형물 2를 단리하고

건조함으로써, 간접적으로 수득된다. 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 1은 용매 분자의 증발 후 결정 변형물 2로부터 수득된다. 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 2의 결정 변형물 1로의 변형은 결정질 중간체, 즉 변형물 12를 통해 진행된다(도 5 참조). 일부 실시 양태에서, 용매 분자는 결정의 용해 및 재결정화 없이 변형물 2로부터 제거된다.

- [0060] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법에서의 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 2(2A, 2B 또는 2C)의 용도에 관한 것이다.
- [0061] 또 다른 측면에서, 본 발명은 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태에서, 이 방법은 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매 및 물을 포함하는 용매 혼합물 중 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방법은 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매 및 물을 포함하는 용매 혼합물 중 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2를 단리하는 단계를 포함한다.
- [0062] 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 1의 결정화도는 건조 공정에 의존한다. 실험 섹션에 나타난 바와 같이, 결정 변형물 2가 진공(예를 들어, 5 mbar 미만) 또는 질소 흐름 하에서 건조될 때 결정 변형물 1의 우수한 결정화도를 수득할 수 있다는 것이 관찰되었다. 이러한 조건하에서 결정 변형물 2의 건조는 탈수된 형태를 초래하고, 이는 이어서 공기에서 물을 빠르게 흡수하는 것으로 생각된다.
- [0063] 따라서, 일부 실시 양태에서, 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0064] a) 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매 및 물을 포함하는 용매 혼합물 중 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2를 단리하는 단계; 및
- [0065] b) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0066] 바람직한 실시 양태에서, 오데빅시바트의 결정 변형물 2는 오데빅시바트의 결정 변형물 2A이다. 더 바람직한 실시 양태에서, 오데빅시바트의 결정 변형물 2A는 물과 에탄올의 혼합물로부터 수득된다.
- [0067] 일부 실시 양태에서, 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 제조 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0068] a) 물과 에탄올의 혼합물 중 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2A를 단리하는 단계; 및
- [0069] b) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0070] 일부 실시 양태에서, 결정 변형물 1의 결정화도는 물과 유기 용매의 혼합물의 구성에 의존한다. 예를 들어, 22 °C에서 에탄올과 물의 60:40(% v/v) 혼합물 중 오데빅시바트의 슬러리에서 수득한 결정 변형물 2A의 샘플로부터 결정 변형물 1의 우수한 결정화도를 수득할 수 있다. 바람직한 실시 양태에서, 용매 혼합물 중 에탄올 함량은 약 55 내지 약 75% (v/v), 예컨대 약 60 내지 약 70% (v/v)이다. 일부 실시 양태에서, 용매 혼합물 중 에탄올 함량은 약 60%(v/v)이다. 일부 실시 양태에서, 용매 혼합물 중 에탄올 함량은 약 65%(v/v)이다. 일부 실시 양태에서, 용매 혼합물 중 에탄올 함량은 약 70%(v/v)이다.
- [0071] 일부 실시 양태에서, 단리된 결정이 적어도 24시간 동안 40 내지 60%(v/v) 에탄올을 함유하는 에탄올/물 분위기에 노출될 때 결정 변형물 2A의 결정화도가 증가한다.
- [0072] 일부 실시 양태에서, 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0073] a) 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매와 물의 혼합물 중 오데빅시바트의 포화 용액을 준비하는 단계;
- [0074] b) 단계 a)의 포화 용액에 과량의 오데빅시바트를 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계;
- [0075] c) 약 0 내지 약 25°C의 온도에서 적어도 24시간 동안 슬러리의 교반을 유지하는 단계;
- [0076] d) 단계 c)에서 수득한 고체를 회수하는 단계;
- [0077] e) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0078] 일부 실시 양태에서, 방법은 다음 단계를 포함한다:

- [0079] a) 물과 에탄올의 혼합물 중 오데빅시바트의 포화 용액을 준비하는 단계;
- [0080] b) 단계 a)의 포화 용액에 과량의 오데빅시바트를 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계;
- [0081] c) 약 20 내지 약 25°C, 바람직하게는 약 22°C의 온도에서 적어도 24시간 동안 슬러리의 교반을 유지하는 단계;
- [0082] d) 단계 c)에서 수득한 고체를 회수하는 단계;
- [0083] e) 선택적으로 단계 d)의 결정을 에탄올/물 분위기에 노출하는 단계; 및
- [0084] f) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0085] 대안적으로, 결정 변형물 1은 물과 적합한 유기 용매의 혼합물 중 오데빅시바트의 포화 용액에 종자 결정을 첨가하여 수득할 수 있다. 따라서, 또 다른 실시 양태에서, 방법은 다음의 단계를 포함한다:
- [0086] a) 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매와 물의 혼합물 중 오데빅시바트의 포화 용액을 준비하는 단계;
- [0087] b) 단계 a)의 포화 용액에 종자 결정을 첨가하는 단계;
- [0088] c) 약 0 내지 약 25°C의 온도에서 적어도 24시간 동안 슬러리의 교반을 유지하는 단계;
- [0089] d) 단계 c)에서 수득한 고체를 회수하는 단계;
- [0090] e) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0091] 일부 실시 양태에서, 방법은 다음 단계를 포함한다:
- [0092] a) 물과 에탄올의 혼합물 중 오데빅시바트의 포화 용액을 준비하는 단계;
- [0093] b) 단계 a)의 포화 용액에 종자 결정을 첨가하는 단계;
- [0094] c) 약 20 내지 약 25°C, 바람직하게는 22°C의 온도에서 적어도 24시간 동안 슬러리의 교반을 유지하는 단계;
- [0095] d) 단계 c)에서 수득한 고체를 회수하는 단계;
- [0096] e) 선택적으로 단계 d)의 결정을 에탄올/물 분위기에 노출하는 단계; 및
- [0097] f) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0098] 결정 변형물 2의 슬러리 샘플이 종자 결정으로 사용될 수 있다. 대안적으로, 결정 변형물 1이 사용될 수 있다. 이 형태는 결정화 공정의 용매 혼합물에 첨가될 때 결정 변형물 2로 신속하게 변형되는 것으로 생각된다.
- [0099] 추가 측면에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 관한 것이다:
- [0100] a) 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, DMF 및 DMSO로 이루어진 군으로부터 선택된 유기 용매 및 물을 포함하는 용매 혼합물 중 오데빅시바트의 용액으로부터 오데빅시바트의 결정 변형물 2를 단리하는 단계; 및
- [0101] b) 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 고체를 건조하는 단계.
- [0102] 추가 측면에서, 본 발명은 또한 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0103] 오데빅시바트는 회장 담즙산 수송체(IBAT) 억제제이다. 회장 담즙산 수송체(IBAT)는 위장관으로부터 담즙산을 재흡수하기 위한 주요 메커니즘이다. 그 오데빅시바트 메커니즘의 부분 또는 전체 차단은 소장 벽, 문맥, 간 실질, 간 내 담도계, 및 담낭을 포함한 간 외 담도계에서 담즙산의 농도를 낮출 것이다. IBAT 메커니즘의 부분 또는 전체 차단으로부터 유익할 수 있는 질환은 원발성 병리 생리학적 결함으로서 혈청에서와 상기 기관에서 과도한 담즙산 농도의 증상을 갖는 질환일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 오데빅시바트의 결정 변형물 1은 심혈관 질환, 지방산 대사 및 포도당 이용 장애, 위장 질환 및 장애, 간 질환 및 장애와 같이 담즙산 순환의 억제가 바람직한 병태, 장애 및 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0104] 심혈관 질환 및 지방산 대사 및 포도당 이용의 장애는 고콜레스테롤혈증; 지방산 대사 장애; 제1형 및 제2형 당뇨병; 백내장, 미세 혈관 및 대혈관 질환, 망막병증, 신경병증, 신병증 및 상처 치유 지연, 조직 허혈, 당뇨병

족부 병변, 동맥 경화증, 심근 경색증, 급성 관상 동맥 증후군, 불안정형 협심증, 안정형 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐색증, 심근병증, 심부전, 심장 리듬 장애 및 혈관 재협착증을 포함한 당뇨병의 합병증; 인슐린 저항성 (포도당 항상성 손상), 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 비만, 이상지질혈증, 고중성지방혈증을 포함한 고지혈증, 대사 증후군(증후군 X), 죽상 동맥 경화증 및 고혈압과 같은 당뇨병 관련 질환; 및 고밀도 지단백질 수준 증가를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0105] 위장 질환 및 장애에는 변비(만성 변비, 기능성 변비, 만성 특발성 변비(CIC), 간헐적/산발성 변비, 당뇨병 속발성 변비, 뇌졸중 속발성 변비, 만성 신장 질환 속발성 변비, 다발성 경화증 속발성 변비, 파킨슨병 속발성 변비, 전신 경화증 속발성 변비, 약물 유발 변비, 변비 동반 과민성 대장 증후군(IBS-C), 혼합 과민성 대장 증후군(IBS-M), 소아 기능성 변비 및 오피오이드 유발 변비; 크론병; 원발성 담즙산 흡수 장애; 과민성 대장 증후군(IBS); 염증성 장 질환(IBD); 회장 염증; 및 역류성 질환 및 이의 합병증, 예컨대 바렛 식도, 담즙 역류성 식도염 및 담즙 역류성 위염이 포함된다. 변비의 치료 및 예방은 또한 WO 2004/089350에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0106] 본원에 정의된 바와 같은 간 질환은 간에서와 췌장, 문맥, 간 실질, 간 내 담도계, 간 외 담도계 및 담낭과 같이 간과 연결된 기관에서의 임의의 질환이다. 일부 실시 양태에서, 간 질환은 담즙산 의존성 간 질환이다. 일부 실시 양태에서, 간 질환은 혈청 및/또는 간에서 상승된 수준의 담즙산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 질환은 담즙 정체성 간 질환이다. 간 질환 및 장애에는 간의 유전적 대사 장애; 담즙산 합성의 선천성 결손; 선천성 담관 이상; 담도 폐쇄증; 카사이 후 담도 폐쇄증; 간 이식 후 담도 폐쇄증; 신생아 간염; 신생아 담즙 정체; 유전성 담즙 정체; 뇌건성 황색종증; 속발성 BA 합성 결함; 젤위거 증후군; 낭성 섬유증 관련 간 질환; 알파1 항트립신 결핍증; 알라질 증후군(ALGS); 바일러 증후군; 원발성 담즙산(BA) 합성 결함; 진행성 가족성 간 내 담즙 정체(PFIC)(PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 및 비특정 PFIC 포함), 담즙 전환 후 PFIC 및 간 이식 후 PFIC; 양성 재발성 간 내 담즙 정체(BRIC)(BRIC1, BRIC2 및 비특정 BRIC 포함), 담즙 전환 후 BRIC 및 간 이식 후 BRIC; 자가 면역 간염; 원발성 담즙성 간경변(PBC); 간 섬유증; 비알코올성 지방간 질환(NAFLD); 비알코올성 지방간염(NASH); 문맥 고혈압; 담즙 정체; 다운 증후군 담즙 정체; 약물 유발 담즙 정체; 임신성 간 내 담즙 정체(임신 중 황달); 간 내 담즙 정체; 간 외 담즙 정체; 정맥영양 관련 담즙 정체(PNAC); 낮은 인지질 관련 담즙 정체; 림프 부종 담즙 정체 증후군 1(LSC1); 원발성 경화성 담관염(PSC); 면역글로불린 G4 관련 담관염; 원발성 담즙성 담관염; 담석증(담석); 담즙성 결석증; 총담관 결석증; 담석 췌장염; 카롤리병; 담관의 악성 종양; 담도계 폐쇄를 유발하는 악성 종양; 담즙 협착; AIDS 담관병증; 허혈성 담관병증; 담즙 정체 또는 황달로 인한 가려움증; 췌장염; 진행성 담즙 정체로 이어지는 만성 자가 면역 간 질환; 간 지방증; 알코올성 간염; 급성 지방간; 임신성 지방간; 약물 유발성 간염; 철분 과부하 장애; 선천성 담즙산 합성 결함 유형 1(BAS 유형 1); 약물 유발성 간 손상(DILI); 간 섬유증; 선천성 간 섬유증; 간경변; 랑게르한스 세포 조직구증(LCH); 신생아 어린선 경화성 담관염(NISCH); 적혈구 생성 프로토포르피린증(EPP); 특발성 성인성 담관 감소증(IAD); 특발성 신생아 간염(INH); 비증후군성 소엽 간담관 부족증(NS PILBD); 북미 인디언 소아 간경변(NAIC); 간 사르코이드증; 아밀로이드증; 괴사성 전장염; 비정상적인 혈청 담즙산 프로파일 설정에서 심장 리듬 장애(예를 들어, 심방세동), 간경변과 관련된 심근병증("콜레카디아(cholecardia)") 및 담즙 정체성 간 질환과 관련된 골격근 소모를 포함한 혈청 담즙산 유발 독성; 바이러스성 간염(A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염 및 E형 간염 포함); 간세포 암종(간종); 담관암증; 담즙산 관련 위장 암; 및 간, 담도 및 췌장의 종양 및 신생물에 의한 담즙 정체가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 간 질환의 치료 및 예방은 또한 WO 2012/064266에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0107] 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 기타 질환에는 과흡수 증후군(무베타지질단백혈증, 가족성 저베타지질단백혈증(FHBL), 카일로미크론 정체 질환(CRD) 및 시토스테롤혈증 포함); 비타민 과다증 및 골화석증; 고혈압; 사구체 과다 여과; 및 신부전의 가려움증이 포함된다.

[0108] 담도 폐쇄증은 큰 담도의 부분 또는 전체 막힘(또는 부재)을 수반하는 희귀 소아 간 질환이다. 이러한 막힘 또는 부재는 담즙산의 축적으로 이어지는 담즙 정체를 일으켜 간을 손상시킨다. 일부 실시 양태에서, 담즙산의 축적은 간 외 담도계에서 발생한다. 일부 실시 양태에서, 담즙산의 축적은 간 내 담도계에서 발생한다. 현재의 치료 기준은 막힌 담도를 제거하고 소장 일부를 간에 직접 연결하는 수술인 카사이 절차이다. 현재 이 질환에 대해 승인된 약물 요법이 없다.

[0109] 담도 폐쇄증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 투여를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 오데빅시바트의 결정 변형물 I의 투여 전에 카사이 절차를 거쳤다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 카사이 절차를 거치기 전에 오데빅시바

트의 결정 변형물 1을 투여받는다. 일부 실시 양태에서, 담도 폐쇄증의 치료는 대상체에서 혈청 담즙산 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 혈청 담즙산의 수준은 예를 들어, ELISA 효소 분석 또는 전체가 본원에 참고로 포함된 문헌(Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200)에 기재된 바와 같은 총 담즙산의 측정을 위한 분석에 의해 결정된다. 일부 실시 양태에서, 혈청 담즙산의 수준은 예를 들어 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 투여 전 혈청 담즙산 수준의 10% 내지 40%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60%, 40% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 90% 초과하여 감소할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 담도 폐쇄증의 치료는 가려움증의 치료를 포함한다.

- [0110] PFIC는 전 세계적으로 태어난 어린이 50,000 내지 100,000명 중 한 명에서 발생하며 진행성의 생명을 위협하는 간 질환을 일으키는 것으로 추정되는 희귀 유전 질환이다.
- [0111] PFIC의 한 가지 증상은 가려움증으로, 종종 삶의 질이 심각하게 저하된다. 일부 경우에, PFIC는 간경변과 간부전을 유발한다. 현재 치료법에는 부분 외부 담도 전환술(PEBD) 및 간 이식이 포함되지만 이러한 옵션은 수술 후 합병증의 상당한 위험뿐만 아니라 심리적 및 사회적 문제를 수반할 수 있다.
- [0112] 유형 1, 2 및 3으로 알려진 세 가지 개별 PFIC 하위 유형과 관련된 세 가지 대체 유전자 결함이 확인되었다.
- [0113] ● 때로는 "바일러병"이라고 지칭되는 1형 PFIC는 담도의 세포막에서 인지질로 알려진 지방의 적절한 균형을 유지하는 것을 돕는 단백질을 코딩하는 ATP8B1 유전자의 돌연변이로 인한 담즙 분비 장애로 인해 유발된다. 이러한 인지질의 불균형은 간에서 담즙 정체 및 담즙산 상승과 관련이 있다. 1형 PFIC에 걸린 대상체는 일반적으로 생후 첫 달에 담즙 정체가 발생하고, 외과적 치료가 없는 경우 생후 10년이 되기 전에 간경변 및 말기 간 질환으로 진행된다.
- [0114] ● 때로는 "바일러 증후군"이라고 지칭되는 2형 PFIC는 담즙산을 간 밖으로 이동시키는 담즙 염 유출 펌프로 알려진 단백질을 코딩하는 ABCB11 유전자의 돌연변이로 인한 담즙 염 분비 장애로 인해 유발된다. PFIC 2형 대상체는 종종 생후 처음 몇 년 이내에 간부전이 발생하고 간세포 암종으로 알려진 유형의 간암이 발생할 위험이 증가한다.
- [0115] ● 전형적으로 아동기 초기에 진행성 담즙 정체가 나타나는 3형 PFIC는 세포막을 가로 질러 인지질을 이동시키는 수송체를 코딩하는 ABCB4 유전자의 돌연변이로 인해 유발된다.
- [0116] 또한, TJP2 유전자, NR1H4 유전자 또는 Myo5b 유전자 돌연변이가 PFIC의 원인으로 제안되었다. 또한, 일부 PFIC를 가진 대상체는 ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 또는 Myo5b 유전자에 돌연변이가 없다. 이 경우 병태의 원인을 모른다.
- [0117] ATP8B1 유전자 또는 생성된 단백질의 예시적인 돌연변이는 인간 야생형 ATP8B1 단백질(예를 들어, 서열 번호 1) 또는 유전자(예를 들어, 서열 번호 2)를 기준으로 넘버링한 표 1 및 2에 열거한다. ABCB11 유전자 또는 생성된 단백질의 예시적인 돌연변이는 인간 야생형 ABCB11 단백질(예를 들어, 서열 번호 3) 또는 유전자(예를 들어, 서열 번호 4)를 기준으로 넘버링한 표 3 및 4에 열거한다.
- [0118] 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 서열 번호 1 또는 3의 특정 아미노산 위치에 상응하는 참조 단백질 서열에서 아미노산 위치는 (예를 들어, ClustalW2와 같은 소프트웨어 프로그램 사용하여) 서열 번호 1 또는 3과 참조 단백질 서열을 정렬하여 결정될 수 있다. 이들 잔기에 대한 변화(본원에서 "돌연변이"로 지칭됨)는 단일 또는 다중 아미노산 치환, 서열 내부 또는 측면에 삽입, 및 서열 내부 또는 측면에 결실을 포함할 수 있다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 서열 번호 2 또는 4의 특정 뉴클레오티드 위치에 상응하는 참조 유전자 서열에서 뉴클레오티드 위치는 (예를 들어, ClustalW2와 같은 소프트웨어 프로그램 사용하여) 서열 번호 2 또는 4와 참조 유전자 서열을 정렬하여 결정될 수 있다. 이들 잔기에 대한 변화(본원에서 "돌연변이"로 지칭됨)는 단일 또는 다중 뉴클레오티드 치환, 서열 내부 또는 측면에 삽입, 및 서열 내부 또는 측면에 결실을 포함할 수 있다. 또한, 문헌[Kooistra, et al., "KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database," Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371]을 참조하며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0119]

[표 1]

예시적인 ATP8B1 돌연변이

아미노산 위치 3 (예를 들어, T3K) <sup>27</sup>
아미노산 위치 23 (예를 들어, P23L) <sup>5</sup>
아미노산 위치 45 (예를 들어, N45T) <sup>5,8,9</sup>
아미노산 위치 46 (예를 들어, R46X) <sup>A,25</sup>
아미노산 위치 62 (예를 들어, C62R) <sup>28</sup>
아미노산 위치 63 (예를 들어, T63T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 70 (예를 들어, D70N) <sup>1,6</sup>
아미노산 위치 71 (예를 들어, R71H) <sup>43</sup>
아미노산 위치 78 (예를 들어, H78Q) <sup>19</sup>
아미노산 위치 82 (예를 들어, T82T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 92 (예를 들어, Y92Y) <sup>41</sup>
아미노산 위치 93 (예를 들어, A93A) <sup>6</sup>

[0120]

아미노산 위치 96 (예를 들어, A96G) <sup>27</sup>
아미노산 위치 114 (예를 들어, E114Q) <sup>8</sup>
아미노산 위치 127 (예를 들어, L127P <sup>6</sup> , L127V <sup>36</sup> )
아미노산 위치 177 (예를 들어, T177T) <sup>6</sup>
아미노산 위치 179 (예를 들어, E179X) <sup>29</sup>
Δ 아미노산 위치 185-282 <sup>44</sup>
아미노산 위치 197 (예를 들어, G197Lfs*10) <sup>22</sup>
아미노산 위치 201 (예를 들어, R201S <sup>27</sup> , R201H <sup>35</sup> )
아미노산 위치 203 (예를 들어, K203E <sup>5,8</sup> , K203R <sup>9</sup> , K203fs <sup>25</sup> )
아미노산 위치 205 (예를 들어, N205fs <sup>6</sup> , N205Kfs*2 <sup>35</sup> )
아미노산 위치 209 (예를 들어, P209T) <sup>4</sup>
아미노산 위치 217 (예를 들어, S217N) <sup>43</sup>
아미노산 위치 232 (예를 들어, D232D) <sup>30</sup>
아미노산 위치 233 (예를 들어, G233R) <sup>38</sup>
아미노산 위치 243 (예를 들어, L243fs*28) <sup>33</sup>
아미노산 위치 265 (예를 들어, C265R) <sup>25</sup>
아미노산 위치 271 (예를 들어, R271X <sup>13</sup> , R271R <sup>30</sup> )
아미노산 위치 288 (예를 들어, L288S) <sup>6</sup>
아미노산 위치 294 (예를 들어, L294S) <sup>43</sup>
아미노산 위치 296 (예를 들어, R296C) <sup>11</sup>
아미노산 위치 305 (예를 들어, F305I) <sup>28</sup>
아미노산 위치 306 (예를 들어, C306R) <sup>23</sup>
아미노산 위치 307 (예를 들어, H307L) <sup>35</sup>
아미노산 위치 308 (예를 들어, G308V <sup>1</sup> , G308D <sup>6</sup> , G308S <sup>35</sup> )
아미노산 위치 314 (예를 들어, G314S) <sup>13</sup>
아미노산 위치 320 (예를 들어, M320Vfs*13) <sup>11</sup>
아미노산 위치 337 (예를 들어, M337R) <sup>18</sup>
아미노산 위치 338 (예를 들어, N338K) <sup>18</sup>
아미노산 위치 340 (예를 들어, M340V) <sup>18</sup>
아미노산 위치 344 (예를 들어, I344F) <sup>6,20</sup>
아미노산 위치 349 (예를 들어, I349T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 358 (예를 들어, G358R) <sup>28</sup>
아미노산 위치 367 (예를 들어, G367G) <sup>41</sup>

[0121]

아미노산 위치 368 (예를 들어, N368D) <sup>41</sup>
아미노산 위치 393 (예를 들어, I393V) <sup>27</sup>
아미노산 위치 403 (예를 들어, S403Y) <sup>6</sup>
아미노산 위치 407 (예를 들어, S407N) <sup>40</sup>
아미노산 위치 412 (예를 들어, R412P) <sup>6</sup>
아미노산 위치 415 (예를 들어, Q415R) <sup>27</sup>
아미노산 위치 422 (예를 들어, D422H) <sup>35</sup>
아미노산 위치 429 (예를 들어, E429A) <sup>6</sup>
아미노산 위치 446 (예를 들어, G446R) <sup>4,11</sup>
아미노산 위치 453 (예를 들어, S453Y) <sup>6</sup>
아미노산 위치 454 (예를 들어, D454G) <sup>6</sup>
아미노산 위치 455 (예를 들어, K455N) <sup>43</sup>
아미노산 위치 456 (예를 들어, T456M <sup>3,6</sup> , T456K <sup>35</sup> )
아미노산 위치 457 (예를 들어, G457G <sup>6</sup> , G457fs*6 <sup>33</sup> )
아미노산 위치 469 (예를 들어, C469G) <sup>41</sup>
아미노산 위치 478 (예를 들어, H478H) <sup>41</sup>
아미노산 위치 500 (예를 들어, Y500H) <sup>6</sup>
아미노산 위치 525 (예를 들어, R525X) <sup>4</sup>
Δ 아미노산 위치 529 <sup>6</sup>
아미노산 위치 535 (예를 들어, H535L <sup>6</sup> , H535N <sup>41</sup> )
아미노산 위치 553 (예를 들어, P553P) <sup>43</sup>
아미노산 위치 554 (예를 들어, D554N <sup>1,6</sup> , D554A <sup>35</sup> )
Δ 아미노산 위치 556-628 <sup>44</sup>
Δ 아미노산 위치 559-563 <sup>35</sup>
아미노산 위치 570 (예를 들어, L570L) <sup>41</sup>
아미노산 위치 577 (예를 들어, I577V) <sup>19</sup>
아미노산 위치 581 (예를 들어, E581K) <sup>35</sup>
아미노산 위치 554 및 581 (예를 들어, D554A+E581K) <sup>35</sup>
아미노산 위치 585 (예를 들어, E585X) <sup>21</sup>
아미노산 위치 600 (예를 들어, R600W <sup>2,4</sup> , R600Q <sup>6</sup> )
아미노산 위치 602 (예를 들어, R602X) <sup>3,6</sup>
아미노산 위치 628 (예를 들어, R628W) <sup>6</sup>
아미노산 위치 631 (예를 들어, R631Q) <sup>28</sup>

[0122]

Δ 아미노산 위치 645-699 <sup>4</sup>
아미노산 위치 661 (예를 들어, I661T) <sup>1,4,6</sup>
아미노산 위치 665 (예를 들어, E665X) <sup>4,6</sup>
아미노산 위치 672 (예를 들어, K672fs <sup>6</sup> , K672Vfs*1 <sup>35</sup> )
아미노산 위치 674 (예를 들어, M674T) <sup>19</sup>
아미노산 위치 78 및 674 (예를 들어, H78Q/M674T) <sup>19</sup>
아미노산 위치 684 (예를 들어, D684D) <sup>41</sup>
아미노산 위치 688 (예를 들어, D688G) <sup>6</sup>
아미노산 위치 694 (예를 들어, I694T <sup>6</sup> , I694N <sup>17</sup> )
아미노산 위치 695 (예를 들어, E695K) <sup>27</sup>
아미노산 위치 709 (예를 들어, K709fs <sup>6</sup> , K709Qfs*41 <sup>13</sup> )
아미노산 위치 717 (예를 들어, T717N) <sup>4</sup>
아미노산 위치 733 (예를 들어, G733R) <sup>6</sup>
아미노산 위치 757 (예를 들어, Y757X) <sup>4</sup>
아미노산 위치 749 (예를 들어, L749P) <sup>21</sup>
아미노산 위치 792 (예를 들어, P792fs) <sup>6</sup>
Δ 아미노산 위치 795-797 <sup>6</sup>
아미노산 위치 809 (예를 들어, I809L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 814 (예를 들어, K814N) <sup>28</sup>
아미노산 위치 833 (예를 들어, R833Q <sup>27</sup> , R833W <sup>41</sup> )
아미노산 위치 835 (예를 들어, K835Rfs*36) <sup>35</sup>
아미노산 위치 845 (예를 들어, K845fs) <sup>25</sup>
아미노산 위치 849 (예를 들어, R849Q) <sup>24</sup>
아미노산 위치 853 (예를 들어, F853S, F853fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 867 (예를 들어, R867C <sup>1</sup> , R867fs <sup>6</sup> , R867H <sup>23</sup> )
아미노산 위치 885 (예를 들어, K885T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 888 (예를 들어, T888T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 892 (예를 들어, G892R) <sup>6</sup>
아미노산 위치 912 (예를 들어, G912R) <sup>35</sup>
아미노산 위치 921 (예를 들어, S921S) <sup>41</sup>
아미노산 위치 924 (예를 들어, Y924C) <sup>28</sup>
아미노산 위치 930 (예를 들어, R930X <sup>6</sup> , R930Q <sup>28</sup> )
아미노산 위치 941 (예를 들어, R941X) <sup>35</sup>

[0123]

아미노산 위치 946 (예를 들어, R946T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 952 (예를 들어, R952Q <sup>5,9,15</sup> , R952X <sup>6</sup> )
아미노산 위치 958 (예를 들어, N958fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 960 (예를 들어, A960A) <sup>41</sup>
Δ 아미노산 위치 971 <sup>43</sup>
아미노산 위치 976 (예를 들어, A976E <sup>41</sup> , A976A <sup>43</sup> )
아미노산 위치 981 (예를 들어, E981K) <sup>20</sup>
아미노산 위치 994 (예를 들어, S994R) <sup>4</sup>
아미노산 위치 1011 (예를 들어, L1011fs*18) <sup>33</sup>
아미노산 위치 1012 (예를 들어, S1012I) <sup>10</sup>
아미노산 위치 1014 (예를 들어, R1014X) <sup>6,11</sup>
아미노산 위치 1015 (예를 들어, F1015L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1023 (예를 들어, Q1023fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1040 (예를 들어, G1040R) <sup>1,6</sup>
아미노산 위치 1044 (예를 들어, S0144L) <sup>34</sup>
아미노산 위치 1047 (예를 들어, L1047fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1050 (예를 들어, I1050K) <sup>31</sup>
아미노산 위치 1052 (예를 들어, L1052R) <sup>28</sup>
아미노산 위치 1095 (예를 들어, W1095X) <sup>11</sup>
아미노산 위치 1098 (예를 들어, V1098X) <sup>35</sup>
아미노산 위치 1131 (예를 들어, Q1131X) <sup>44</sup>
아미노산 위치 1142 (예를 들어, A1142Tfs*35) <sup>43</sup>
아미노산 위치 1144 (예를 들어, Y1144Y) <sup>43</sup>
아미노산 위치 1150 (예를 들어, I1150T) <sup>41</sup>
아미노산 위치 1152 (예를 들어, A1152T) <sup>30</sup>
아미노산 위치 1159 (예를 들어, P1159P) <sup>25,43</sup>
아미노산 위치 1164 (예를 들어, R1164X) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1193 (예를 들어, R1193fs*39) <sup>33</sup>
아미노산 위치 1197 (예를 들어, V1197L) <sup>41</sup>
아미노산 위치 1208 (예를 들어, A1208fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1209 (예를 들어, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>
아미노산 위치 1211 (예를 들어, F1211L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1219 (예를 들어, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> )

[0124]

아미노산 위치 1223 (예를 들어, S1223S) <sup>41</sup>
아미노산 위치 1233 (예를 들어, P1233P) <sup>41</sup>
아미노산 위치 1241 (예를 들어, G1241fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1248 (예를 들어, T1248T) <sup>43</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS3-2A>G <sup>6</sup>
IVS6+5T>G <sup>17,25</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS8+1G>T <sup>6</sup>
IVS9-G>A <sup>26</sup>
IVS12+1G>A <sup>25</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS17-1G>A <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS18+2T>C <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS20-4CT>AA
스플라이스 위치 돌연변이 IVS21+5G>A <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS23-3C>A <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS26+2T>A <sup>6</sup>
g.24774-42062del <sup>4</sup>
c.-4C>G <sup>41</sup>
c.145C>T <sup>12</sup>
c.181-72G>A <sup>9</sup>
c.182-5T>A <sup>41</sup>
c.182-72G>A <sup>41</sup>
c.246A>G <sup>9</sup>
c.239G>A <sup>39</sup>
c.279+1_279+3delGTG <sup>46</sup>
c.280-2A>G <sup>46</sup>
c.625_62715delinsACAGTAAT <sup>46</sup>
c.554+122C>T <sup>9</sup>
c.555-3T>C <sup>27</sup>
c.625+5 G>T <sup>4</sup>
아미노산 위치 209 (예를 들어, P209T) 및 c.625+5 G>T <sup>4</sup>
c.628-30G>A <sup>41</sup>
c.628-31C>T <sup>41</sup>

[0125]

c.698+1G>T <sup>46</sup>
c.698+20C>T <sup>41</sup>
c.782-1G>A <sup>46</sup>
c.782-34G>A <sup>41</sup>
Δ795-797 <sup>14</sup>
c.782 -1G>A <sup>4</sup>
c.852A>C <sup>27</sup>
c.941-1G>A <sup>46</sup>
c.1014C>T <sup>9</sup>
c.1029+35G>A <sup>9</sup>
c.1221-8C.G <sup>41</sup>
1226delA <sup>16</sup>
c.1429+1G>A <sup>46</sup>
c.1429+2T>G <sup>13</sup>
c.1429+49G>A <sup>41</sup>
c.1430-42A>G <sup>41</sup>
c.1493T>C <sup>12</sup>
c.1587_1589delCTT <sup>46</sup>
c.1630+2T>G <sup>27</sup>
c.1631-10T>A <sup>41</sup>
c.1637-37T>C <sup>41</sup>
1660 G>A <sup>14</sup>
1798 C>T <sup>14</sup>
1799 G>A <sup>14</sup>
c.1819-39_41delAA <sup>9</sup>
c.1819+1G>A <sup>31</sup>
c.1820-27G>A <sup>41</sup>
c.1918+8C>T <sup>27</sup>
c.1933-1G>AK <sup>46</sup>
c.2097+2T>C <sup>32</sup>
c.2097+60T>G <sup>41</sup>
c.2097+89T>C <sup>41</sup>
c.2097+97T>G <sup>41</sup>

[0126]

c.2210-114T>C <sup>9</sup>
2210delA <sup>16</sup>
c.2210-45_50dupATAAAA <sup>9</sup>
c.2285+29C.T <sup>41</sup>
c.2285+32A>G <sup>41</sup>
c.2286-4_2286-3delinsAA <sup>46</sup>
c.2418+5G>A <sup>46</sup>
c.2707+3G>C <sup>27</sup>
c.2707+9T>G <sup>41</sup>
c.2707+43A>G <sup>41</sup>
c.2709-59T>C <sup>41</sup>
c.2931+9A>G <sup>41</sup>
c.2931+59T>A <sup>41</sup>
c.2932-3C>A <sup>46</sup>
c.2932+59T>A <sup>9</sup>
c.2937A>C <sup>27</sup>
c.3016-9C>A <sup>31</sup>
c.3033-3034del <sup>19</sup>
3122delTCCTA/ insACATCGATGTTGATGTTAGG <sup>45</sup>
3318 G>A <sup>14</sup>
c.3400+2T>A <sup>46</sup>
c.3401-175C>T <sup>9</sup>
c.3401-167C>T <sup>9</sup>
c.3401-108C>T <sup>9</sup>
c.3531+8G>T <sup>9,15</sup>
c.3532-15C>T <sup>9</sup>
Δ Phe ex 15 <sup>4</sup>
Ex1_Ex13del <sup>6</sup>
Ex2_Ex6del <sup>33</sup>
Ex12_Ex14del <sup>27</sup>
스킵된 엑손 24 <sup>45</sup>
del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>

[0127]

c.*11C>T <sup>41</sup>
c.*1101 + 366G > A <sup>7</sup>
g.92918del565 <sup>31</sup>
GC 선행 엑손 16 (예를 들어, 4 bp 결실 생성) <sup>42</sup>
엑손 16의 5' 말단으로부터 프레임시프트 <sup>42</sup>
5' 1.4 kb 결실 <sup>46</sup>

[0128]

[0129]

[표 2]

**PFIC-1 과 관련된 선택된 ATP8B1 돌연변이**

아미노산 위치 23 (예를 들어, P23L) <sup>5</sup>
아미노산 위치 78 (예를 들어, H78Q) <sup>19</sup>
아미노산 위치 93 (예를 들어, A93A) <sup>6</sup>
아미노산 위치 96 (예를 들어, A96G) <sup>27</sup>
아미노산 위치 127 (예를 들어, L127P) <sup>6</sup>
아미노산 위치 197 (예를 들어, G197Lfs*10) <sup>22</sup>
아미노산 위치 205 (예를 들어, N205fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 209 (예를 들어, P209T) <sup>4</sup>
아미노산 위치 233 (예를 들어, G233R) <sup>38</sup>
아미노산 위치 243 (예를 들어, L243fs*28) <sup>33</sup>
아미노산 위치 288 (예를 들어, L288S) <sup>6</sup>
아미노산 위치 296 (예를 들어, R296C) <sup>11</sup>
아미노산 위치 308 (예를 들어, G308V <sup>1,6</sup> )
아미노산 위치 320 (예를 들어, M320Vfs*13) <sup>11</sup>
아미노산 위치 403 (예를 들어, S403Y) <sup>6</sup>
아미노산 위치 407 (예를 들어, S407N) <sup>40</sup>
아미노산 위치 412 (예를 들어, R412P) <sup>6</sup>
아미노산 위치 415 (예를 들어, Q415R) <sup>27</sup>
아미노산 위치 429 (예를 들어, E429A) <sup>6</sup>
아미노산 위치 446 (예를 들어, G446R) <sup>4</sup>
아미노산 위치 456 (예를 들어, T456M) <sup>3,6</sup>
아미노산 위치 457 (예를 들어, G457G <sup>6</sup> , G457fs*6 <sup>33</sup> )
아미노산 위치 500 (예를 들어, Y500H) <sup>6</sup>
아미노산 위치 525 (예를 들어, R525X) <sup>4</sup>
Δ 아미노산 위치 529 <sup>6</sup>

[0130]

아미노산 위치 535 (예를 들어, H535L) <sup>6</sup>
아미노산 위치 554 (예를 들어, D554N) <sup>1,6</sup>
아미노산 위치 577 (예를 들어, I577V) <sup>19</sup>
아미노산 위치 585 (예를 들어, E585X) <sup>21</sup>
아미노산 위치 600 (예를 들어, R600W) <sup>4</sup>
아미노산 위치 602 (예를 들어, R602X) <sup>3,6</sup>
아미노산 위치 661 (예를 들어, I661T) <sup>4,6</sup>
아미노산 위치 665 (예를 들어, E665X) <sup>4,6</sup>
Δ 아미노산 위치 645-699 <sup>4</sup>
아미노산 위치 672 (예를 들어, K672fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 674 (예를 들어, M674T) <sup>19</sup>
아미노산 위치 78 및 674 (예를 들어, H78Q/M674T) <sup>19</sup>
아미노산 위치 688 (예를 들어, D688G) <sup>6</sup>
아미노산 위치 694 (예를 들어, I694N) <sup>17</sup>
아미노산 위치 695 (예를 들어, E695K) <sup>27</sup>
아미노산 위치 709 (예를 들어, K709fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 717 (예를 들어, T717N) <sup>4</sup>
아미노산 위치 733 (예를 들어, G733R) <sup>6</sup>
아미노산 위치 749 (예를 들어, L749P) <sup>21</sup>
아미노산 위치 757 (예를 들어, Y757X) <sup>4</sup>
아미노산 위치 792 (예를 들어, P792fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 809 (예를 들어, I809L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 853 (예를 들어, F853S, F853fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 867 (예를 들어, R867fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 892 (예를 들어, G892R) <sup>6</sup>
아미노산 위치 930 (예를 들어, R930X <sup>6</sup> , R952Q <sup>15</sup> )
아미노산 위치 952 (예를 들어, R952X) <sup>6</sup>
아미노산 위치 958 (예를 들어, N958fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 981 (예를 들어, E981K) <sup>20</sup>
아미노산 위치 994 (예를 들어, S994R) <sup>4</sup>
아미노산 위치 1014 (예를 들어, R1014X) <sup>6,11</sup>
아미노산 위치 1015 (예를 들어, F1015L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1023 (예를 들어, Q1023fs) <sup>6</sup>

[0131]

아미노산 위치 1040 (예를 들어, G1040R) <sup>1,6</sup>
아미노산 위치 1047 (예를 들어, L1047fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1095 (예를 들어, W1095X) <sup>11</sup>
아미노산 위치 1208 (예를 들어, A1208fs) <sup>6</sup>
아미노산 위치 1209 (예를 들어, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>
아미노산 위치 1211 (예를 들어, F1211L) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1219 (예를 들어, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> )
스플라이스 위치 돌연변이 IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS3-2A>G <sup>6</sup>
IVS6+5T>G <sup>17</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS8+1G>T <sup>6</sup>
IVS9-G>A <sup>26</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS17-1G>A <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS18+2T>C <sup>6</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS21+5G>A <sup>6</sup>
g.24774-42062del <sup>4</sup>
c.145C>T <sup>12</sup>
c.239G>A <sup>39</sup>
c.625+5 G>T <sup>4</sup>
아미노산 위치 209 (예를 들어, P209T) 및 c.625+5 G>T <sup>4</sup>
c.782 -1G>A <sup>4</sup>
c.1493T>C <sup>12</sup>
c.1630+2T>G <sup>27</sup>
1660 G>A <sup>14</sup>
c.2707+3G>C <sup>27</sup>
c.2097+2T>C <sup>32</sup>
c.3033-3034del <sup>19</sup>
3318 G>A <sup>14</sup>
c.3158+8G>T <sup>15</sup>
Δ Phe ex 15 <sup>4</sup>
Ex1_Ex13del <sup>6</sup>
Ex2_Ex6del <sup>33</sup>
Ex12_Ex14del <sup>27</sup>

[0132]

del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>
c.*1101 + 366G > A <sup>7</sup>
GC 선행 엑손 16 (예를 들어, 4 bp 결실 생성) <sup>42</sup>
엑손 16의 5' 말단으로부터 프레임시프트 <sup>42</sup>

[0133]

<sup>A</sup> 'X'에 대한 돌연변이는 조기 중지 코돈을 나타낸다

[0134] 표 1 및 2에 대한 참고 문헌

- <sup>1</sup> Folmer et al., *Hepatology*. 2009, vol. 50(5), p. 1597-1605.
- <sup>2</sup> Hsu et al., *Hepatology Res*. 2009, vol. 39(6), p. 625-631.
- <sup>3</sup> Alvarez et al., *Hum Mol Genet*. 2004, vol. 13(20), p. 2451-2460.
- <sup>4</sup> Davit-Spraul et al., *Hepatology* 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- <sup>5</sup> Vitale et al., *J Gastroenterol*. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- <sup>6</sup> Klomp et al., *Hepatology* 2004, vol. 40(1), p. 27-38.
- <sup>7</sup> Zarenezhad et al., *Hepatitis Monthly*: 2017, vol. 17(2); e43500.
- <sup>8</sup> Dixon et al., *Scientific Reports* 2017, vol. 7, 11823.
- <sup>9</sup> Painter et al., *Eur J Hum Genet*. 2005, vol. 13(4), p. 435-439.
- <sup>10</sup> Deng et al., *World J Gastroenterol*. 2012, vol. 18(44), p. 6504-6509.
- <sup>11</sup> Giovannoni et al., *PLoS One*. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- <sup>12</sup> Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- <sup>13</sup> Togawa et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018, vol. 67, Supp. Supplement 1, pp. S363. Abstract Number: 615.
- <sup>14</sup> 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, USA. May 19.
- <sup>15</sup> Dröge et al., *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015, vol. 53, No. 12. Abstract Number: A3-27. Meeting Info: 32. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber. Dusseldorf, Germany. 22 Jan 2016-23 Jan 2016
- <sup>16</sup> Mizuochi et al., *Clin Chim Acta*. 2012, vol. 413(15-16), p. 1301-1304.
- <sup>17</sup> 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 Feb 2009-16 Feb 2009
- <sup>18</sup> McKay et al., *Version 2. F1000Res*. 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- <sup>19</sup> Hasegawa et al., *Orphanet J Rare Dis*. 2014, vol. 9:89.

[0135]

- <sup>20</sup> Stone et al., *J Biol Chem.* 2012, vol. 287(49), p. 41139-51.
- <sup>21</sup> Kang et al., *J Pathol Transl Med.* 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- <sup>22</sup> Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- <sup>23</sup> Uegaki et al., *Intern Med.* 2008, vol. 47(7), p. 599-602.
- <sup>24</sup> Goldschmidt et al., *Hepato Res.* 2016, vol. 46(4), p. 306-311.
- <sup>25</sup> Liu et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 50(2), p. 179-183.
- <sup>26</sup> Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- <sup>27</sup> Bounford. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- <sup>28</sup> Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- <sup>29</sup> 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, Japan. 20 Feb 2016-24 Feb 2016
- <sup>30</sup> Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- <sup>31</sup> Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- <sup>32</sup> Squires et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017, vol. 64(3), p. 425-430.
- <sup>33</sup> Hayshi et al., *EBioMedicine.* 2018, vol. 27, p. 187-199.
- <sup>34</sup> Nagasaka et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 45(1), p. 96-105.
- <sup>35</sup> Wang et al., *PLoS One.* 2016; vol. 11(4): e0153114.
- <sup>36</sup> Narchi et al., *Saudi J Gastroenterol.* 2017, vol. 23(5), p. 303-305.
- <sup>37</sup> Alashkar et al., *Blood* 2015, vol. 126, No. 23. Meeting Info.: 57th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology. Orlando, FL, USA. December 05 -08, 2015. Amer Soc Hematol.
- <sup>38</sup> 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 Jul 2013-16 Jul 2013.
- <sup>39</sup> Pauli-Magnus et al., *J Hepatol.* 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- <sup>40</sup> Jericho et al., *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015, vol. 60(3), p. 368-374.
- <sup>41</sup> van der Woerd et al., *PLoS One.* 2013, vol. 8(11): e80553.
- <sup>42</sup> Copeland et al., *J Gastroenterol Hepatol.* 2013, vol. 28(3), p. 560-564.
- <sup>43</sup> Dröge et al., *J Hepatol.* 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- <sup>44</sup> Chen et al., *Journal of Pediatrics* 2002, vol. 140(1), p. 119-124.
- <sup>45</sup> Jirsa et al., *Hepato Res.* 2004, vol. 30(1), p. 1-3.
- <sup>46</sup> van der Woerd et al., *Hepatology* 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

[0136]

[0137]

일부 실시 양태에서, ATP8B1에서 돌연변이는 L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, 및 G1040R로부터 선택된다.

[0138] [표 3]

예시적인 ABCB11 돌연변이

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

[0139]

아미노산 위치 107 (예를 들어, C107R) <sup>36</sup>
아미노산 위치 112 (예를 들어, I112T) <sup>9</sup>
아미노산 위치 114 (예를 들어, W114R) <sup>2,9</sup>
아미노산 위치 123 (예를 들어 M123T) <sup>67</sup>
아미노산 위치 127 (예를 들어, T127Hfs*6) <sup>5</sup>
아미노산 위치 129 (예를 들어, C129Y) <sup>25</sup>
아미노산 위치 130 (예를 들어, G130G) <sup>77</sup>
아미노산 위치 134 (예를 들어, I134I) <sup>28</sup>
아미노산 위치 135 (예를 들어, E135K <sup>7,13</sup> , E135L <sup>17</sup> )
아미노산 위치 137 (예를 들어, E137K) <sup>7</sup>
아미노산 위치 157 (예를 들어, Y157C) <sup>5</sup>
아미노산 위치 161 (예를 들어, C161X) <sup>39</sup>
아미노산 위치 164 (예를 들어, V164Gfs*7 <sup>30</sup> , V164I <sup>85</sup> )
아미노산 위치 167 (예를 들어, A167S <sup>4</sup> , A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> )
아미노산 위치 181 (예를 들어, R181I) <sup>35</sup>
아미노산 위치 182 (예를 들어, I182K) <sup>9</sup>
아미노산 위치 183 (예를 들어, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )
아미노산 위치 185 (예를 들어, M185I) <sup>73</sup>
아미노산 위치 186 (예를 들어, E186G) <sup>2,7,22</sup>
아미노산 위치 188 (예를 들어, G188W) <sup>73</sup>
아미노산 위치 194 (예를 들어, S194P) <sup>7</sup>
아미노산 위치 198 (예를 들어, L198P) <sup>7</sup>
아미노산 위치 199 (예를 들어, N199Ifs*15X) <sup>88</sup>
아미노산 위치 206 (예를 들어, I206V) <sup>28</sup>
아미노산 위치 212 (예를 들어, A212T) <sup>73</sup>
아미노산 위치 217 (예를 들어, M217R) <sup>88</sup>
아미노산 위치 225 (예를 들어, T225P) <sup>57</sup>
아미노산 위치 226 (예를 들어, S226L) <sup>9</sup>
아미노산 위치 232 (예를 들어, L232Cfs*9) <sup>9</sup>
아미노산 위치 233 (예를 들어, L233S) <sup>86</sup>
아미노산 위치 238 (예를 들어, G238V) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 242 (예를 들어, T242I) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 245 (예를 들어, I245Tfs*26) <sup>57</sup>

[0140]

아미노산 위치 256 (예를 들어, A256G) <sup>9</sup>
아미노산 위치 260 (예를 들어, G260D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 269 (예를 들어, Y269Y) <sup>27</sup>
아미노산 위치 277 (예를 들어, A277E) <sup>77</sup>
아미노산 위치 283 (예를 들어, E283D) <sup>73</sup>
아미노산 위치 212 및 283 (예를 들어, A212T+E283D) <sup>73</sup>
아미노산 위치 284 (예를 들어, V284L <sup>7,39</sup> , V284A <sup>7</sup> , V284D <sup>23</sup> )
아미노산 위치 297 (예를 들어, E297G <sup>1,2,5,7</sup> , E297K <sup>7</sup> )
아미노산 위치 299 (예를 들어, R299K) <sup>28</sup>
아미노산 위치 303 (예를 들어, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> R303fsX321 <sup>83</sup> )
아미노산 위치 304 (예를 들어, Y304X) <sup>26</sup>
아미노산 위치 312 (예를 들어, Q312H) <sup>7</sup>
아미노산 위치 313 (예를 들어, R313S) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 314 (예를 들어, W314X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 318 (예를 들어, K318Rfs*26) <sup>29</sup>
아미노산 위치 319 (예를 들어, G319G) <sup>7</sup>
아미노산 위치 327 (예를 들어, G327E) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 330 (예를 들어, W330X) <sup>24</sup>
아미노산 위치 336 (예를 들어, C336S) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 337 (예를 들어, Y337H) <sup>21,27</sup>
아미노산 위치 342 (예를 들어, W342G) <sup>50</sup>
아미노산 위치 354 (예를 들어, R354X) <sup>9</sup>
아미노산 위치 361 (예를 들어, Q361X <sup>57</sup> , Q361R <sup>74</sup> )
아미노산 위치 366 (예를 들어, V366V <sup>28</sup> , V366D <sup>57</sup> )
아미노산 위치 368 (예를 들어, V368Rfs*27) <sup>5</sup>
아미노산 위치 374 (예를 들어, G374S) <sup>3</sup>
아미노산 위치 380 (예를 들어, L380Wfs*18) <sup>5</sup>
아미노산 위치 382 (예를 들어, A382G) <sup>88</sup>
Δ 아미노산 위치 382-388 <sup>5</sup>
Δ 아미노산 위치 383-389 <sup>57</sup>
아미노산 위치 387 (예를 들어, R387H) <sup>9</sup>
아미노산 위치 390 (예를 들어, A390P) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 395 (예를 들어, E395E) <sup>28</sup>

[0141]

아미노산 위치 404 (예를 들어, D404G) <sup>9</sup>
아미노산 위치 410 (예를 들어, G410D) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 413 (예를 들어, L413W) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 415 (예를 들어, R415X) <sup>42</sup>
아미노산 위치 416 (예를 들어, I416I) <sup>27</sup>
아미노산 위치 420 (예를 들어, I420T) <sup>9</sup>
아미노산 위치 423 (예를 들어, H423R) <sup>13</sup>
아미노산 위치 432 (예를 들어, R432T) <sup>1,2,7</sup>
아미노산 위치 436 (예를 들어, K436N) <sup>40</sup>
아미노산 위치 440 (예를 들어, D440E) <sup>88</sup>
아미노산 위치 444 (예를 들어, V444A) <sup>2</sup>
아미노산 위치 454 (예를 들어, V454X) <sup>49</sup>
아미노산 위치 455 (예를 들어, G455E) <sup>9</sup>
아미노산 위치 457 (예를 들어, S457Vfs*23) <sup>88</sup>
아미노산 위치 461 (예를 들어, K461E) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 462 (예를 들어, S462R) <sup>88</sup>
아미노산 위치 463 (예를 들어, T463I) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 466 (예를 들어, Q466K) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 470 (예를 들어, R470Q <sup>5,7</sup> , R470X <sup>9</sup> )
아미노산 위치 471 (예를 들어, Y472X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 472 (예를 들어, Y472C <sup>5,27</sup> , Y472X <sup>14</sup> )
아미노산 위치 473 (예를 들어, D473Q <sup>35</sup> , D473V <sup>88</sup> )
아미노산 위치 475 (예를 들어, C475X) <sup>29</sup>
아미노산 위치 481 (예를 들어, V481E) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 482 (예를 들어, D482G) <sup>2,5,7</sup>
아미노산 위치 484 (예를 들어, H484Rfs*5) <sup>9</sup>
아미노산 위치 487 (예를 들어, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>5</sup> )
아미노산 위치 490 (예를 들어, N490D) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 493 (예를 들어, W493X) <sup>8</sup>
아미노산 위치 496 (예를 들어, D496V) <sup>88</sup>
아미노산 위치 498 (예를 들어, I498T) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 499 (예를 들어, G499E) <sup>73</sup>
아미노산 위치 501 (예를 들어, V501G) <sup>68</sup>

[0142]

아미노산 위치 504 (예를 들어, E504K) <sup>79</sup>
아미노산 위치 510 (예를 들어, T510T) <sup>7</sup>
아미노산 위치 512 (예를 들어, I512T) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 515 (예를 들어, N515T <sup>5,7</sup> , N515D <sup>64</sup> )
아미노산 위치 516 (예를 들어, I516M) <sup>17</sup>
아미노산 위치 517 (예를 들어, R517H) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 520 (예를 들어, R520X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 523 (예를 들어, A523G) <sup>13</sup>
아미노산 위치 528 (예를 들어, I528Sfs*21 <sup>5</sup> , I528X <sup>9</sup> , I528T <sup>73</sup> )
아미노산 위치 535 (예를 들어, A535A <sup>7</sup> , A535X <sup>89</sup> )
아미노산 위치 540 (예를 들어, F540L) <sup>46</sup>
아미노산 위치 541 (예를 들어, I541L <sup>5,7</sup> , I541T <sup>5,17</sup> )
아미노산 위치 546 (예를 들어, Q546K <sup>39</sup> , Q546H <sup>73</sup> )
아미노산 위치 548 (예를 들어, F548Y) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 549 (예를 들어, D549V) <sup>9</sup>
아미노산 위치 554 (예를 들어, E554K) <sup>21</sup>
아미노산 위치 556 (예를 들어, G556R) <sup>67</sup>
아미노산 위치 558 (예를 들어, Q558H) <sup>23</sup>
아미노산 위치 559 (예를 들어, M559T) <sup>57</sup>
아미노산 위치 562 (예를 들어, G562D <sup>5,7</sup> , G562S <sup>73</sup> )
아미노산 위치 570 (예를 들어, A570T <sup>2,5,7</sup> , A570V <sup>26</sup> )
아미노산 위치 575 (예를 들어, R575X <sup>2,5</sup> , R575Q <sup>21</sup> )
아미노산 위치 580 (예를 들어, L580P) <sup>57</sup>
아미노산 위치 586 (예를 들어, T586I) <sup>7</sup>
아미노산 위치 587 (예를 들어, S587X) <sup>73</sup>
아미노산 위치 588 (예를 들어, A588V <sup>5,7</sup> , A588P <sup>73</sup> )
아미노산 위치 591 (예를 들어, N591S) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 593 (예를 들어, S593R) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 597 (예를 들어, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )
아미노산 위치 603 (예를 들어, K603K) <sup>55</sup>
아미노산 위치 609 (예를 들어, H609Hfs*46) <sup>26</sup>
아미노산 위치 610 (예를 들어, I610Gfs*45 <sup>9</sup> , I610T <sup>57</sup> ) <sup>9</sup>
아미노산 위치 615 (예를 들어, H615R) <sup>26</sup>

[0143]

아미노산 위치 616 (예를 들어, R616G <sup>28</sup> , R616H <sup>73</sup> )
아미노산 위치 619 (예를 들어, T619A) <sup>28</sup>
아미노산 위치 623 (예를 들어, A623A) <sup>28</sup>
아미노산 위치 625 (예를 들어, T625Nfs*5) <sup>26</sup>
아미노산 위치 627 (예를 들어, I627T) <sup>7</sup>
아미노산 위치 628 (예를 들어, G628Wfs*3) <sup>70</sup>
아미노산 위치 636 (예를 들어, E636G) <sup>2</sup>
아미노산 위치 648 (예를 들어, G648Vfs*6 <sup>5</sup> , G648V <sup>50</sup> )
아미노산 위치 655 (예를 들어, T655I) <sup>7</sup>
아미노산 위치 669 (예를 들어, I669V) <sup>26</sup>
아미노산 위치 676 (예를 들어, D676Y) <sup>11</sup>
아미노산 위치 677 (예를 들어, M677V) <sup>7,13</sup>
아미노산 위치 679 (예를 들어, A679V) <sup>58</sup>
아미노산 위치 685 (예를 들어, G685W) <sup>60</sup>
아미노산 위치 696 (예를 들어, R696W <sup>27</sup> , R696Q <sup>58</sup> )
아미노산 위치 698 (예를 들어, R698H <sup>7,9</sup> , R698K <sup>61</sup> , R698C <sup>88</sup> )
아미노산 위치 699 (예를 들어, S699P) <sup>9</sup>
아미노산 위치 701 (예를 들어, S701P) <sup>58</sup>
아미노산 위치 702 (예를 들어, Q702X) <sup>89</sup>
아미노산 위치 709 (예를 들어, E709K) <sup>7</sup>
아미노산 위치 710 (예를 들어, P710P) <sup>7</sup>
아미노산 위치 712 (예를 들어, L712L) <sup>28</sup>
아미노산 위치 721 (예를 들어, Y721C) <sup>88</sup>
아미노산 위치 729 (예를 들어, D724N) <sup>39</sup>
아미노산 위치 731 (예를 들어, P731S) <sup>23</sup>
아미노산 위치 740 (예를 들어, P740Qfs*6) <sup>73</sup>
아미노산 위치 758 (예를 들어, G758R) <sup>5</sup>
아미노산 위치 766 (예를 들어, G766R) <sup>5,24</sup>
아미노산 위치 772 (예를 들어, Y772X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 804 (예를 들어, A804A) <sup>7</sup>
아미노산 위치 806 (예를 들어, G806D <sup>44</sup> , G806G <sup>55</sup> )
아미노산 위치 809 (예를 들어, S809F) <sup>81</sup>
아미노산 위치 817 (예를 들어, G817G) <sup>88</sup>

[0144]

아미노산 위치 818 (예를 들어, Y818F) <sup>7</sup>
아미노산 위치 824 (예를 들어, G824E) <sup>42</sup>
아미노산 위치 825 (예를 들어, G825G) <sup>73</sup>
아미노산 위치 830 (예를 들어, R830Gfs*28) <sup>73</sup>
아미노산 위치 832 (예를 들어, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> )
아미노산 위치 842 (예를 들어, D842G) <sup>2</sup>
아미노산 위치 848 (예를 들어, D848N) <sup>73</sup>
아미노산 위치 855 (예를 들어, G855R) <sup>11</sup>
아미노산 위치 859 (예를 들어, T859R) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 865 (예를 들어, A865V) <sup>27</sup>
아미노산 위치 866 (예를 들어, S866A) <sup>57</sup>
아미노산 위치 868 (예를 들어, V868D) <sup>73</sup>
아미노산 위치 869 (예를 들어, Q869P) <sup>73</sup>
아미노산 위치 875 (예를 들어, Q875X) <sup>73</sup>
아미노산 위치 877 (예를 들어, G877R) <sup>56</sup>
아미노산 위치 879 (예를 들어, I879R) <sup>88</sup>
아미노산 위치 893 (예를 들어, A893V) <sup>57</sup>
아미노산 위치 901 (예를 들어, S901R <sup>17</sup> , S901I <sup>73</sup> )
아미노산 위치 903 (예를 들어, V903G) <sup>57</sup>
Δ 아미노산 위치 919 <sup>12</sup>
아미노산 위치 923 (예를 들어, T923P) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 926 (예를 들어, A926P) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 928 (예를 들어, R928X <sup>15</sup> , R928Q <sup>40</sup> )
아미노산 위치 930 (예를 들어, K930X <sup>5</sup> , K930Efs*79 <sup>5,10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> )
아미노산 위치 931 (예를 들어, Q931P) <sup>27</sup>
아미노산 위치 945 (예를 들어, S945N) <sup>57</sup>
아미노산 위치 948 (예를 들어, R948C) <sup>5,7,26</sup>
아미노산 위치 958 (예를 들어, R958Q) <sup>28</sup>
아미노산 위치 969 (예를 들어, K969K) <sup>88</sup>
Δ 아미노산 위치 969-972 <sup>5</sup>
아미노산 위치 973 (예를 들어, T973I) <sup>57</sup>
아미노산 위치 976 (예를 들어, Q976R <sup>58</sup> , Q976X <sup>88</sup> )
아미노산 위치 979 (예를 들어, N979D) <sup>5,7</sup>

[0145]

아미노산 위치 981 (예를 들어, Y981Y) <sup>28</sup>
아미노산 위치 982 (예를 들어, G982R) <sup>2,5,7</sup>
아미노산 위치 444 및 982 (예를 들어, V444A+G982R) <sup>38</sup>
아미노산 위치 995 (예를 들어, A995A) <sup>28</sup>
아미노산 위치 1001 (예를 들어, R1001R) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1003 (예를 들어, G1003R) <sup>24</sup>
아미노산 위치 1004 (예를 들어, G1004D) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 1027 (예를 들어, S1027R) <sup>26</sup>
아미노산 위치 1028 (예를 들어, A1028A <sup>7,10,88</sup> , A1028E <sup>88</sup> )
아미노산 위치 1029 (예를 들어, T1029K) <sup>5</sup>
아미노산 위치 1032 (예를 들어, G1032R) <sup>12</sup>
아미노산 위치 1041 (예를 들어, Y1041X) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1044 (예를 들어, A1044P) <sup>88</sup>
아미노산 위치 1050 (예를 들어, R1050C) <sup>2,7,57</sup>
아미노산 위치 1053 (예를 들어, Q1053X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1055 (예를 들어, L1055P) <sup>36</sup>
아미노산 위치 1057 (예를 들어, R1057X <sup>2</sup> , R1057Q <sup>58</sup> )
아미노산 위치 1058 (예를 들어, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> , Q1058X <sup>73</sup> )
아미노산 위치 1061 (예를 들어, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1083 (예를 들어, C1083Y) <sup>47</sup>
아미노산 위치 1086 (예를 들어, T1086T) <sup>28</sup>
아미노산 위치 1090 (예를 들어, R1090X) <sup>2,5</sup>
아미노산 위치 1099 (예를 들어, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>
아미노산 위치 1100 (예를 들어, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>
아미노산 위치 1110 (예를 들어, A1110E) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 1112 (예를 들어, V1112F) <sup>70</sup>
아미노산 위치 1116 (예를 들어, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> )
아미노산 위치 1120 (예를 들어, S1120N) <sup>88</sup>
아미노산 위치 1128 (예를 들어, R1128H <sup>2,7</sup> , R1128C <sup>5,7,13</sup> )
아미노산 위치 1131 (예를 들어, D1131V) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1144 (예를 들어, S1144R) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1147 (예를 들어, V1147X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 1153 (예를 들어, R1153C <sup>2,5,7</sup> , R1153H <sup>5</sup> )

[0146]

아미노산 위치 1154 (예를 들어, S1154P) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 1162 (예를 들어, E1162X) <sup>39</sup>
Δ 아미노산 위치 1165 <sup>88</sup>
아미노산 위치 1164 (예를 들어, V1164Gfs*7)
아미노산 위치 1173 (예를 들어, N1173D) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1175 (예를 들어, K1175T) <sup>58</sup>
아미노산 위치 1186 (예를 들어, E1186K) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1192 (예를 들어, A1192Efs*50) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1196 (예를 들어, Q1196X) <sup>88</sup>
아미노산 위치 1197 (예를 들어, L1197G) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1198 (예를 들어, H1198R) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1204 (예를 들어, L1204P) <sup>88</sup>
아미노산 위치 1208 (예를 들어 Y1208C) <sup>73</sup>
아미노산 위치 1210 (예를 들어, T1210P <sup>5,7</sup> , T1210F <sup>57</sup> )
아미노산 위치 1211 (예를 들어, N1211D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1212 (예를 들어, V1212F) <sup>36</sup>
아미노산 위치 1215 (예를 들어, Q1215X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 1221 (예를 들어, R1221K) <sup>53</sup>
아미노산 위치 1223 (예를 들어, E1223D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1226 (예를 들어, R1226P) <sup>73</sup>
아미노산 위치 1228 (예를 들어, A1228V) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1231 (예를 들어, R1231W <sup>5,7</sup> , R1231Q <sup>5,7</sup> )
아미노산 위치 1232 (예를 들어, A1232D) <sup>17</sup>
아미노산 위치 1235 (예를 들어, R1235X) <sup>5,12</sup>
아미노산 위치 1242 (예를 들어, L1242I) <sup>5,7</sup>
아미노산 위치 1243 (예를 들어, D1243G) <sup>67</sup>
아미노산 위치 1249 (예를 들어, L1249X) <sup>73</sup>
아미노산 위치 1256 (예를 들어, T1256fs*1296) <sup>83</sup>
아미노산 위치 1268 (예를 들어, R1268Q) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 1276 (예를 들어, R1276H) <sup>30</sup>
아미노산 위치 1283 (예를 들어, A1283A <sup>28</sup> , A1283V <sup>88</sup> )
아미노산 위치 1292 (예를 들어, G1292V) <sup>73</sup>
아미노산 위치 1298 (예를 들어, G1298R) <sup>5</sup>

[0147]

아미노산 위치 1302 (예를 들어, E1302X) <sup>5</sup>
아미노산 위치 1311 (예를 들어, Y1311X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1316 (예를 들어, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>
아미노산 위치 1321 (예를 들어, S1321N) <sup>57</sup>
인트론 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>
IVS4-74A>T <sup>89</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 3' 인트론 5 c.3901G>A <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5; 인트론 7 c.6111G>A <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS7+1G>A <sup>14</sup>
IVS7+5G>A <sup>40</sup>
IVS8+1G>C <sup>76</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 9 c.9081delG <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 9 c.9081G>T <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 9 c.9081G>A <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS9+1G>T <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 3' 인트론 13 c.143513_1435-8del <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS13del-13^-8 <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 3' 인트론 16 c.20128T>G <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS16-8T>G <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 18 c.21781G>T <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 18 c.21781G>A <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 18 c.21781G>C <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 3' 인트론 18 c.21792A>G <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS18+1G>A <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 19 c.2343+1G>T <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 19 c.2343+2T>C <sup>5</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS19+2T>C <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS19+1G>A <sup>22</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 3' 인트론 21 c.26112A>T <sup>5</sup>
IVS22+3A>G <sup>89</sup>
IVS 23-8 G-A <sup>36</sup>
IVS24+5G>A <sup>51</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 5' 인트론 24 c.32131delG <sup>5</sup>

[0148]

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

[0149]

c.909-15A>G <sup>66</sup>
957A>G <sup>54</sup>
c.1084-2A>G <sup>57</sup>
1145 1bp 결실 <sup>90</sup>
1281C>T <sup>54,57</sup>
c.1309-165C > T <sup>19</sup>
c.1434 + 174G > A <sup>19</sup>
c.1434 + 70C > T <sup>19</sup>
c.1530C>A <sup>57</sup>
c.1587-1589delCTT <sup>31</sup>
c.1621A>C <sup>33,59</sup>
c.1638+32T>C <sup>66</sup>
c.1638+80C>T <sup>66</sup>
1671C>T <sup>54</sup>
1791G>T <sup>54</sup>
1939delA <sup>14</sup>
c.2075+3A>G <sup>53</sup>
c.2081T>A <sup>31</sup>
c.2093G>A <sup>65</sup>
2098delA <sup>16</sup>
c.2138-8T>G <sup>67</sup>
2142A>G <sup>54</sup>
c.2178+1G>T <sup>36,39</sup>
c.2179-17C>A <sup>66</sup>
c.2344-157T>G <sup>66</sup>
c.2344-17T>C <sup>66</sup>
c.2417G>A <sup>78</sup>
c.2541delG <sup>87</sup>
c.2620C>T <sup>32,33</sup>
c.2815-8A>G <sup>55</sup>
c.3003A>G <sup>37</sup>
c.3084A>G <sup>48,54</sup>
c.3213 +4 A>G <sup>9,37</sup>

[0150]

c.3213 +5 G>A <sup>9</sup>
c.3268C>T <sup>75</sup>
3285A>G <sup>54</sup>
c.3382C>T <sup>75</sup>
3435A>G <sup>54</sup>
c.3491delT <sup>72</sup>
c.3589C>T <sup>57</sup>
c.3765(+1 +5)del5 <sup>42</sup>
c.3766-34A>G <sup>66</sup>
c.3767-3768insC <sup>6</sup>
c.3770delA <sup>67</sup>
c.3826C>T <sup>72</sup>
c.3846C>T <sup>57</sup>
c.3929delG <sup>67</sup>
c.*236A>G <sup>66</sup>
1145delC <sup>8</sup>
Ex13_Ex17del <sup>82</sup>

[0151]

[0152]

[표 4]

**PFIC-2 와 관련된 선택된 ABCB11 돌연변이**

아미노산 위치 1 (예를 들어, M1V) <sup>9</sup>
아미노산 위치 4 (예를 들어, S4X) <sup>64</sup>
아미노산 위치 19 (예를 들어, G19R) <sup>56</sup>
아미노산 위치 25 (예를 들어, S25X) <sup>14</sup>
아미노산 위치 26 (예를 들어, Y26Ifs*7) <sup>38</sup>
아미노산 위치 50 (예를 들어, L50S) <sup>7,57</sup>
아미노산 위치 52 (예를 들어, R52W) <sup>26</sup>
아미노산 위치 58 (예를 들어, D58N) <sup>62</sup>
아미노산 위치 62 (예를 들어, M62K) <sup>9</sup>
아미노산 위치 66 (예를 들어, S66N) <sup>17</sup>
아미노산 위치 68 (예를 들어, C68Y) <sup>41</sup>
아미노산 위치 93 (예를 들어, Y93S) <sup>13</sup>
아미노산 위치 101 (예를 들어, Q101Dfs*8) <sup>9</sup>
아미노산 위치 107 (예를 들어, C107R) <sup>36</sup>

[0153]

아미노산 위치 112 (예를 들어, I112T) <sup>9</sup>
아미노산 위치 114 (예를 들어, W114R) <sup>2,9</sup>
아미노산 위치 129 (예를 들어, C129Y) <sup>25</sup>
아미노산 위치 135 (예를 들어, E135K <sup>13</sup> , E135L <sup>17</sup> )
아미노산 위치 167 (예를 들어, A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> )
아미노산 위치 182 (예를 들어, I182K) <sup>9</sup>
아미노산 위치 183 (예를 들어, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )
아미노산 위치 225 (예를 들어, T225P) <sup>57</sup>
아미노산 위치 226 (예를 들어, S226L) <sup>9</sup>
아미노산 위치 232 (예를 들어, L232Cfs*9) <sup>9</sup>
아미노산 위치 233 (예를 들어, L233S) <sup>86</sup>
아미노산 위치 238 (예를 들어, G238V) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 242 (예를 들어, T242I) <sup>7</sup>
아미노산 위치 245 (예를 들어, I245Tfs*26) <sup>57</sup>
아미노산 위치 256 (예를 들어, A256G) <sup>9</sup>
아미노산 위치 260 (예를 들어, G260D) <sup>57</sup>
아미노산 위치 284 (예를 들어, V284L) <sup>7</sup>
아미노산 위치 297 (예를 들어, E297G) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 303 (예를 들어, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> , R303fsX321 <sup>83</sup> )
아미노산 위치 304 (예를 들어, Y304X) <sup>26</sup>
아미노산 위치 312 (예를 들어, Q312H) <sup>7</sup>
아미노산 위치 313 (예를 들어, R313S) <sup>7</sup>
아미노산 위치 314 (예를 들어, W314X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 318 (예를 들어, K318Rfs*26) <sup>29</sup>
아미노산 위치 327 (예를 들어, G327E) <sup>7</sup>
아미노산 위치 330 (예를 들어, V330X) <sup>24</sup>
아미노산 위치 336 (예를 들어, C336S) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 337 (예를 들어, Y337H) <sup>21</sup>
아미노산 위치 342 (예를 들어, W342G) <sup>50</sup>
아미노산 위치 354 (예를 들어, R354X) <sup>9</sup>
아미노산 위치 361 (예를 들어, Q361X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 366 (예를 들어, V366D) <sup>57</sup>
아미노산 위치 386 (예를 들어, G386X) <sup>34</sup>

[0154]

Δ 아미노산 위치 383-389 <sup>57</sup>
아미노산 위치 387 (예를 들어, R387H) <sup>9</sup>
아미노산 위치 390 (예를 들어, A390P) <sup>7</sup>
아미노산 위치 410 (예를 들어, G410D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 413 (예를 들어, L413W) <sup>7</sup>
아미노산 위치 415 (예를 들어, R415X) <sup>42</sup>
아미노산 위치 420 (예를 들어, I420T) <sup>9</sup>
아미노산 위치 454 (예를 들어, V454X) <sup>49</sup>
아미노산 위치 455 (예를 들어, G455E) <sup>9</sup>
아미노산 위치 461 (예를 들어, K461E) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 463 (예를 들어, T463I) <sup>7</sup>
아미노산 위치 466 (예를 들어, Q466K) <sup>7</sup>
아미노산 위치 470 (예를 들어, R470Q <sup>7</sup> , R470X <sup>9</sup> )
아미노산 위치 472 (예를 들어, Y472X <sup>14</sup> , Y472C <sup>27</sup> )
아미노산 위치 475 (예를 들어, C475X) <sup>29</sup>
아미노산 위치 481 (예를 들어, V481E) <sup>7</sup>
아미노산 위치 482 (예를 들어, D482G) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 484 (예를 들어, H484Rfs*5) <sup>9</sup>
아미노산 위치 487 (예를 들어, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>84</sup> )
아미노산 위치 490 (예를 들어, N490D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 493 (예를 들어, W493X) <sup>8</sup>
아미노산 위치 498 (예를 들어, I498T) <sup>7</sup>
아미노산 위치 501 (예를 들어, V501G) <sup>68</sup>
아미노산 위치 512 (예를 들어, I512T) <sup>7</sup>
아미노산 위치 515 (예를 들어, N515T <sup>7</sup> , N515D <sup>64</sup> )
아미노산 위치 516 (예를 들어, I516M) <sup>17</sup>
아미노산 위치 517 (예를 들어, R517H) <sup>7</sup>
아미노산 위치 520 (예를 들어, R520X) <sup>37</sup>
아미노산 위치 523 (예를 들어, A523G) <sup>13</sup>
아미노산 위치 528 (예를 들어, I528X) <sup>9</sup>
아미노산 위치 540 (예를 들어, F540L) <sup>46</sup>
아미노산 위치 541 (예를 들어, I541L <sup>7</sup> , I541T <sup>17</sup> )
아미노산 위치 548 (예를 들어, F548Y) <sup>7</sup>

[0155]

아미노산 위치 549 (예를 들어, D549V) <sup>9</sup>
아미노산 위치 554 (예를 들어, E554K) <sup>21</sup>
아미노산 위치 559 (예를 들어, M559T) <sup>57</sup>
아미노산 위치 562 (예를 들어, G562D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 570 (예를 들어, A570T <sup>7</sup> , A570V <sup>26</sup> )
아미노산 위치 575 (예를 들어, R575X <sup>2</sup> , R575Q <sup>21</sup> )
아미노산 위치 588 (예를 들어, A588V) <sup>7</sup>
아미노산 위치 591 (예를 들어, N591S) <sup>9,17</sup>
아미노산 위치 593 (예를 들어, S593R) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 597 (예를 들어, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )
아미노산 위치 591 및 597 (예를 들어, N591S+V597V) <sup>9</sup>
아미노산 위치 603 (예를 들어, K603K) <sup>55</sup>
아미노산 위치 609 (예를 들어, H609Hfs*46) <sup>26</sup>
아미노산 위치 610 (예를 들어, I610Gfs*45) <sup>9</sup>
아미노산 위치 615 (예를 들어, H615R) <sup>26</sup>
아미노산 위치 625 (예를 들어, T625Nfs*5) <sup>26</sup>
아미노산 위치 627 (예를 들어, I627T) <sup>7</sup>
아미노산 위치 636 (예를 들어, E636G) <sup>2</sup>
아미노산 위치 669 (예를 들어, I669V) <sup>26</sup>
아미노산 위치 698 (예를 들어, R609H) <sup>9</sup>
아미노산 위치 112 및 698 (예를 들어, I112T+R698H) <sup>9</sup>
아미노산 위치 699 (예를 들어, S699P) <sup>9</sup>
아미노산 위치 766 (예를 들어, G766R) <sup>24</sup>
아미노산 위치 806 (예를 들어, G806G) <sup>55</sup>
아미노산 위치 824 (예를 들어, G824E) <sup>42</sup>
아미노산 위치 832 (예를 들어, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> )
아미노산 위치 842 (예를 들어, D842G) <sup>2</sup>
아미노산 위치 859 (예를 들어, T859R) <sup>7</sup>
아미노산 위치 865 (예를 들어, A865V) <sup>45</sup>
아미노산 위치 877 (예를 들어, G877R) <sup>56</sup>
아미노산 위치 893 (예를 들어, A893V) <sup>57</sup>
아미노산 위치 901 (예를 들어, S901R) <sup>17</sup>
아미노산 위치 903 (예를 들어, V903G) <sup>57</sup>

[0156]

Δ 아미노산 위치 919 <sup>12</sup>
아미노산 위치 928 (예를 들어, R928X) <sup>15,21</sup>
아미노산 위치 930 (예를 들어, K930Efs*79 <sup>10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> )
아미노산 위치 948 (예를 들어, R948C) <sup>7,26</sup>
아미노산 위치 979 (예를 들어, N979D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 982 (예를 들어, G982R) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 444 및 982 (예를 들어, V444A+G982R) <sup>38</sup>
아미노산 위치 1001 (예를 들어, R1001R) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1003 (예를 들어, G1003R) <sup>24</sup>
아미노산 위치 1004 (예를 들어, G1004D) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 1027 (예를 들어, S1027R) <sup>26</sup>
아미노산 위치 1028 (예를 들어, A1028A) <sup>10</sup>
아미노산 위치 1032 (예를 들어, G1032R) <sup>12</sup>
아미노산 위치 1041 (예를 들어, Y1041X) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1050 (예를 들어, R1050C) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1053 (예를 들어, Q1053X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1055 (예를 들어, L1055P) <sup>36</sup>
아미노산 위치 1057 (예를 들어, R1057X) <sup>2</sup>
아미노산 위치 1058 (예를 들어, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> )
아미노산 위치 1061 (예를 들어, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>
아미노산 위치 1083 (예를 들어, C1083Y) <sup>47</sup>
아미노산 위치 1090 (예를 들어, R1090X) <sup>2</sup>
아미노산 위치 1099 (예를 들어, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>
아미노산 위치 1100 (예를 들어, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>
아미노산 위치 1110 (예를 들어, A1110E) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1116 (예를 들어, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> )
아미노산 위치 1128 (예를 들어, R1128C) <sup>7,13</sup>
아미노산 위치 1131 (예를 들어, D1131V) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1144 (예를 들어, S1144R) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1153 (예를 들어, R1153C <sup>2,7</sup> , R1153H <sup>7,26</sup> )
아미노산 위치 1154 (예를 들어, S1154P) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1173 (예를 들어, N1173D) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1192 (예를 들어, A1192Efs*50) <sup>9</sup>

[0157]

아미노산 위치 1198 (예를 들어, H1198R) <sup>27</sup>
아미노산 위치 1210 (예를 들어, T1210P <sup>7</sup> , T1210F <sup>57</sup> )
아미노산 위치 1211 (예를 들어, N1211D) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1212 (예를 들어, V1212F) <sup>36</sup>
아미노산 위치 1231 (예를 들어, R1231W <sup>7</sup> , R1223Q <sup>7</sup> )
아미노산 위치 1232 (예를 들어, A1232D) <sup>17</sup>
아미노산 위치 1235 (예를 들어, R1235X) <sup>12</sup>
아미노산 위치 1242 (예를 들어, L1242I) <sup>7</sup>
아미노산 위치 1256 (예를 들어, T1256fs*1296) <sup>83</sup>
아미노산 위치 1268 (예를 들어, R1268Q) <sup>2,7</sup>
아미노산 위치 1302 (예를 들어 E1302X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1311 (예를 들어, Y1311X) <sup>57</sup>
아미노산 위치 1316 (예를 들어, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>
인트론 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS7+1G>A <sup>14</sup>
IVS8+1G>C <sup>76</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS9+1G>T <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS13del-13^8 <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS16-8T>G <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS18+1G>A <sup>14</sup>
스플라이스 위치 돌연변이 IVS19+2T>C <sup>14</sup>
IVS 23-8 G-A <sup>36</sup>
IVS24+5G>A <sup>51</sup>
추정되는 스플라이스 돌연변이 1198-1G>C <sup>17</sup>
추정되는 스플라이스 돌연변이 1810-3C>G <sup>17</sup>
추정되는 스플라이스 돌연변이 2178+1G>A <sup>17</sup>
추정되는 스플라이스 돌연변이 2344-1G>T <sup>17</sup>
추정되는 스플라이스 돌연변이 3213+1_3213+2delinsA <sup>17</sup>
c.-24C>A <sup>78</sup>
c.76 13 G>T <sup>9</sup>
c.77-19T>A <sup>52</sup>
c.90_93delGAAA <sup>18</sup>
c.124G>A <sup>69</sup>

[0158]

c.150 +3 A>C <sup>10</sup>
c.249_250insT <sup>18</sup>
c.611+1G>A <sup>84</sup>
c.611+4A>G <sup>36</sup>
c.612-15_-6del10bp <sup>55</sup>
c.625A>C <sup>31</sup>
c.627+5G>T <sup>31</sup>
c.625A>C/ c.627+5G>T <sup>31</sup>
c.886C>T <sup>31</sup>
c.890A>G <sup>59</sup>
c.908+1G>A <sup>57</sup>
c.908+5G>A <sup>55</sup>
c.908delG <sup>59</sup>
1273 1bp 결실 <sup>91</sup>
c.1084-2A>G <sup>57</sup>
c.1445A>G <sup>59</sup>
c.1587-1589delCTT <sup>31</sup>
c.1621A>C <sup>59</sup>
1939delA <sup>14</sup>
c.2081T>A <sup>31</sup>
2098delA <sup>16</sup>
c.2343+1 G>T <sup>80</sup>
c.2178+1G>T <sup>36</sup>
c.2417G>A <sup>78</sup>
c.2620C>T <sup>32</sup>
c.2815-8A>G <sup>55</sup>
c.3003A>G <sup>37</sup>
c.3213 +4 A>G <sup>9,37</sup>
c.3213 +5 G>A <sup>9</sup>
c.3268C>T <sup>75</sup>
c.3382C>T <sup>75</sup>
c.3765(+1 +5)del5 <sup>42</sup>
c.3767-3768insC <sup>6</sup>

[0159]

1145delC <sup>8</sup>
Ex13_ Ex17del <sup>82</sup>

[0160]

<sup>A</sup> 'X'에 대한 돌연변이는 조기 중지 코돈을 나타낸다

[0161] 표 3 및 4에 대한 참고 문헌

- <sup>1</sup> Noe et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(3), p. 536-543.
- <sup>2</sup> Lam et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2007, vol. 293(5), p. C1709-16.
- <sup>3</sup> Stindt et al., Liver Int. 2013, vol. 33(10), p. 1527-1735.
- <sup>4</sup> Gao et al., Shandong Yiyao 2012, vol. 52(10), p. 14-16.
- <sup>5</sup> Strautnieks et al., Gastroenterology. 2008, vol. 134(4), p. 1203-1214.
- <sup>6</sup> Kagawa et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008, vol. 294(1), p. G58-67
- <sup>7</sup> Byrne et al., Hepatology. 2009, vol. 49(2), p. 553-567.
- <sup>8</sup> Chen et al., J Pediatr. 2008, vol. 153(6), p. 825-832.
- <sup>9</sup> Davit-Spraul et al., Hepatology 2010, vol. 51(5), p. 1645-1655.
- <sup>10</sup> Dröge et al., Sci Rep. 2016, vol. 6: 24827.
- <sup>11</sup> Lang et al., Pharmacogenet Genomics. 2007, vol. 17(1), p. 47-60.
- <sup>12</sup> Ellinger et al., World J Gastroenterol. 2017, vol. 23(29), p. :5295-5303.
- <sup>13</sup> Vitale et al., J Gastroenterol. 2018, vol. 53(8), p. 945-958.
- <sup>14</sup> Knisely et al., Hepatology. 2006, vol. 44(2), p. 478-86.
- <sup>15</sup> Ellis et al., Hepatology. 2018, vol. 67(4), p. 1531-1545.
- <sup>16</sup> Lam et al., J Hepatol. 2006, vol. 44(1), p. 240-242.
- <sup>17</sup> Varma et al., Hepatology 2015, vol. 62(1), p. 198-206.
- <sup>18</sup> Treepongkaruna et al., World J Gastroenterol. 2009, vol. 15(34), p. 4339-4342.
- <sup>19</sup> Zarenezhad et al., Hepatitis Monthly: 2017, vol. 17(2); e43500.
- <sup>20</sup> Hayashi et al., Hepatol Res. 2016, vol. 46(2), p. 192-200.
- <sup>21</sup> Guorui et al., Linchuang Erke Zazhi 2013, vol. 31(10), 905-909.
- <sup>22</sup> van Mil et al., Gastroenterology. 2004, vol. 127(2), p. 379-384.
- <sup>23</sup> Anzivino et al., Dig Liver Dis. 2013, vol. 45(3), p. 226-232.
- <sup>24</sup> Park et al., World J Gastroenterol. 2016, vol. 22(20), p. 4901-4907.
- <sup>25</sup> Imagawa et al., J Hum Genet. 2018, vol. 63(5), p. 569-577.
- <sup>26</sup> Giovannoni et al., PLoS One. 2015, vol. 10(12): e0145021.
- <sup>27</sup> Hu et al., Mol Med Rep. 2014, vol. 10(3), p. 1264-1274.
- <sup>28</sup> Lang et al., Drug Metab Dispos. 2006, vol. 34(9), p. 1582-1599.
- <sup>29</sup> Masahata et al., Transplant Proc. 2016, vol. 48(9), p. 3156-3162.

[0162]

- <sup>30</sup> Holz et al., *HepatoL Commun.* 2018, vol. 2(2), p. 152-154.
- <sup>31</sup> Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Supp. Supplement 1, pp. S180. Abstract Number: OP284.
- <sup>32</sup> Francalanci et al., *Laboratory Investigation* 2011, vol. 91, Supp. SUPPL. 1, pp. 360A. Abstract Number: 1526.
- <sup>33</sup> Francalanci et al., *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 1, pp. S16. Abstract Number: T.N.5.
- <sup>34</sup> Shah et al., *J Pediatr Genet.* 2017, vol. 6(2), p. 126-127.
- <sup>35</sup> Gao et al., *Hepatitis Monthly* 2017, vol. 17(10), e55087/1-e55087/6.
- <sup>36</sup> Evason et al., *Am J Surg Pathol.* 2011, vol. 35(5), p. 687-696.
- <sup>37</sup> Davit-Spraul et al., *Mol Genet Metab.* 2014, vol. 113(3), p. 225-229.
- <sup>38</sup> Maggiore et al., *J Hepatol.* 2010, vol. 53(5), p. 981-6.
- <sup>39</sup> McKay et al., *Version 2. F1000Res.* 2013; 2: 32. DOI: 10.12688/f1000research.2-32.v2
- <sup>40</sup> Liu et al., *Pediatr Int.* 2013, vol. 55(2), p. 138-144.
- <sup>41</sup> Waisbourd-Zinman et al., *Ann Hepatol.* 2017, vol. 16(3), p. 465-468.
- <sup>42</sup> 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, United States. 26 Feb 2016-29 Feb 2016
- <sup>43</sup> Qiu et al., *Hepatology* 2017, vol. 65(5), p. 1655-1669.
- <sup>44</sup> Imagawa et al., *Sci Rep.* 2017, 7:41806.
- <sup>45</sup> Kang et al., *J Pathol Transl Med.* 2019 May 16. doi: 10.4132/jptm.2019.05.03. [Epub ahead of print]
- <sup>46</sup> Takahashi et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007, vol. 19(11), p. 942-6.
- <sup>47</sup> Shimizu et al., *Am J Transplant.* 2011, vol. 11(2), p. 394-398.
- <sup>48</sup> Krawczyk et al., *Ann Hepatol.* 2012, vol. 11(5), p. 710-744.
- <sup>49</sup> Sharma et al., *BMC Gastroenterol.* 2018, vol. 18(1), p. 107.
- <sup>50</sup> 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, NETHERLANDS. April 19 -23, 2017. European Assoc Study Liver.
- <sup>51</sup> Jung et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007, vol. 44(4), p. 453-458.
- <sup>52</sup> Sciveres. *Digestive and Liver Disease* 2010, vol. 42, Supp. SUPPL. 5, pp. S329. Abstract Number: CO18. Meeting Info: 17th National Congress SIGENP. Pescara, Italy. 07 Oct 2010-09 Oct 2010
- <sup>53</sup> Sohn et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019, vol. 22(2), p. 201-206.
- <sup>54</sup> Ho et al., *Pharmacogenet Genomics.* 2010, vol. 20(1), p. 45-57.

- <sup>55</sup> Wang et al., *Hepato Res.* 2018, vol. 48(7), p. 574-584.
- <sup>56</sup> Shaprio et al., *J Hum Genet.* 2010, vol. 55(5), p. 308-313.
- <sup>57</sup> Bounford. University of Birmingham. *Dissertation Abstracts International*, (2016) Vol. 75, No. 1C. Order No.: AAI10588329. ProQuest Dissertations & Theses.
- <sup>58</sup> Stolz et al., *Aliment Pharmacol Ther.* 2019, vol. 49(9), p. 1195-1204.
- <sup>59</sup> Jankowska et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014, vol. 58(1), p. 92-95.
- <sup>60</sup> Kim. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2016, vol. 62, Suppl. 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, Greece. 25 May 2016-28 May 2016.
- <sup>61</sup> 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, USA. October 24-28, 2003. American Association for the Study of Liver Diseases.
- <sup>62</sup> Li et al., *Hepatology International* 2017, vol. 11, No. 1, Suppl. 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 Feb 2017-19 Feb 2017.
- <sup>63</sup> Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Suppl. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, Spain. 30 Jun 2018-05 Jul 2018.
- <sup>64</sup> Lee et al., *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017, vol. 20(2), p. 114-123.
- <sup>65</sup> 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.
- <sup>66</sup> Blackmore et al., *J Clin Exp Hepatol.* 2013, vol. 3(2), p. 159-161.
- <sup>67</sup> Matte et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, vol. 51(4), p. 488-493.
- <sup>68</sup> Lin et al., *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2018, vol. 20(9), p. 758-764.
- <sup>69</sup> Harmanci et al., *Experimental and Clinical Transplantation* 2015, vol. 13, Suppl. SUPPL. 2, pp. 76. Abstract Number: P62. Meeting Info: 1st Congress of the Turkic World Transplantation Society. Astana, Kazakhstan. 20 May 2015-22 May 2015.
- <sup>70</sup> Herbst et al., *Mol Cell Probes.* 2015, vol. 29(5), p. 291-298.
- <sup>71</sup> Moghadamrad et al., *Hepatology.* 2013, vol. 57(6), p. 2539-2541.
- <sup>72</sup> 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 für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Hamburg, Germany. 21 Sep 2016-24 Sep 2016.

- <sup>73</sup> Wang et al., PLoS One. 2016; vol. 11(4): e0153114.
- <sup>74</sup> Hao et al., International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2017, vol. 10(3), p. 3480-3487.
- <sup>75</sup> Arnell et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, vol. 51(4), p. 494-499.
- <sup>76</sup> 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, India. 14 Dec 2017-17 Dec 2017.
- <sup>77</sup> Beauséjour et al., Can J Gastroenterol. 2011, vol. 25(6), p. 311-314.
- <sup>78</sup> 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, Canada. 05 Oct 2016-08 Oct 2016.
- <sup>79</sup> Peng et al., Zhonghua er ke za zhi (Chinese journal of pediatrics) 2018, vol. 56, No. 6, pp. 440-444.
- <sup>80</sup> Tibesar et al., Case Rep Pediatr. 2014, vol. 2014: 185923.
- <sup>81</sup> 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, Switzerland. 09 May 2018-12 May 2018.
- <sup>82</sup> Wong et al., Clin Chem. 2008, vol. 54(7), p. 1141-1148.
- <sup>83</sup> Pauli-Magnus et al., J Hepatol. 2005, vol. 43(2), p. 342-357.
- <sup>84</sup> Jericho et al., Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 60, vol. 3, p. 368-374.
- <sup>85</sup> 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, USA. May 19 -24, 2007. Amer Gastroenterol Assoc; Amer Assoc Study Liver Dis; Amer Soc Gastrointestinal Endoscopy; Soc Surg Alimentary Tract.
- <sup>86</sup> Jaquotot-Haeranz et al., Rev Esp Enferm Dig. 2013, vol. 105(1), p. 52-54.
- <sup>87</sup> 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, USA. October 16 -21, 2015.
- <sup>88</sup> Dröge et al., J Hepatol. 2017, vol. 67(6), p. 1253-1264.
- <sup>89</sup> Liu et al., Liver International 2010, vol. 30(6), p. 809-815.
- <sup>90</sup> Chen et al., Journal of Pediatrics 2002, vol. 140(1), p. 119-124.

<sup>91</sup> 미국 특허 제 9,295,677 호

[0165]

[0166]

일부 실시 양태에서, ABCB11에서 돌연변이는 A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, 및 R1268Q로부터 선택된다.

[0167]

대상체가 PFIC와 관련된 돌연변이(예를 들어, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 또는 Myo5b 돌연변이)를 갖는지의 여부를 결정하기 위해 대상체로부터 수득한 샘플에 대해 분석을 수행하는 단계, 및 PFIC와 관련된 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여(예를 들어, 특이적으로 또는 선택적으로 투여)하는 단계를 포함하는, 대상체에서 PFIC(예를 들어, PFIC-1 및 PFIC-2)를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시 양태에서, 돌연변이는 ATP8B1 또는 ABCB11 돌연변이, 예를 들어, 표 1 내지 4 중 어느 하나에 제공된 돌연변이이다. 일부 실시 양태에서, ATP8B1에서 돌연변이는 L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, 및 G1040R로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, ABCB11에서 돌연변이는 A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, 및 R1268Q로부터 선택된다.

- [0168] 또한, PFIC(예를 들어, PFIC-1 및 PFIC-2)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, (a) 대상체에서 PFIC와 관련된 돌연변이(예를 들어, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 또는 Myo5b 돌연변이)를 검출하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료 유효량의 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시 양태에서, PFIC를 치료하는 방법은 PFIC와 관련된 돌연변이(예를 들어, ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 또는 Myo5b 돌연변이)를 갖는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 돌연변이는 ATP8B1 또는 ABCB11 돌연변이, 예를 들어, 표 1 내지 4 중 어느 하나에 제공된 돌연변이이다. 일부 실시 양태에서, ATP8B1에서 돌연변이는 L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X, 및 G1040R로부터 선택된다. 일부 실시 양태에서, ABCB11에서 돌연변이는 A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C, 및 R1268Q로부터 선택된다.
- [0169] 일부 실시 양태에서, 대상체가 차세대 시퀀싱(NGS)을 포함하는 당 업계에서 인정된 임의의 테스트의 사용을 통해 대상체에서 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 PFIC와 관련된 돌연변이를 갖는 지를 결정한다. 일부 실시 양태에서, 대상체 또는 대상체로부터의 생검 샘플에서 PFIC와 관련된 돌연변이를 확인하기 위한 규제 기관 승인된, 예를 들어 FDA 승인된 테스트 또는 분석을 사용하여 또는 본원에 기재된 임의의 비제한적인 분석을 수행하여 대상체가 PFIC와 관련된 돌연변이를 갖는 지를 결정한다. PFIC를 진단하는 추가 방법은 문헌[Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104]에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0170] 일부 실시 양태에서, PFIC(예를 들어, PFIC-1 또는 PFIC-2)의 치료는 대상체에서 혈청 담즙산의 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 혈청 담즙산의 수준은 예를 들어, ELISA 효소 분석 또는 전체가 본원에 참고로 포함된 문헌(Danese et al., *PLoS One.* 2017, vol. 12(6): e0179200)에 기재된 바와 같은 총 담즙산의 측정을 위한 분석에 의해 결정된다. 일부 실시 양태에서, 혈청 담즙산의 수준은 예를 들어 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 투여 전 혈청 담즙산 수준의 10% 내지 40%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60%, 40% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 90% 초과하여 감소할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 담도 폐쇄증의 치료는 가려움증의 치료를 포함한다.
- [0171] 따라서, 한 실시 양태에서, 본 발명은 상기 열거된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 1에 관한 것이다.
- [0172] 또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 상기 열거된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조에서의 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 용도에 관한 것이다.
- [0173] 또 다른 실시 양태에서, 본 발명은 온혈 동물에서 상기 열거된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법으로서, 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 치료적 유효량을 상기 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0174] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 치료적 유효량을 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0175] 약학 조성물은 IBAT 억제제; 장 내분비 펩티드 또는 이의 인핸서; 디펩티딜펩티다제 IV 억제제; 비구아니딘; 인크레틴 모방제; 티아졸리디논; PPAR 아고니스트; HMG Co-A 환원 효소 억제제; 담즙산 결합제; TGR5 수용체 조절제; 프로스톤 부류 화합물의 구성원; 구아닐레이트 시클라제 C 아고니스트; 5-HT4 세로토닌 아고니스트; 또는 이들 활성 물질 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 활성 물질과 같은 적어도 하나의 다른 활성 물질을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 조합의 예는 또한 W02012/064268에 기재되어 있다.
- [0176] 오데빅시바트의 결정 변형물 1은 약 0.01 내지 1.0 mg/kg, 예컨대 약 0.01 내지 0.5 mg/kg, 또는 예컨대 약 0.01 내지 0.2 mg/kg 범위 내의 단위 용량으로 온혈 동물에게 투여될 수 있으며, 이는 치료 유효량을 제공할 수 있다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 약 0.1 내지 20 mg, 예컨대 약 0.1 내지 10 mg, 또는 예컨대 약 0.2 내지 5 mg, 또는 예컨대 약 0.2 내지 1.0 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 1일 용량은 단일 용량으로 투여하거나 1, 2, 3회 이상의 단위 용량으로 나눌 수 있다. 경구 투여된 오데빅시바트의 1일 용량은 바람직하게는 약 0.1 내지 50 mg 이내, 더 바람직하게는 약 0.1 내지 20 mg 이내, 예컨대 약 0.2 내지 10 mg 이내, 또는 예컨대 약 0.2 내지 5.0 mg 이내이다.
- [0177] 오데빅시바트의 약학 제제는 치료 유효량의 오데빅시바트의 결정 변형물 1, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 부형제는 예를 들어 충전제, 결합제, 붕해제, 활택제 및 윤활제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 약학 조성물은 통상적인 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제조될 수 있다.

- [0178] 일부 실시 양태에서, 약학 제제는 저용량의 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 함유하는 다중 미립자 제제이다. 이러한 제제는 체중 기반 투약을 가능하게 하고 특히 소아 환자에게 투여하기에 적합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 약학 제제는 소아 제제이다.
- [0179] 일부 실시 양태에서, 입자는 음식에 뿌려지고 쉽게 삼켜질 수 있을 만큼 충분히 작다. 일부 실시 양태에서, 입자는 모래기(grittiness)의 인지를 일으키지 않고 삼켜질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 입자는 환자에게 입자를 씹고 싶은 충동을 주지 않는다.
- [0180] 일부 실시 양태에서, 각 입자는 코어 및 코어를 둘러싸는 코팅층을 포함한다. 각 입자의 코어는 펠릿, 과립, 미니 정제, 비드, 마이크로 입자 또는 마이크로 스피어일 수 있다. 활성 약학 성분은 코어 또는 코팅층에 있을 수 있다. 일부 실시 양태에서, 각 입자의 코팅층은 활성 약학 성분을 포함하는 반면, 각 입자의 코어는 활성 약학 성분을 포함하지 않는다.
- [0181] 코어는 경구로 분산될 수 있고 설탕(예를 들어, 수크로오스) 또는 가용성 중합체(예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스)와 같은 가용성 성분을 포함할 수 있거나, 비경구로 분산될 수 있고 불용성 중합체(예를 들어, 미세 결정 셀룰로오스)와 같은 불용성 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 코어는 미세 결정 셀룰로오스 구체이다.
- [0182] 코팅층은 셀룰로오스계 중합체, 다당류계 중합체, N-비닐피롤리돈계 중합체, 아크릴레이트, 아크릴아미드, 또는 이들의 공중합체와 같은 필름 형성 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 필름 형성 중합체의 예에는 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 메타크릴산 공중합체, 전분, 히드록시프로필 전분, 키토산, 셀락, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 저치환 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC; 또는 히프로멜로오스), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 게다가 이들의 조합물, 예컨대 메틸 셀룰로오스와 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(메톨로오스)의 혼합물이 포함된다. 일부 실시 양태에서, 코팅층은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 전분, 히드록시프로필 전분 및 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC)로 이루어진 군으로부터 선택된 필름 형성 중합체를 포함한다.
- [0183] 코팅층은 가소제(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 또는 트리에틸 시트레이트), 점착 방지제(예를 들어, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트) 또는 착색제(예를 들어, 이산화티탄, 산화철, 리보플라빈 또는 터메릭)와 같은 하나 이상의 추가 성분을 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0184] 치료 또는 예방적 조치에 필요한 투여량은 투여 경로, 질환의 중증도, 환자의 연령 및 체중 및 특정 환자에게 적합한 개별 요법 및 투여량 수준을 결정할 때 주치의가 일반적으로 고려하는 기타 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0185] 정의
- [0186] 용어 "결정 변형물"은 결정질 고체상의 유기 화합물을 지칭한다. 결정 변형물은 용매화물 또는 무용매화물(ansolvate)일 수 있다.
- [0187] 용어 "용매화물"은 결정 구조에 용매(즉, 용매 분자)가 포함된 결정질 고체상의 유기 화합물을 지칭한다. "수화물"은 용매가 물인 용매화물이다.
- [0188] 용어 "세스퀴하이드레이트"는 유기 화합물 1 몰당 결정과 결합된 약 1.5 몰의 물을 함유하는 수화물(즉, 1.5 수화물)을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 세스퀴하이드레이트는 결정에 각 몰의 오데빅시바트와 결합된 약 1.2 내지 약 1.8, 더 바람직하게는 약 1.3 내지 약 1.7, 더 바람직하게는 약 1.4 내지 약 1.6, 더욱더 바람직하게는 약 1.45 내지 약 1.55 몰의 물을 포함한다. 본원에서 계산된 물의 양은 결정 표면에 흡착된 물을 제외한다.
- [0189] 용어 "혼합 용매화물"은 결정 구조에 둘 이상의 상이한 용매 분자가 포함된 결정질 고체상의 유기 화합물을 지칭한다. 2개 이상의 용매 분자 중 하나는 물일 수 있다.
- [0190] 용어 "등구조 용매화물"은 결정질 고체상이 결정질 구조의 왜곡 없이 상이한 용매를 수용할 수 있는, 결정질 고체상의 유기 화합물을 지칭한다.
- [0191] 용어 "슬러리"는 과량의 고체가 첨가되어 고체와 포화 용액의 혼합물을 형성하는 포화 용액을 지칭한다.

- [0192] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공극 부피"는 결정 구조 내 채널, 층 또는 기타 다소 분리된 공극을 의미한다.
- [0193] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같이 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상을 역전, 완화, 그들의 개시의 지연, 또는 그들의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 적용될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 치료는 증상 없이 적용될 수 있다. 예를 들어, 증상이 시작되기 전에 (예를 들어, 증상의 이력 및/또는 유전적 또는 기타 감수성 인자에 비추어) 감수성 대상체에게 치료가 적용될 수 있다. 증상이 해결된 후에도 예를 들어 그의 재발을 예방하거나 지연하기 위해 치료는 계속될 수 있다.
- [0194] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 인간 약학적 용도에 적합하고 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지는 않은 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭한다.
- [0195] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 본원에서 자신의 값 또는 매개 변수 그 자체에 관한 실시 양태를 포함 (및 기재)하는 값 또는 매개 변수에 적용된다. 예를 들어, "약 20"을 언급하는 설명에는 "20"이라는 설명이 포함된다. 숫자 범위에는 범위를 정의하는 숫자가 포함된다. 일반적으로 말하자면, 용어 "약"은 변수의 표시된 값과 표시된 값의 실험 오차 범위(예를 들어, 평균에 대한 95% 신뢰 구간 내) 이내에 또는 표시된 값의 10% 이내에 (어느 것이든 더 큰 값) 있는 변수의 모든 값을 지칭한다.
- [0196] 오데빅시바트의 결정질 샘플의 결정화도는 예를 들어 X선 분말 회절(XRPD) 방법 또는 시차 주사 열량 측정(DSC) 방법, 예컨대 실험 섹션에 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다. 본원에서 결정질 화합물을 언급할 때, 바람직하게는 DSC 방법에 의해 측정된 결정화도는 약 70% 초과, 예컨대 약 80% 초과, 특히 약 90% 초과, 더욱 특별하게 약 95% 초과이다. 일부 실시 양태에서, DSC 방법에 의해 측정된 결정화도는 약 98% 초과이다. 일부 실시 양태에서, DSC 방법에 의해 측정된 결정화도는 약 99% 초과이다. % 결정화도는 결정질인 총 샘플 질량의 중량 백분율을 나타낸다.
- [0197] 바람직하게는 본 발명에 따른 결정 변형물은 화합물의 다른 결정 변형물이 실질적으로 없다. 바람직하게는, 기재된 오데빅시바트의 결정 변형물은 예를 들어, 약 20 중량%, 약 15 중량%, 약 10 중량%, 약 5 중량%, 약 3 중량% 미만, 또는 특히 약 1 중량% 미만의 오데빅시바트의 다른 결정 변형물을 포함한다. 따라서, 바람직하게는 오데빅시바트의 기재된 결정 변형물의 고체상 순도는 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 97% 초과, 또는 특히 약 99% 초과이다.
- [0198] 이제 본 발명은 어떠한 측면에서도 본 발명을 제한하지 않는 하기 실시예에 의해 설명될 것이다. 본원에서 언급된 모든 인용 문헌 및 참고 문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.
- [0199] 약어
- [0200] DMF            디메틸 포름아미드
- [0201] DMSO            디메틸 설펝사이드
- [0202] EtOH            에탄올
- [0203] MeOH            메탄올
- [0204] RH                상대 습도
- [0205] 2-PrOH    2-프로판올
- [0206] 실험 방법
- [0207] X선 분말 회절(XRPD) 분석
- [0208] 분석은 22°C에서 Cu Long Fine Focus X선 튜브와 PIXcel 검출기가 장착된 PANalytical X'Pert Pro 회절계에서 수행하였다. 0.02 rad Soller 슬릿 및 Ni 필터와 함께 자동 분기 및 산란 방지 슬릿을 사용하였다. 건조 샘플을 절단된 실리콘 재료 백그라운드 홀더(ZBH: Zero Background Holder) 위에 문지르고 17분의 분석 시간으로 2 세타에서 2 내지 40 ° 를 분석하였다. 모든 슬러리 샘플을 강화된 다공성 알루미늄 필터 기판에 적하하고 이들이 건조되면서 두 번, 먼저 1분 16초 주사(2 세타에서 2 ~ 30 ° )과 그 후 7분 주사(2 세타에서 2 ~ 30 ° )로 분석하였다. 샘플이 몇 시간 동안 건조되었을 때 최종 17분 주사를 수행하였다.

- [0209] 샘플의 무작위성을 증가시키기 위해 분석 중에 샘플을 회전시켰다. 다음 실험 설정을 사용하였다:
- [0210] 튜브 전압 및 전류: 40 kV, 50 mA
- [0211] 파장 알파1 (CuK α1): 1.5406 Å
- [0212] 파장 알파2 (CuK α2): 1.5444 Å
- [0213] 파장 알파1과 알파2 평균 (CuK α): 1.5418 Å
- [0214] 측정 조건(예컨대, 사용된 장비, 샘플 제조 또는 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오류를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 획득할 수 있다는 것은 당 업계에 공지되어 있다. 특히 XRPD 패턴의 강도는 측정 조건 및 샘플 제조에 따라 변동될 수 있다는 것이 일반적으로 알려져 있다. 예를 들어, XRPD 분야의 숙련자는 피크의 상대적 강도가 테스트 중인 샘플의 방향과 사용된 기기의 유형 및 설정에 따라 달라질 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 또한 샘플이 회절계에 놓여있는 정확한 높이와 회절계의 영점 보정에 의해 반사 위치가 영향을 받을 수 있음을 인식할 것이다. 샘플의 표면 평면도(planarity)는 작은 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 당업자는 본원에 제시된 회절 패턴을 절대적인 것으로 해석해서는 안 되며 본원에 개시된 것과 실질적으로 동일한 분말 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정질 형태가 본 개시 내용의 범위 내에 속한다는 것을 이해할 것이다(추가 정보를 위해, 문헌[R. Jenkins and R.L. Snyder, "Introduction to X-ray powder diffractometry", John Wiley & Sons, 1996] 참조).
- [0215] 열 중량 분석(TGA)
- [0216] 분석은 Julabo FP40 냉각기가 장착된 Mettler TGA/SDTA 851e에서 수행하였다. 1 내지 10 mg의 샘플을 100 μL Al-컵에 칭량하고 분석하는 동안 건조 질소 가스로 플라싱하였다. 두 가지 다른 방법을 사용하였다. "표준 주사"에서 샘플은 10°C/분의 주사 속도로 25 내지 200°C에서 주사하였으며 "주의(careful) 주사"에서는 샘플을 25°C에서 30분 동안 유지시킨 후, 10°C/분의 주사 속도로 25 내지 100°C에서 주사하였다.
- [0217] 동적 중기 흡착(DVS)
- [0218] DVS 측정은 ProUmid(이전 "Projekt Messtechnik": 독일 89079 울름 아우구스트-나겔-스트레세 23 소재)의 SPS11-100n "Sorptions Prüfsystem"으로 수행하였다. 약 20 mg의 샘플을 사용하였다. 시간당 5%의 습도 변화 속도를 사용하였다. 샘플을 미량 저울 위에 있는 알루미늄 또는 백금 홀더에 놓고 0% RH에서 평형화하도록 둔 후 사전 정의된 습도 프로그램을 시작하였다:
- [0219] (1) 0% RH에서 5h
- [0220] (2) 0 → 95% RH (5%/h); 95% RH에서 5h
- [0221] (3) 95 → 0% RH (5%/h); 0% RH에서 5h
- [0222] (4) 0 → 95% RH (5%/h); 95% RH에서 5h
- [0223] (5) 95 → 0% RH (5%/h); 0% RH에서 5h
- [0224] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)
- [0225] 분석은 Agilent 1260 Infinity 탈기 장치가 장착된 Agilent 시리즈 1100에서 수행하였다. 컬럼: Waters XSelect CHS C18(150 x 3 mm, 3.5 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% 포름산, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산; 구배 45%에서 90% B까지; 유속 0.425 mL/분; 획득 시간 35분; 실행 시간 42분; 파장: 283 nm; 컬럼 온도 20°C. Chromeleon 버전 6.8 소프트웨어를 사용하였다.
- [0226] 시차 주사 열량 측정법(DSC)
- [0227] 실험은 TA Instruments Q2000 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 사용된 DCS 도가니는 뚜껑에 핀홀(직경 ≥ 0.2mm)이 있는 TZero 알루미늄 팬이었다. 50 mL/분의 일정한 유속에서 건조 질소 퍼지를 측정 내내 DSC 셀에서 유지시켰다.
- [0228] 실시예
- [0229] **실시예 1**

[0230] **결정 변형물 1의 제조**

[0231] 무수 알코올(100.42 kg) 및 미정제 오데빅시바트(18.16 kg)를 질소 분위기하에서 교반하면서 250 L GLR에 채웠다. 정제수(12.71 kg)를 첨가하고 반응물을 질소 분위기하에  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. 투명한 용액이 형성될 때까지  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 3 내지 60분 동안 계속 교반하였다. 용액을 5.0  $\mu$  SS 카트리지 필터에 이어 0.2  $\mu$  PP 카트리지 필터를 통해 여과한 다음 깨끗한 반응기로 옮겼다. 정제수(63.56 kg)를  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 2 내지 3시간에 걸쳐 천천히 첨가하고 용액에 오데빅시바트의 결정 변형물 1을 주입하였다. 용액을  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 이 시간 동안 용액이 탁해졌다. 침전된 고체를 원심 분리를 통해 여과하고 물질을 30분 동안 회전 건조하였다. 그 후 물질을 Nutsche 필터에서 12시간 동안 진공 건조하였다. 그 다음, 물질을 진공(550 mm Hg)하에  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 10시간 동안 이어서 진공(550 mm Hg) 하에  $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 진공 트레이 건조기에서 건조하였다. 물질을 회백색 결정질 고체로서 단리하였다. 단리된 결정질 물질을 분쇄하여 LDPE 백에 보관하였다.

[0232] 과산화 샘플은 XRPD로 분석하였고 회절도는 [도 2]에 나타낸다. 또 다른 샘플은  $50^\circ\text{C}$ 에서 진공에서 건조한 후 XRPD로 분석하였다. 건조 샘플의 회절도는 [도 1]에 나타낸다.

[0233] 샘플 건조에 대한 회절도는  $2\theta$  범위  $5 - 13^\circ$  및  $18 - 25^\circ$ 에 대해 각각 [도 3 및 4]에 나타낸다(하단에 과산화 샘플 및 상단에 건조 샘플).

[0234] **실시예 2**

[0235] **에탄올 및 물로부터 결정 변형물 2A의 제조**

[0236] 105.9 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기로 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대 및 1.0 mL의 에탄올:물 70:30% v/v 혼합물을 첨가하고 용기를 주름진 캡으로 닫았다. 그 후 생성된 슬러리를  $25^\circ\text{C}$ 에서 1주 동안 교반한 채로 두었다.

[0237] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 6]에 나타낸다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0238] **실시예 3**

[0239] **아세톤 및 물로부터 결정 변형물 2A의 제조**

[0240] 27.0 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기로 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대 및 0.5 mL의 아세톤:물 50:50% v/v 혼합물을 첨가하고 용기를 주름진 캡으로 닫았다. 그 후 생성된 슬러리를  $3^\circ\text{C}$ 에서 2주 동안 교반한 채로 두었다.

[0241] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 7]에 나타낸다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0242] **실시예 4**

[0243] **2-프로판올 및 물로부터 결정 변형물 2A의 제조**

[0244] 27.4 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기로 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대와 0.5 mL의 2-프로판올:물 50:50% v/v 혼합물을 첨가하고 용기를 주름진 캡으로 닫았다. 그 후 생성된 슬러리를  $3^\circ\text{C}$ 에서 2주 동안 교반한 채로 두었다.

[0245] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 8]에 나타낸다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0246] **실시예 5**

[0247] **1,4-디옥산 및 물로부터 결정 변형물 2A의 제조**

[0248] 31.6 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기로 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대 및 0.5 mL의 1,4-디옥산:물 50:50% v/v 혼합물을 첨가하고 용기를 주름진 뚜껑으로 닫았다. 그 후 생성된 슬러리를  $3^\circ\text{C}$ 에서 2주 동안 교반한 채로 두었다.

[0249] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 9]에 나타낸다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

었다.

[0250] 실시예 6

[0251] 메탄올로부터 결정 변형물 2B의 제조

[0252] 103.9 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기로 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대와 0.9 mL의 메탄올을 첨가하고 용기를 주름진 캡으로 단았다. 그 후 생성된 슬러리를 22°C에서 1주 동안 교반한 채로 두었다.

[0253] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 9]에 나타난다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0254] 실시예 7

[0255] 아세트니트릴 및 물로부터 결정 변형물 2B의 제조

[0256] 20.2 mg의 오데빅시바트를 1.5 mL 아세트니트릴에 용해시켰다. 교반된 용액에 반응매(antisolvent)로서 2.5 mL 물을 첨가하였다. 20 내지 30분 내에 슬러리가 침전되었다.

[0257] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 10]에 나타난다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0258] 실시예 8

[0259] DMSO 및 물로부터 결정 변형물 2C의 제조

[0260] 29.8 mg의 오데빅시바트를 1 mL Chromacol 용기에 칭량하였다. 마그네틱 교반 막대 및 0.5 mL의 DMSO:물 50:50% v/v 혼합물을 첨가하고 용기를 주름진 캡으로 단았다. 생성된 슬러리를 3°C에서 2주 동안 교반한 채로 두었다.

[0261] 습윤 샘플은 XRPD로 분석하였으며 회절도는 [도 12]에 나타난다. 샘플을 건조하면, 이는 결정 변형물 1로 변환되었다.

[0262] 실시예 9

[0263] 결정 변형물 1 및 2의 물 및 용매 함량 분석

[0264] 변형물 1의 결정에 대한 Karl-Fischer 분석은 3.4% w/w의 수분 함량을 나타 냈다. 동일한 물질에 대한 열 중량 분석(TGA)은 3.5%의 총 질량 손실을 나타냈다(도 13 참조). 이러한 유사한 결과는 결정 변형물 1이 1.5 수화물에 해당하는 오데빅시바트 1 몰당 1.5 몰의 물을 함유함을 나타낸다.

[0265] 결정 변형물 2의 물 및 용매 함량은 3일 동안 평형하도록 둔 에탄올:물 (60:40% v/v) 중 오데빅시바트의 슬러리로 부터 제조된 샘플을 사용하여 분석하였다. XRPD에 따르면 형태 2가 형성되었다. 슬러리 샘플을 슬러리로 부터 다공성 플레이트로 취한 다음 에탄올:물(60:40% v/v)이 있는 데시케이터에 보관하고 적어도 하룻밤 동안 평형화 하였다. 플레이트를 꺼내어 일정 시간(5 내지 30분) 동안 공기 중에서 건조한 다음, XRPD(1분 16초)에서 고속 주사로 분석하여 결정 형태를 확인하였다. 일부 샘플은 결정 변형물 2를 포함하였고 여전히 매우 습한 반면, 결정 변형물 1은 이미 더 건조된 샘플에서 나타나기 시작하였다. 결정 변형물 2의 건조 샘플에 대한 Karl-Fischer 분석은 수분 함량이 4% w/w보다 약간 더 많음을 나타냈다. 결정 변형물 2의 매우 습한 샘플에 대한 열 중량 분석은 이 샘플이 처음에 많은 질량을 소실하였음을 보였다. 그 후 건조 속도의 변화가 관찰되었으며, 이는 아마도 변형물 2로부터 변형 1로의 변형이 시작됨을 나타낸다. 여러 실험을 수행한 후, 변형물 2의 변형물 1로의 변형에 대해 약 12% w/w의 질량 손실을 결정할 수 있었다. 건조 변형물 1이 세스퀴하이드레이트이기 때문에(도 13 참조), 결정 변형물 2의 결정 변형물 1로의 변형에 대해 약 12%(w/w)의 총 질량 손실은 2몰의 에탄올과 0.5몰의 물의 손실에 해당한다.

[0266] 또 다른 실험에서, 결정 변형물 1의 샘플을 데시케이터에 보관하고 실온에서 에탄올과 물의 60:40(% v/v) 혼합 물의 증기 상에 4일 동안 노출하였다. 샘플의 열 중량 분석은 약 18.7%의 질량 손실을 보였다(도 14 참조). 질량 손실은 실험 초기에 쉽게 시작된다. 1H-NMR에 의한 샘플의 추가 조사는 에탄올 함량이 약 2.7 당량에 해당하고 수분 함량이 약 1.9 당량에 해당함을 시사하였다.

[0267] 실시예 10

[0268] 결정 변형물 1의 동적 증기 흡착 분석

[0269] 결정 변형물 1의 수분 흡수는 동적 증기 흡착(DVS)을 사용하여 측정하였다. 측정은 물 함량이 [도 15]에 나타난 바와 같이 95% RH에서 약 5.0%(w/w)의 최대 흡수로 환경 습도에 가역적으로 의존함을 입증한다.

[0270] 0% RH에서 샘플을 건조하고 상대 습도를 증가시킨 후 대부분의 물은 약 25% RH까지 다시 회수되었다. 이는 약 3.5%(w/w)의 수분 함량에 해당한다. 습도가 95% RH까지 증가할 때 추가로 1.5%(w/w)의 물이 흡수되었다. 흡착/탈착 공정은 최소한의 히스테리시스를 보여준다. XRPD 분석은 수화물 구조가 20% RH에서 거의 완전히 복원되고 30% RH에서 완전히 복원됨을 보여주었다. 따라서 결정 변형물 1은 세스퀴하이드레이트에 해당하는 약 3.5%(w/w)의 물을 필요로 하는 것으로 보인다. 더 높은 상대 습도에서 추가로 물을 흡수해도 구조가 더 이상 변화하지 않는다. 따라서 결정 변형물 1은 30 내지 95% RH 범위의 상승된 상대 습도에서 추가로 1.5%(w/w)의 물을 흡수할 수 있는 약간 흡습성의 세스퀴하이드레이트일 가능성이 높다.

[0271] **실시예 11**

[0272] **안정성 테스트**

[0273] 비결정질 오데빅시바트의 샘플(순도 ~91%) 및 오데빅시바트의 결정 변형물 1의 샘플(순도 > 99%; 결정화도 100%)을 80°C의 대기하에서 밀폐된 용기에 보관하였다. 샘플 내 오데빅시바트의 양은 실험 초기에 HPLC에 의해 결정하였고, 1, 2 및 4주 후에 다시 결정하였다. 결과는 아래 표에 나타낸다. 4주 보관 후 비결정질 샘플은 0.3% 분해되는 반면 결정질 샘플의 순도는 변하지 않았다.

시간(주)	오데빅시바트 함량 (%)	
	비결정질 오데빅시바트	결정 변형물 1
0	91.1	99.13
1	90.9	99.15
2	91.04	99.18
4	90.8	99.24

[0274]

[0275] **실시예 12**

[0276] **시차 주사 열량 측정법에 의한 결정질 분율의 결정**

[0277] 이 방법은 부분 결정질 샘플에서 오데빅시바트 약물 성분의 결정질 분율을 정량화한다. 정량화는 부분 결정질 샘플이 오데빅시바트의 결정질 수화물과 비결정질 상태의 이원 혼합물이라는 가정을 기반으로 한다. 결정질 분율은 무수 형태의 용융 엔탈피를 기준으로 정량화한다. 이 무수 형태는 상승된 온도에서 수화물을 건조함으로써 자발적이고 재현성 있게 형성되는 탈수된 수화물이다.

[0278] 오데빅시바트의 결정질 또는 부분 결정질 샘플 5 내지 6 mg을 DSC 도가니에 정확하게 칭량한 다음 적절한 프레스를 사용하여 천공된 뚜껑으로 단았다. DSC 도가니의 총 중량(팬 + 뚜껑 + 샘플)을 기록하고 DSC 테스트 후 도가니의 총 중량을 다시 측정하였다. DSC 테스트 중 무게 손실은 5%를 넘지 않아야 한다.

[0279] DSC 테스트는 세 개의 사이클로 이루어진다.

[0280] 사이클 1: 5°C/분의 주사 속도에서 20°C에서 120°C로 온도 증가;

[0281] 사이클 2: 10°C/분의 주사 속도에서 120°C에서 80°C로 온도 감소; 및

[0282] 사이클 3: 10°C/분의 주사 속도에서 80°C에서 200°C로 온도 증가.

[0283] 첫 번째 주사 사이클은 샘플을 건조하여 수화물 형태를 탈수된 수화물(무수 형태)로 전환한다. 두 번째 주사 사이클에서, 신호 통합을 위한 후속 가열에서 안정적인 기준선을 얻기 위해 샘플을 냉각시킨다. 용융 엔탈피는 무수 형태의 용융을 통해 샘플이 가열되는 세 번째 주사 사이클에서 결정한다.

[0284] 용융으로 인한 흡열 현상은 140 내지 165°C의 온도 범위에서 나타난다. TA Universal Analysis 소프트웨어의 *Sig Tangent* 적분 함수를 사용하여 시그모이드 탄젠트 기준선 위 피크를 적분해야 한다. 적분은 실제 기준선에 따라 130°C 내지 140°C의 온도에서 시작하고 165°C 내지 175°C의 온도에서 끝나야 한다. 비결정질 부분의 유리 전이는 실제 비결정질 분율에 따라 120 내지 130°C의 온도 범위에서 나타날 수 있다(예를 들어, [도 16] 참조). 불규칙한 기준선이 적분을 허용하지 않을 경우, 샘플 건조가 불완전한 지를 평가해야 한다.

[0285] 용융 엔탈피의 평가는 샘플의 건조 중량을 사용하여 수행하며, 이는 테스트 전 도가니의 총 중량(팬 + 뚜껑 + 샘플)에서 DSC 테스트 후 DSC 도가니의 총 중량을 차감하여 얻는다. 초기 중량과 건조 중량의 차이를 초기 중량으로 나눈 DSC 주사 동안의 중량 손실 백분율은 5%를 넘지 않아야 한다. 그렇지 않으면 샘플의 결정질 함량을 계산할 수 없다. 중량%로 표시되는 결정질 분율은 다음 공식에 따라 용융 엔탈피( $\Delta H_{\text{샘플}}$ )로부터 계산해야 한다. 값은 정수로 주어져야 한다.

[0286] 
$$\text{결정질 함량 (\%)} = \frac{\Delta H_{\text{샘플}} + 1.1626}{0.2815}$$

[0287] **실시예 13**

[0288] **결정 변형물 1의 결정화도에 미치는 건조의 영향**

[0289] 이 실험에서, 에탄올/물의 6:4 혼합물에 결정 변형물 1을 슬러링 한 후에 결정 변형물 2를 수득하였다; 수득한 습윤 물질은 그 후 데시케이터에서 에탄올/물(6:4) 증기하에 2개월 동안 보관하였다.

[0290] 그런 다음 결정 변형물 1의 결정화도에 미치는 건조의 영향을 알아보기 위해 상이한 건조 기술을 사용하여 결정 변형물 2의 샘플을 건조하였다. XRPD를 사용하여 건조 샘플을 분석하였으며(샘플은 주변 공기 분위기에서 제조함) 결과는 아래 표에 나타낸다. 결과는 진공 하에서 또는 질소 흐름 하에서 결정 변형물 2를 건조하여 수득한 탈수된 형태의 재수화에 의해 결정 변형물 1을 수득함을 시사한다. 결정 변형물 2를 주변 조건에 보관하면 에탄올-물 교환이 매우 낮은 것으로 보인다.

건조 조건	결과
진공 (<5 mbar), 실온.	결정 변형물 1
질소 흐름, 실온	결정 변형물 1
주위 조건	저조한 결정질 결정 변형물 1

[0291] **실시예 14**

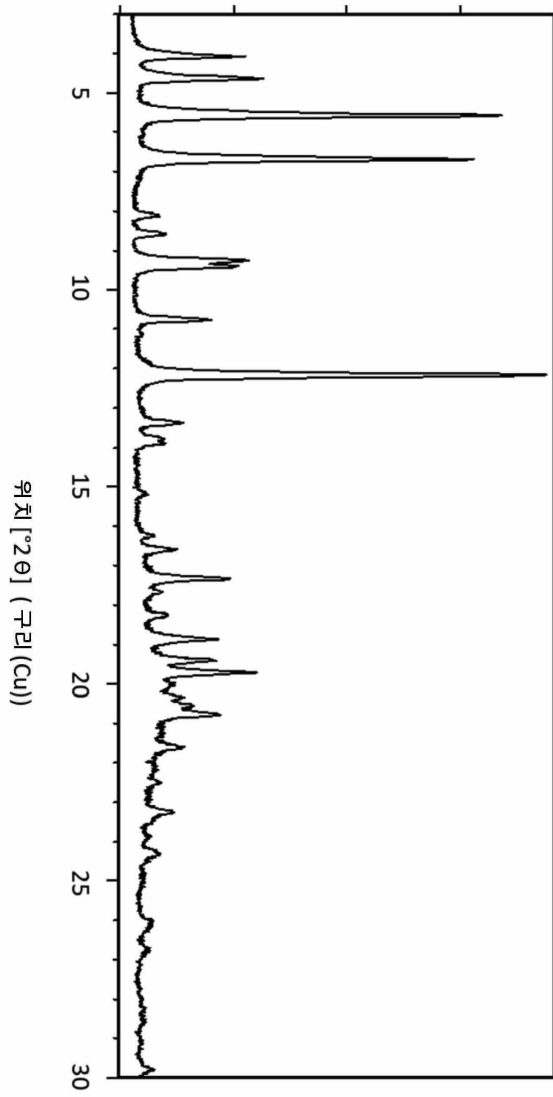
[0292] **결정 변형물 2의 결정화도에 미치는 용매의 영향**

[0293] 결정 변형물 1을 에탄올과 물의 30:70(% v/v) 혼합물(샘플 A) 또는 에탄올과 물의 70:30(% v/v) 혼합물(샘플 B)에 실온에서 현탁하였다. 밤새 교반한 후, 여과를 수행하고 XRPD(투과)를 위해 회수된 습윤 샘플을 제출하였다. 두 샘플의 XRPD 패턴은 본질적으로 결정 변형물 2에 해당하지만, 두 샘플 사이에 약간의 피크 이동이 관찰되는데, 아마도 두 샘플의 에탄올 함량 차이로 인한 것일 수 있다.

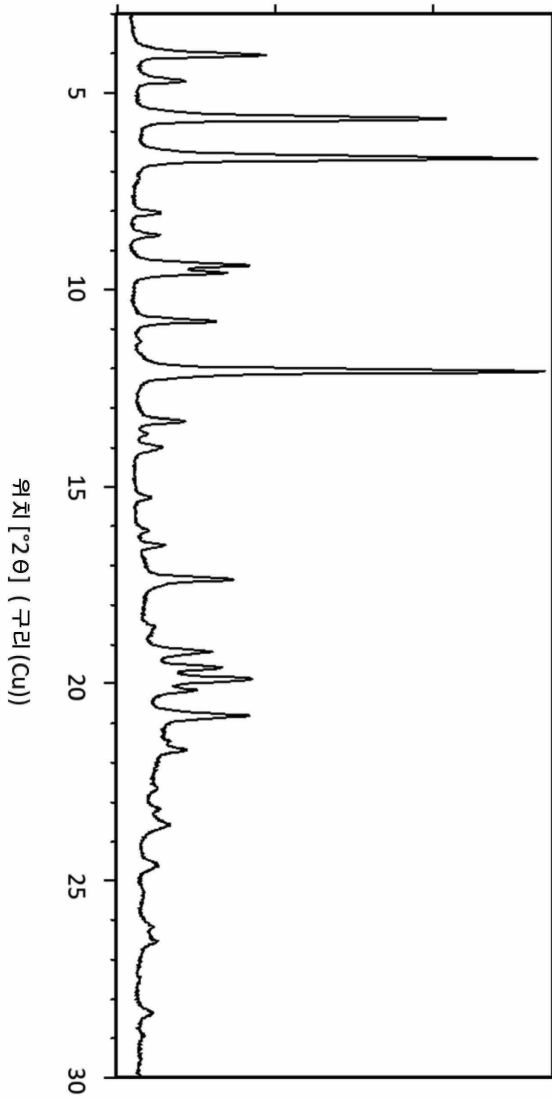
[0294] 그런 다음 두 샘플을 실온에서 공기 건조하고 XRPD로 다시 테스트하였다. 두 경우 모두에서, 결정 변형물 1을 수득하였지만, XRPD 패턴의 피크 분해능을 기준으로 에탄올과 물의 70:30(% v/v) 혼합물로부터 수득한 샘플이 훨씬 더 결정질인 것으로 보인다.

[0295] 공기 건조된 샘플에 DSC 측정을 수행하였다. 30% 에탄올을 함유하는 혼합물로부터 수득한 샘플 A는 70% 에탄올을 함유하는 혼합물로부터 수득한 샘플 B보다 더 낮은 결정질인 것으로 밝혀졌다. 95%의 결정화도에 해당하는 샘플 A에 대해 25.7 J/g의 용융 엔탈피가 확인되었다. 샘플 B의 경우, 100% 초과 결정화도에 해당하는 28.9 J/g의 엔탈피가 확인되었다.

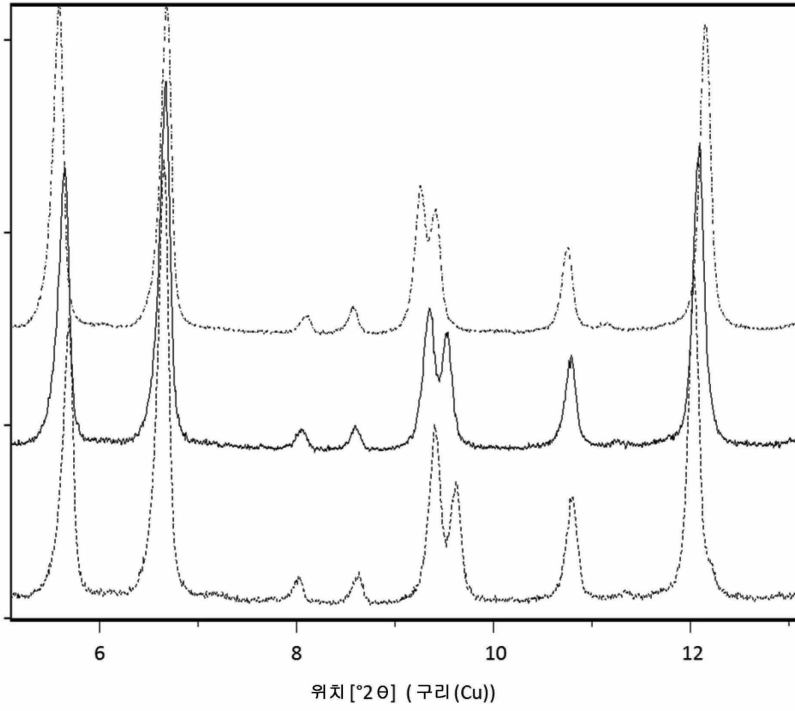
도면  
도면1



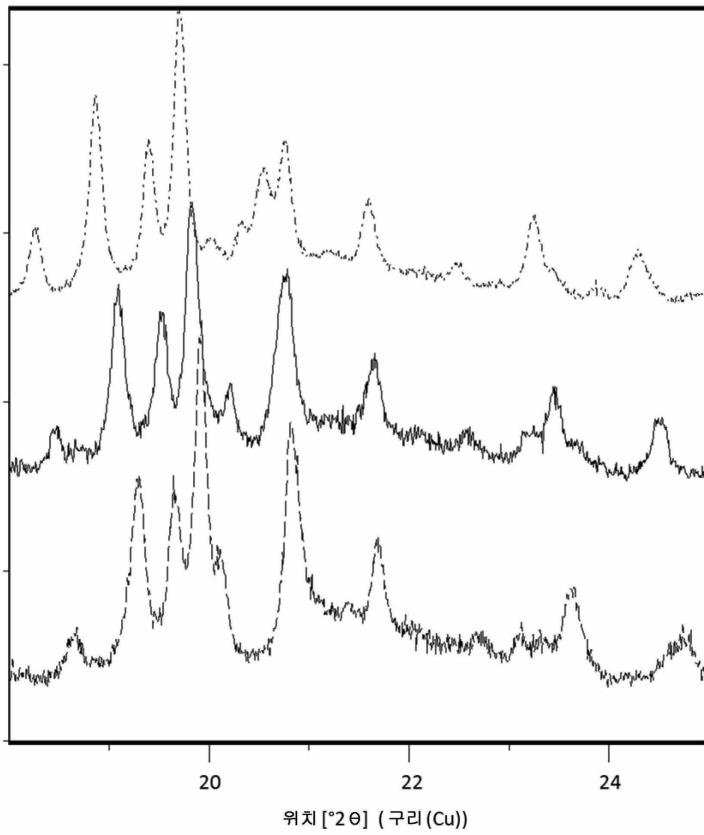
도면2



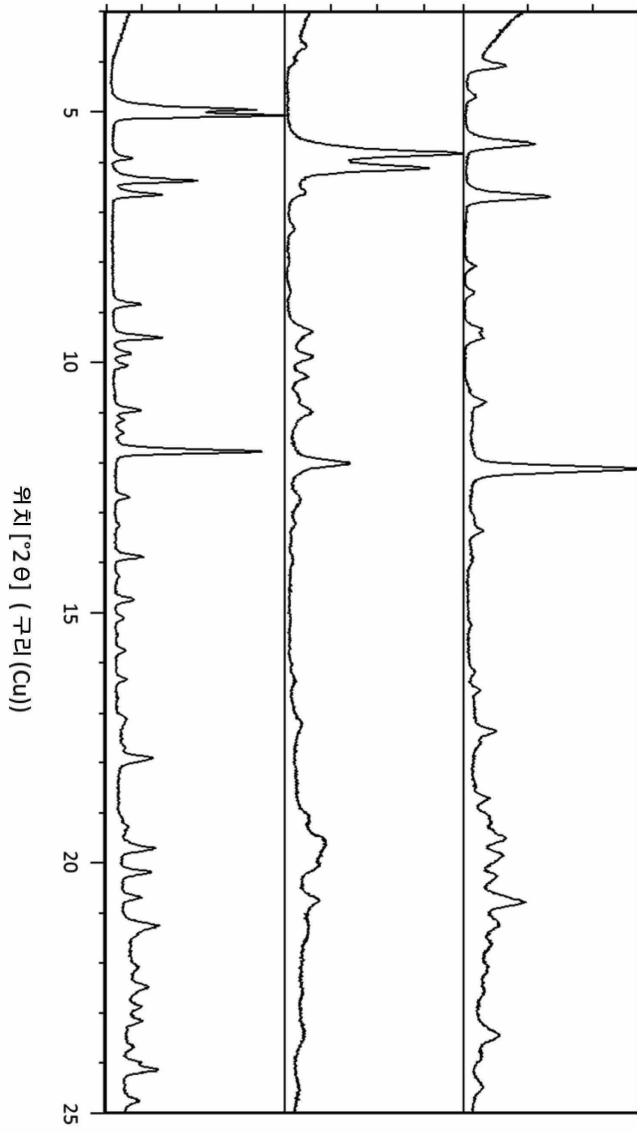
도면3



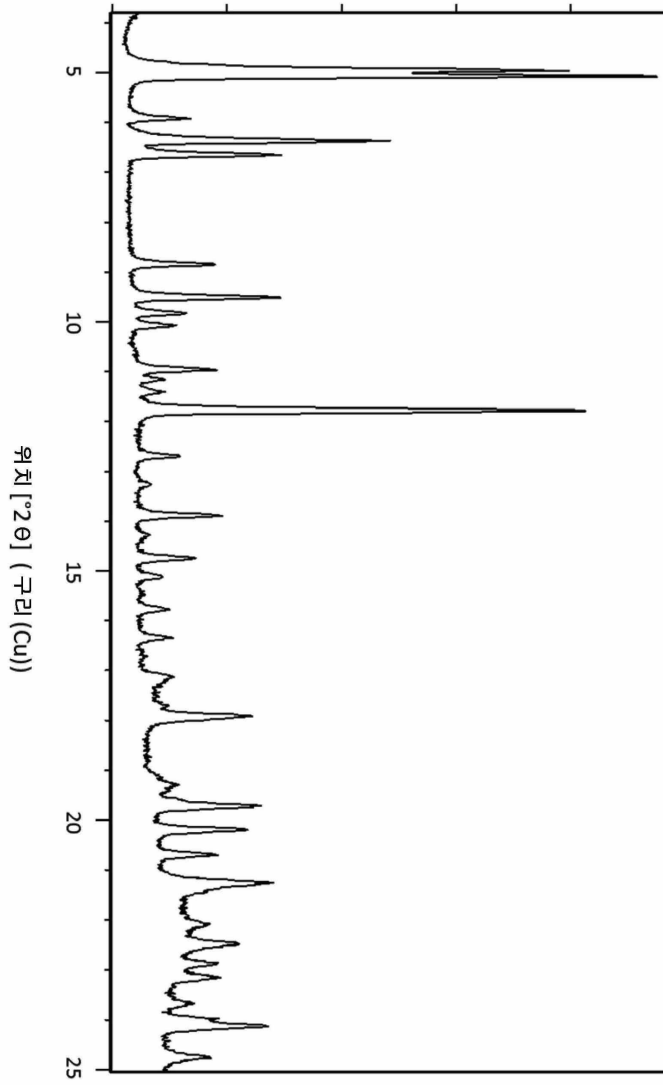
도면4



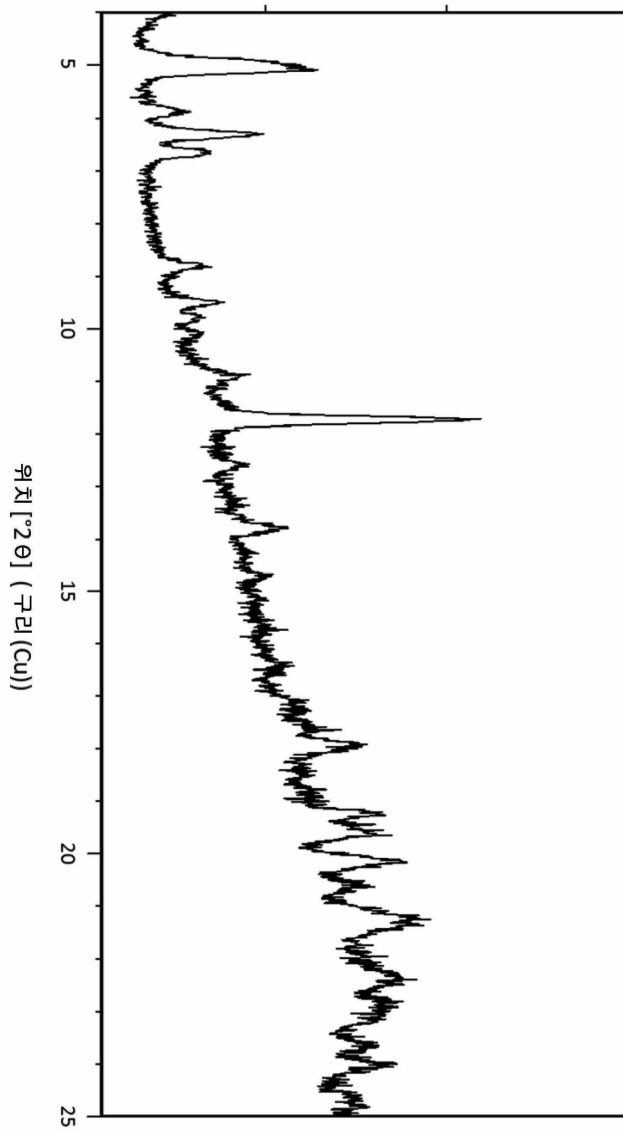
도면5



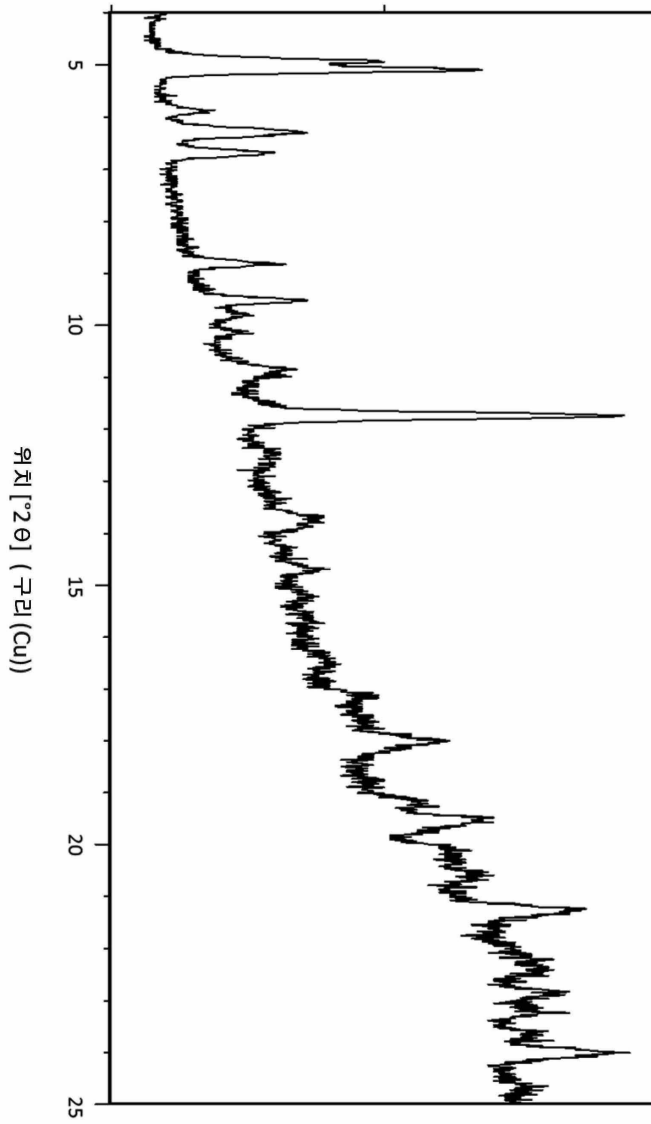
도면6



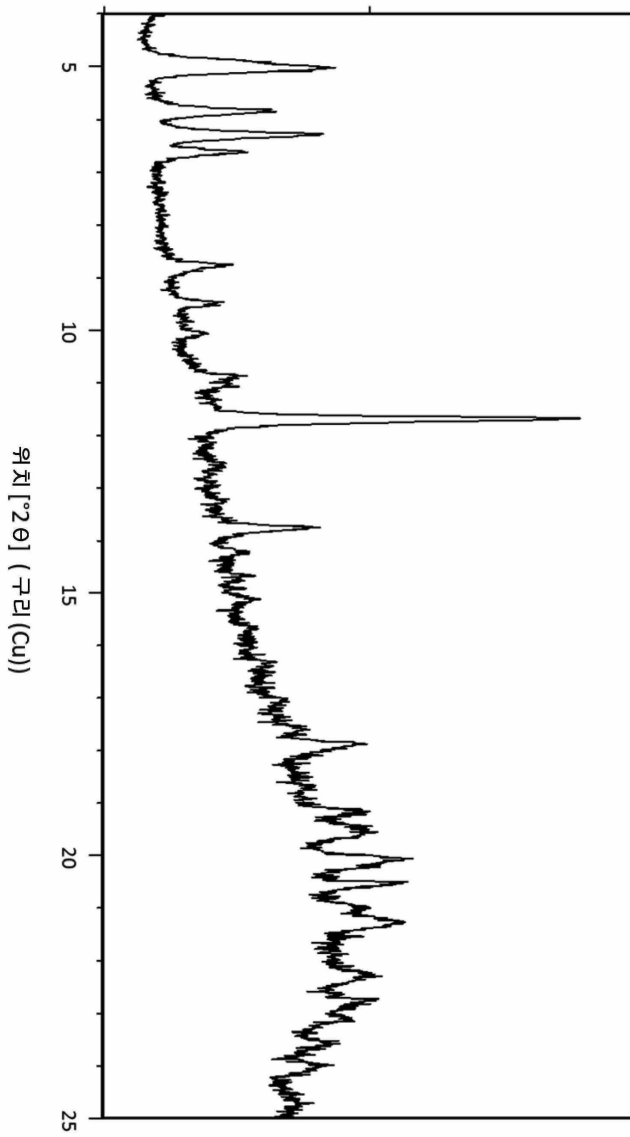
도면7



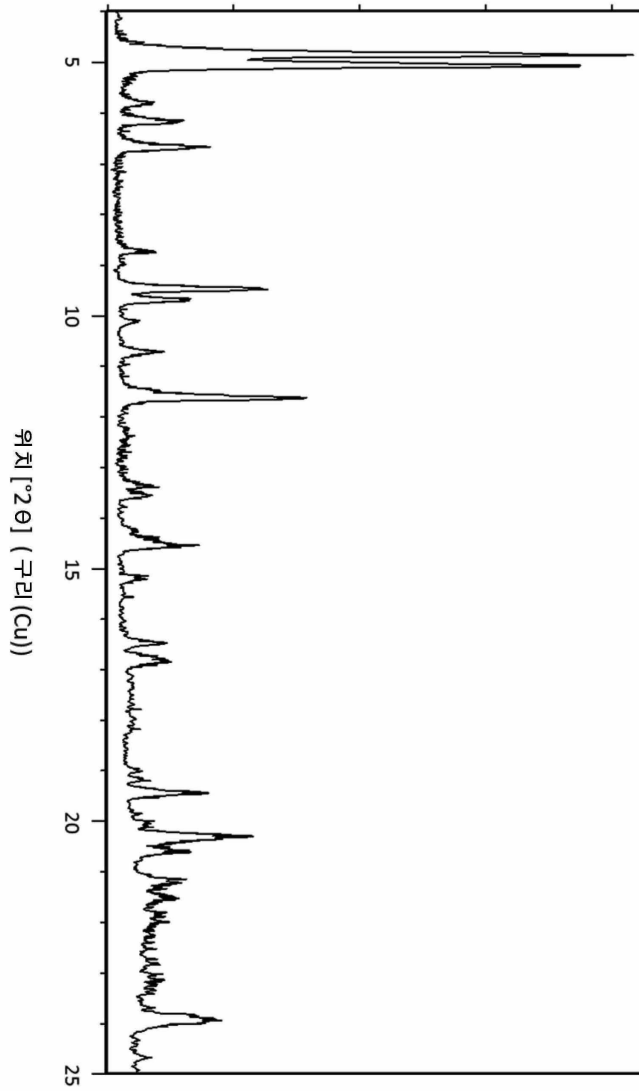
도면8



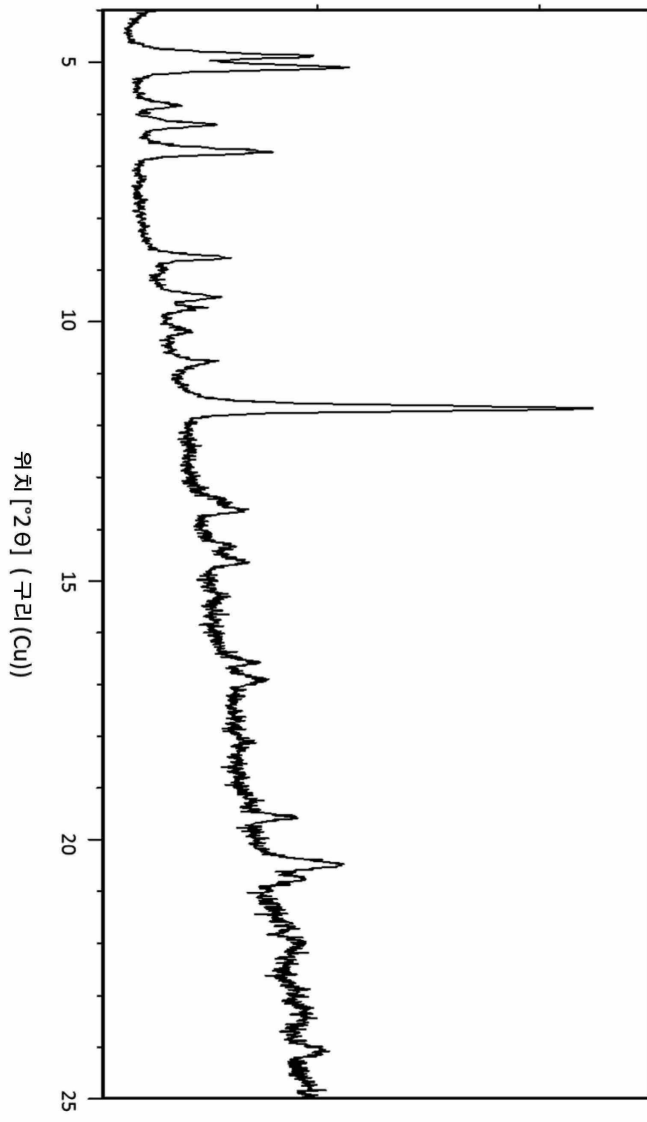
도면9



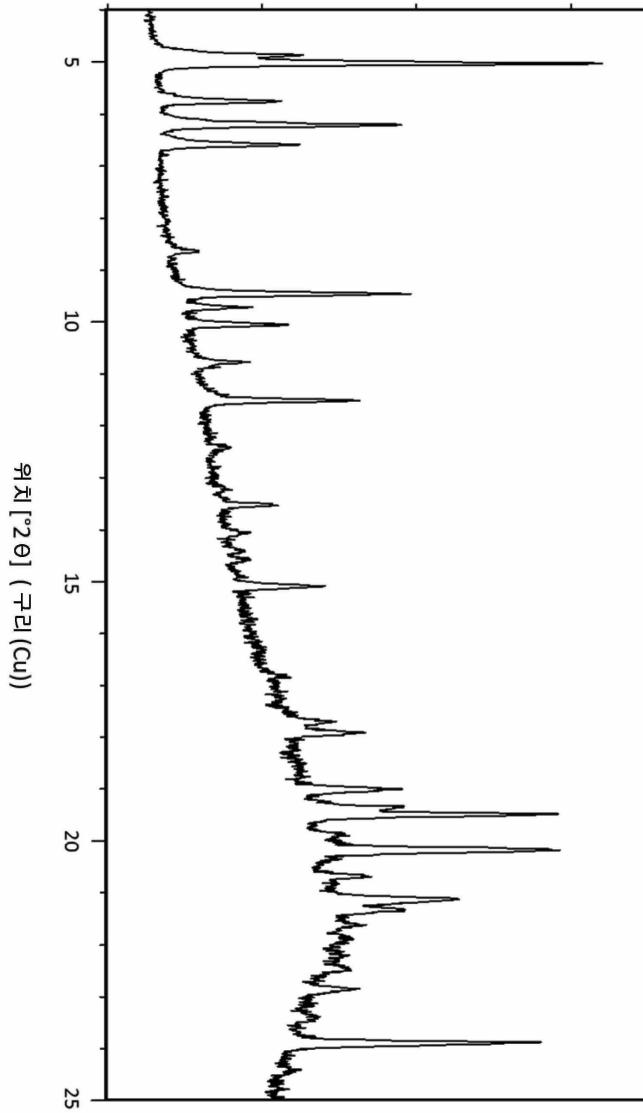
도면10



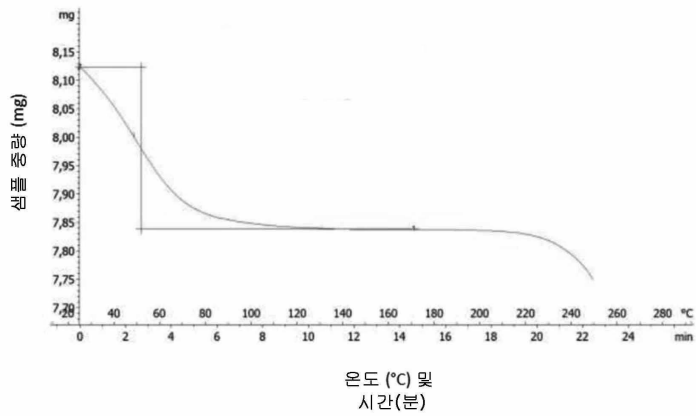
도면11



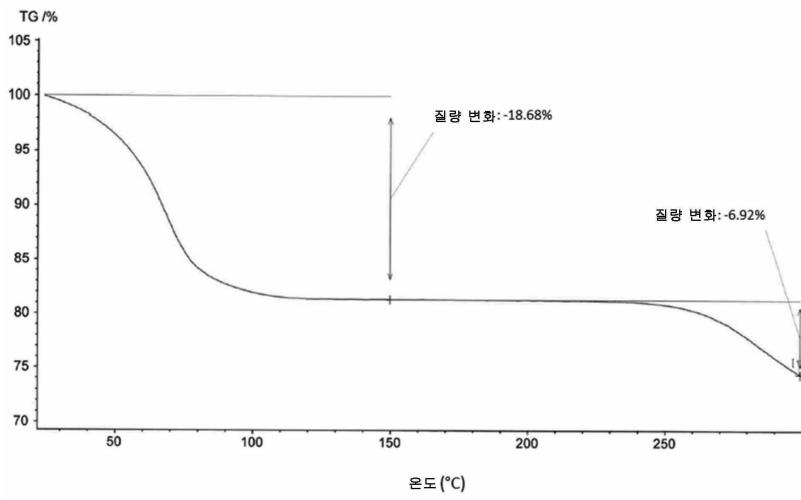
도면12



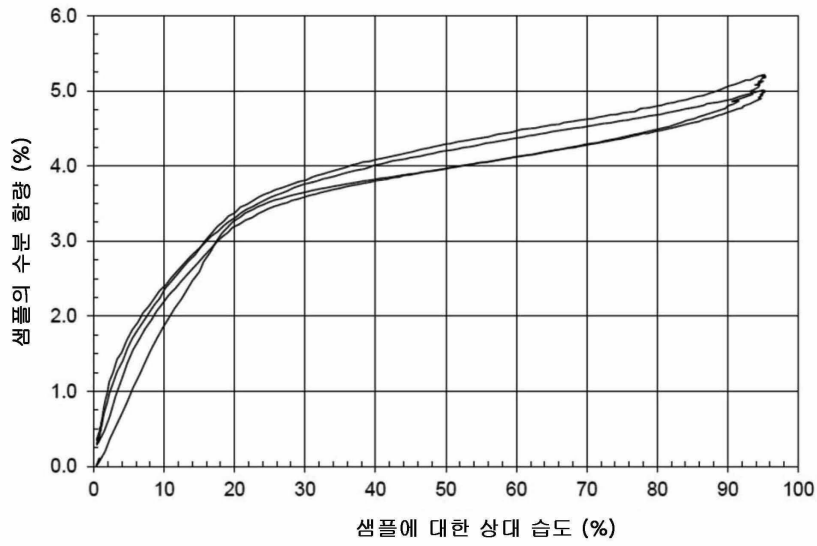
도면13



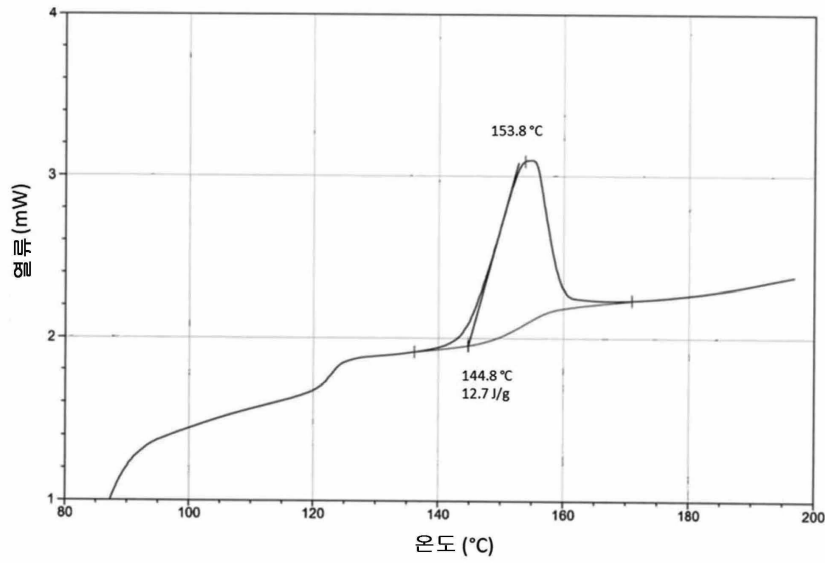
도면14



도면15



도면16



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALBIREO AB

<120> CRYSTAL MODIFICATIONS OF ODEVIXIBAT

<130> NP0231W0

<150> SE 1850761-6

<151> 2018-06-20

<150> SE 1850762-4

<151> 2018-06-20

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1251

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ser Thr Glu Arg Asp Ser Glu Thr Thr Phe Asp Glu Asp Ser Gln

1                    5                    10                    15

Pro Asn Asp Glu Val Val Pro Tyr Ser Asp Asp Glu Thr Glu Asp Glu

20                    25                    30

Leu Asp Asp Gln Gly Ser Ala Val Glu Pro Glu Gln Asn Arg Val Asn



Asp Ala Asp Lys Ile Leu Leu Arg Gly Cys Val Ile Arg Asn Thr Asp  
 290 295 300  
 Phe Cys His Gly Leu Val Ile Phe Ala Gly Ala Asp Thr Lys Ile Met  
 305 310 315 320  
 Lys Asn Ser Gly Lys Thr Arg Phe Lys Arg Thr Lys Ile Asp Tyr Leu  
 325 330 335  
 Met Asn Tyr Met Val Tyr Thr Ile Phe Val Val Leu Ile Leu Leu Ser  
 340 345 350  
  
 Ala Gly Leu Ala Ile Gly His Ala Tyr Trp Glu Ala Gln Val Gly Asn  
 355 360 365  
 Ser Ser Trp Tyr Leu Tyr Asp Gly Glu Asp Asp Thr Pro Ser Tyr Arg  
 370 375 380  
 Gly Phe Leu Ile Phe Trp Gly Tyr Ile Ile Val Leu Asn Thr Met Val  
 385 390 395 400  
 Pro Ile Ser Leu Tyr Val Ser Val Glu Val Ile Arg Leu Gly Gln Ser  
 405 410 415  
  
 His Phe Ile Asn Trp Asp Leu Gln Met Tyr Tyr Ala Glu Lys Asp Thr  
 420 425 430  
 Pro Ala Lys Ala Arg Thr Thr Thr Leu Asn Glu Gln Leu Gly Gln Ile  
 435 440 445  
 His Tyr Ile Phe Ser Asp Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Ile Met  
 450 455 460  
 Thr Phe Lys Lys Cys Cys Ile Asn Gly Gln Ile Tyr Gly Asp His Arg  
 465 470 475 480  
  
 Asp Ala Ser Gln His Asn His Asn Lys Ile Glu Gln Val Asp Phe Ser  
 485 490 495  
 Trp Asn Thr Tyr Ala Asp Gly Lys Leu Ala Phe Tyr Asp His Tyr Leu  
 500 505 510  
 Ile Glu Gln Ile Gln Ser Gly Lys Glu Pro Glu Val Arg Gln Phe Phe  
 515 520 525  
 Phe Leu Leu Ala Val Cys His Thr Val Met Val Asp Arg Thr Asp Gly



Pro Val Gln Glu Ser Phe Phe Pro Pro Gly Gly Asn Arg Ala Leu Ile  
 785 790 795 800

Ile Thr Gly Ser Trp Leu Asn Glu Ile Leu Leu Glu Lys Lys Thr Lys  
 805 810 815

Arg Asn Lys Ile Leu Lys Leu Lys Phe Pro Arg Thr Glu Glu Glu Arg  
 820 825 830

Arg Met Arg Thr Gln Ser Lys Arg Arg Leu Glu Ala Lys Lys Glu Gln  
 835 840 845

Arg Gln Lys Asn Phe Val Asp Leu Ala Cys Glu Cys Ser Ala Val Ile  
 850 855 860

Cys Cys Arg Val Thr Pro Lys Gln Lys Ala Met Val Val Asp Leu Val  
 865 870 875 880

Lys Arg Tyr Lys Lys Ala Ile Thr Leu Ala Ile Gly Asp Gly Ala Asn  
 885 890 895

Asp Val Asn Met Ile Lys Thr Ala His Ile Gly Val Gly Ile Ser Gly  
 900 905 910

Gln Glu Gly Met Gln Ala Val Met Ser Ser Asp Tyr Ser Phe Ala Gln  
 915 920 925

Phe Arg Tyr Leu Gln Arg Leu Leu Leu Val His Gly Arg Trp Ser Tyr  
 930 935 940

Ile Arg Met Cys Lys Phe Leu Arg Tyr Phe Phe Tyr Lys Asn Phe Ala  
 945 950 955 960

Phe Thr Leu Val His Phe Trp Tyr Ser Phe Phe Asn Gly Tyr Ser Ala  
 965 970 975

Gln Thr Ala Tyr Glu Asp Trp Phe Ile Thr Leu Tyr Asn Val Leu Tyr  
 980 985 990

Thr Ser Leu Pro Val Leu Leu Met Gly Leu Leu Asp Gln Asp Val Ser  
 995 1000 1005

Asp Lys Leu Ser Leu Arg Phe Pro Gly Leu Tyr Ile Val Gly Gln  
 1010 1015 1020

Arg Asp Leu Leu Phe Asn Tyr Lys Arg Phe Phe Val Ser Leu Leu

1025	1030	1035
His Gly Val Leu Thr Ser Met	Ile Leu Phe Phe Ile	Pro Leu Gly
1040	1045	1050
Ala Tyr Leu Gln Thr Val Gly	Gln Asp Gly Glu Ala	Pro Ser Asp
1055	1060	1065
Tyr Gln Ser Phe Ala Val Thr	Ile Ala Ser Ala Leu	Val Ile Thr
1070	1075	1080
Val Asn Phe Gln Ile Gly Leu	Asp Thr Ser Tyr Trp	Thr Phe Val
1085	1090	1095
Asn Ala Phe Ser Ile Phe Gly	Ser Ile Ala Leu Tyr	Phe Gly Ile
1100	1105	1110
Met Phe Asp Phe His Ser Ala	Gly Ile His Val Leu	Phe Pro Ser
1115	1120	1125
Ala Phe Gln Phe Thr Gly Thr	Ala Ser Asn Ala Leu	Arg Gln Pro
1130	1135	1140
Tyr Ile Trp Leu Thr Ile Ile	Leu Ala Val Ala Val	Cys Leu Leu
1145	1150	1155
Pro Val Val Ala Ile Arg Phe	Leu Ser Met Thr Ile	Trp Pro Ser
1160	1165	1170
Glu Ser Asp Lys Ile Gln Lys	His Arg Lys Arg Leu	Lys Ala Glu
1175	1180	1185
Glu Gln Trp Gln Arg Arg Gln	Gln Val Phe Arg Arg	Gly Val Ser
1190	1195	1200
Thr Arg Arg Ser Ala Tyr Ala	Phe Ser His Gln Arg	Gly Tyr Ala
1205	1210	1215
Asp Leu Ile Ser Ser Gly Arg	Ser Ile Arg Lys Lys	Arg Ser Pro
1220	1225	1230
Leu Asp Ala Ile Val Ala Asp	Gly Thr Ala Glu Tyr	Arg Arg Thr
1235	1240	1245
Gly Asp Ser		
1250		

<210> 2

<211> 3756

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

atgagtacag aaagagactc agaaaacgaca ttgacgagg attctcagcc taatgacgaa      60
gtggttccct acagtgatga tgaaacagaa gatgaacttg atgaccaggg gtctgctgtt      120
gaaccagaac aaaaccgagt caacagggaa gcagaggaga accgggagcc attcagaaaa      180
gaatgtacat ggcaagtcaa agcaaacgat cgcaagtacc acgaacaacc tcactttatg      240

aacacaaaat tcttgtgtat taaggagagt aaatatgcca ataatgcaat taaaacatac      300
aagtacaacg catttacctt tataccaatg aatctgtttg agcagtttaa gagagcagcc      360
aatttatatt tcttggctct tcttatctta caggcagttc ctcaaatctc taccctggct      420
tggtacacca cactagtgcc cctgcttgtg gtgctgggcg tcactgcaat caaagacctg      480
gtggacgatg tggtctgcca taaaatggat aaggaaatca acaataggac gtgtgaagtc      540
attaaggatg gcaggttcaa agttgctaag tggaaagaaa ttcaagttgg agacgcatt      600
cgtctgaaaa aaaatgattt tgttcagct gacattctcc tgctgtctag ctctgagcct      660

aacagcctct gctatgtgga aacagcagaa ctggatggag aaaccaattt aaaatttaag      720
atgtcacttg aaatcacaga ccagtacctc caaagagaag atacattggc tacatttgat      780
ggttttattg aatgtgaaga acccaataac agactagata agtttacagg aacactattt      840
tggagaaaca caagtttcc tttggatgct gataaaattt tgttacgtgg ctgtgtaatt      900
aggaacaccg atttctgcca cggcttagtc atttttgcag gtgctgacac taaaataatg      960
aagaatagtg ggaaaaccag atttaaaaga actaaaattg attacttgat gaactacatg      1020
gtttacacga tctttgttgt tcttattctg ctttctgctg gtcttgccat cggccatgct      1080

tattggaag cacaggtggg caattcctct tggtagctct atgatggaga agacgataca      1140
ccctctace gtggattcct cttttctgg ggtatatca ttgttctca caccatggta      1200
cccatctctc tctatgtcag cgtggaagtg attcgtcttg gacagagtca cttcatcaac      1260
tgggacctgc aaatgtacta tgctgagaag gacacaccg caaaagctag aaccaccaca      1320
ctcaatgaac agctcgggca gatccattat atcttctctg ataagacggg gacactcaca      1380
caaatatca tgacctttaa aaagtgtgt atcaacgggc agatatatgg ggacatcgg      1440
gatgcctctc aacacaacca caacaaaata gagcaagttg attttagctg gaatacatat      1500

gctgatggga agcttgcat tttatgaccac tatcttattg agcaaatcca gtcagggaaa      1560

```

gagccagaag tacgacagtt cttcttcttg ctgcagttt gccacacagt catggtggat 1620  
 aggactgatg gtcagctcaa ctaccaggca gcctctcccg atgaaggtgc cctggtaaac 1680  
 gctgccagga actttggctt tgccttctc gccaggaccc agaacacat caccatcagt 1740  
 gaactgggca ctgaaaggac ttacaatggt cttgccattt tggacttcaa cagtgaccgg 1800  
 aagcgaatgt ctatcattgt aagaaccca gaaggcaata tcaagcttta ctgtaaaggt 1860  
 gctgacactg ttatttatga acggttacat cgaatgaatc ctactaagca agaaacacag 1920  
  
 gatgccctgg atatctttgc aatgaaact cttagaacc tatgcctttg ctacaaggaa 1980  
 attgaagaaa aagaatttac agaatggaat aaaaagtta tggctgccag tgtggcctcc 2040  
 accaaccggg acgaagctct ggataaagta tatgaggaga ttgaaaaaga cttaatctc 2100  
 ctgggagcta cagctattga agacaagcta caggatggag ttccagaaac catttcaaaa 2160  
 cttgcaaaag ctgacattaa gatctgggtg ctactggag acaaaaagga aactgctgaa 2220  
 aatataggat ttgcttga acttctgact gaagacacca ccatctgcta tggggaggat 2280  
 attaattctc ttcttcatgc aaggatggaa aaccagagga atagaggtgg cgtctacgca 2340  
  
 aagtttgca ctcctgtgca ggaatctttt ttccaccg gtggaaccg tgccttaate 2400  
 atcactggtt ctgggtgaa tgaattctt ctcgagaaaa agaccaagag aaataagatt 2460  
 ctgaagctga agttccaag aacagaagaa gaaagacgga tgcggacca aagtaaaagg 2520  
 aggctagaag ctaagaaaga gcageggcag aaaaactttg tggacctggc ctgcgagtgc 2580  
 agcgcagtca tctgctccg cgtcacccc aagcagaagg ccatggtggt ggacctggtg 2640  
 aagaggtaca agaaagccat cacgctggcc atcgggatg gggccaatga cgtgaacatg 2700  
 atcaaaactg cccacattgg cgttgaata agtggacaag aaggaatgca agctgcatg 2760  
  
 tcgagtgact attcctttgc tcagttccga tatctgcaga ggctactgct ggtgcatggc 2820  
 cgatggtctt acataaggat gtgcaagttc ctacgatact tcttttaca aaacttggc 2880  
 tttactttgg ttcatcttg gtactcttc ttcaatggct actctgcga gactgcatac 2940  
 gaggattggt tcatcaccct ctacaactg ctgtacacca gcctgccctg gctcctcatg 3000  
 gggctgctcg accaggatgt gagtgacaaa ctgagcctcc gattccctgg gttatacata 3060  
 gtgggacaaa gagacttact attcaactat aagagattct ttgtaagctt gttgcatggg 3120  
 gtctaacat cgatgatcct cttcttcata cctcttggag cttatctgca aaccgtaggg 3180  
  
 caggatggag aggcacctc cgactaccag tcttttgccg tcaccattgc ctctgctctt 3240  
 gtaataacag tcaattcca gattggcttg gatacttctt attggacttt tgtgaatgct 3300  
 ttttcaattt ttggaagcat tgcactttat ttggcatca tgtttgactt tcatagtget 3360  
 ggaatacatg ttctcttcc atctgcattt caatttacag gcacagcttc aaacgctctg 3420

agacagccat acatttggtt aactatcatic ctggctgttg ctgtgtgctt actaccgctc 3480  
 gttgccattc gattcctgtc aatgaccatc tggccatcag aaagtataa gatccagaag 3540  
 catcgcaagc ggttgaaggc ggaggagcag tggcagcgcac ggcagcaggt gttccgccgg 3600

ggcgtgtcaa cgcggcgctc ggcctacgcc ttctcgcacc agcggggcta cgcggacctc 3660  
 atctcctccg ggcgcagcat cgcgaagaag cgctcgcgcg ttgatgcat cgtggcggat 3720  
 ggcaccgagg agtacaggcg caccggggac agctga 3756

<210> 3

<211> 1321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ser Asp Ser Val Ile Leu Arg Ser Ile Lys Lys Phe Gly Glu Glu

1 5 10 15

Asn Asp Gly Phe Glu Ser Asp Lys Ser Tyr Asn Asn Asp Lys Lys Ser

20 25 30

Arg Leu Gln Asp Glu Lys Lys Gly Asp Gly Val Arg Val Gly Phe Phe

35 40 45

Gln Leu Phe Arg Phe Ser Ser Ser Thr Asp Ile Trp Leu Met Phe Val

50 55 60

Gly Ser Leu Cys Ala Phe Leu His Gly Ile Ala Gln Pro Gly Val Leu

65 70 75 80

Leu Ile Phe Gly Thr Met Thr Asp Val Phe Ile Asp Tyr Asp Val Glu

85 90 95

Leu Gln Glu Leu Gln Ile Pro Gly Lys Ala Cys Val Asn Asn Thr Ile

100 105 110

Val Trp Thr Asn Ser Ser Leu Asn Gln Asn Met Thr Asn Gly Thr Arg

115 120 125

Cys Gly Leu Leu Asn Ile Glu Ser Glu Met Ile Lys Phe Ala Ser Tyr

130 135 140

Tyr Ala Gly Ile Ala Val Ala Val Leu Ile Thr Gly Tyr Ile Gln Ile

145 150 155 160

Cys Phe Trp Val Ile Ala Ala Ala Arg Gln Ile Gln Lys Met Arg Lys  
 165 170 175  
 Phe Tyr Phe Arg Arg Ile Met Arg Met Glu Ile Gly Trp Phe Asp Cys  
 180 185 190  
 Asn Ser Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Phe Ser Asp Asp Ile Asn Lys  
 195 200 205  
 Ile Asn Asp Ala Ile Ala Asp Gln Met Ala Leu Phe Ile Gln Arg Met  
 210 215 220  
  
 Thr Ser Thr Ile Cys Gly Phe Leu Leu Gly Phe Phe Arg Gly Trp Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Leu Val Ile Ile Ser Val Ser Pro Leu Ile Gly Ile Gly Ala  
 245 250 255  
 Ala Thr Ile Gly Leu Ser Val Ser Lys Phe Thr Asp Tyr Glu Leu Lys  
 260 265 270  
 Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Val Val Ala Asp Glu Val Ile Ser Ser Met  
 275 280 285  
  
 Arg Thr Val Ala Ala Phe Gly Gly Glu Lys Arg Glu Val Glu Arg Tyr  
 290 295 300  
 Glu Lys Asn Leu Val Phe Ala Gln Arg Trp Gly Ile Arg Lys Gly Ile  
 305 310 315 320  
 Val Met Gly Phe Phe Thr Gly Phe Val Trp Cys Leu Ile Phe Leu Cys  
 325 330 335  
 Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Ser Thr Leu Val Leu Asp Glu Gly  
 340 345 350  
  
 Glu Tyr Thr Pro Gly Thr Leu Val Gln Ile Phe Leu Ser Val Ile Val  
 355 360 365  
 Gly Ala Leu Asn Leu Gly Asn Ala Ser Pro Cys Leu Glu Ala Phe Ala  
 370 375 380  
 Thr Gly Arg Ala Ala Ala Thr Ser Ile Phe Glu Thr Ile Asp Arg Lys  
 385 390 395 400  
 Pro Ile Ile Asp Cys Met Ser Glu Asp Gly Tyr Lys Leu Asp Arg Ile



Gln Ser Gln Gly Asn Gln Ala Leu Asn Glu Glu Asp Ile Lys Asp Ala  
 660 665 670

Thr Glu Asp Asp Met Leu Ala Arg Thr Phe Ser Arg Gly Ser Tyr Gln  
 675 680 685

Asp Ser Leu Arg Ala Ser Ile Arg Gln Arg Ser Lys Ser Gln Leu Ser  
 690 695 700

Tyr Leu Val His Glu Pro Pro Leu Ala Val Val Asp His Lys Ser Thr  
 705 710 715 720

Tyr Glu Glu Asp Arg Lys Asp Lys Asp Ile Pro Val Gln Glu Glu Val  
 725 730 735

Glu Pro Ala Pro Val Arg Arg Ile Leu Lys Phe Ser Ala Pro Glu Trp  
 740 745 750

Pro Tyr Met Leu Val Gly Ser Val Gly Ala Ala Val Asn Gly Thr Val  
 755 760 765

Thr Pro Leu Tyr Ala Phe Leu Phe Ser Gln Ile Leu Gly Thr Phe Ser  
 770 775 780

Ile Pro Asp Lys Glu Glu Gln Arg Ser Gln Ile Asn Gly Val Cys Leu  
 785 790 795 800

Leu Phe Val Ala Met Gly Cys Val Ser Leu Phe Thr Gln Phe Leu Gln  
 805 810 815

Gly Tyr Ala Phe Ala Lys Ser Gly Glu Leu Leu Thr Lys Arg Leu Arg  
 820 825 830

Lys Phe Gly Phe Arg Ala Met Leu Gly Gln Asp Ile Ala Trp Phe Asp  
 835 840 845

Asp Leu Arg Asn Ser Pro Gly Ala Leu Thr Thr Arg Leu Ala Thr Asp  
 850 855 860

Ala Ser Gln Val Gln Gly Ala Ala Gly Ser Gln Ile Gly Met Ile Val  
 865 870 875 880

Asn Ser Phe Thr Asn Val Thr Val Ala Met Ile Ile Ala Phe Ser Phe  
 885 890 895

Ser Trp Lys Leu Ser Leu Val Ile Leu Cys Phe Phe Pro Phe Leu Ala

900                      905                      910  
 Leu Ser Gly Ala Thr Gln Thr Arg Met Leu Thr Gly Phe Ala Ser Arg  
                          915                      920                      925  
  
 Asp Lys Gln Ala Leu Glu Met Val Gly Gln Ile Thr Asn Glu Ala Leu  
                          930                      935                      940  
 Ser Asn Ile Arg Thr Val Ala Gly Ile Gly Lys Glu Arg Arg Phe Ile  
 945                      950                      955                      960  
 Glu Ala Leu Glu Thr Glu Leu Glu Lys Pro Phe Lys Thr Ala Ile Gln  
                          965                      970                      975  
 Lys Ala Asn Ile Tyr Gly Phe Cys Phe Ala Phe Ala Gln Cys Ile Met  
                          980                      985                      990  
  
 Phe Ile Ala Asn Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Gly Gly Tyr Leu Ile Ser  
                          995                      1000                      1005  
 Asn Glu Gly Leu His Phe Ser Tyr Val Phe Arg Val Ile Ser Ala  
                          1010                      1015                      1020  
 Val Val Leu Ser Ala Thr Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ser Tyr Thr  
                          1025                      1030                      1035  
 Pro Ser Tyr Ala Lys Ala Lys Ile Ser Ala Ala Arg Phe Phe Gln  
                          1040                      1045                      1050  
  
 Leu Leu Asp Arg Gln Pro Pro Ile Ser Val Tyr Asn Thr Ala Gly  
                          1055                      1060                      1065  
 Glu Lys Trp Asp Asn Phe Gln Gly Lys Ile Asp Phe Val Asp Cys  
                          1070                      1075                      1080  
 Lys Phe Thr Tyr Pro Ser Arg Pro Asp Ser Gln Val Leu Asn Gly  
                          1085                      1090                      1095  
 Leu Ser Val Ser Ile Ser Pro Gly Gln Thr Leu Ala Phe Val Gly  
                          1100                      1105                      1110  
  
 Ser Ser Gly Cys Gly Lys Ser Thr Ser Ile Gln Leu Leu Glu Arg  
                          1115                      1120                      1125  
 Phe Tyr Asp Pro Asp Gln Gly Lys Val Met Ile Asp Gly His Asp  
                          1130                      1135                      1140

Ser Lys Lys Val Asn Val Gln Phe Leu Arg Ser Asn Ile Gly Ile  
 1145 1150 1155

Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe Ala Cys Ser Ile Met Asp Asn  
 1160 1165 1170

Ile Lys Tyr Gly Asp Asn Thr Lys Glu Ile Pro Met Glu Arg Val  
 1175 1180 1185

Ile Ala Ala Ala Lys Gln Ala Gln Leu His Asp Phe Val Met Ser  
 1190 1195 1200

Leu Pro Glu Lys Tyr Glu Thr Asn Val Gly Ser Gln Gly Ser Gln  
 1205 1210 1215

Leu Ser Arg Gly Glu Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Ile  
 1220 1225 1230

Val Arg Asp Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala  
 1235 1240 1245

Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys Thr Val Gln Val Ala Leu Asp Lys  
 1250 1255 1260

Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser  
 1265 1270 1275

Thr Ile Gln Asn Ala Asp Ile Ile Ala Val Met Ala Gln Gly Val  
 1280 1285 1290

Val Ile Glu Lys Gly Thr His Glu Glu Leu Met Ala Gln Lys Gly  
 1295 1300 1305

Ala Tyr Tyr Lys Leu Val Thr Thr Gly Ser Pro Ile Ser  
 1310 1315 1320

<210> 4

<211> 3966

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgtctgact cagtaattct tcgaagtata aagaaatttg gagaggagaa tgatggtttt 60

gagtcagata aatcatataa taatgataag aatcaaggt tacaagatga gaagaaaggt 120

gatggcgta gagtggctt cttcaattg tttcggttt cttcatcaac tgacatttg 180  
  
ctgatgttg tgggaagtt gtgtgcatt ctccatggaa tagcccagcc aggcgtgcta 240  
ctcattttg gcacaatgac agatgtttt attgactacg acgttgagt acaagaactc 300  
cagattccag gaaaagcatg tgtgaataac accattgtat ggactaacag ttcctcaac 360  
cagaacatga caaatggaac acgttggtgg ttgctgaaca tcgagagcga aatgatcaaa 420  
tttgccagtt actatgctgg aattgctgtc gcagtaacta tcacaggata tattcaata 480  
tgcttttggg tcattgccgc agctcgtcag atacagaaaa tgagaaaatt ttacttagg 540  
agaataatga gaatggaat aggggtggtt gactgcaatt cagtggggga gctgaataca 600  
  
agattctctg atgatattaa taaaatcaat gatgcatag ctgaccaaat ggccctttc 660  
attcagcgca tgacctgac catctgtgtt ttctgttgg gattttcag gggttgaaa 720  
ctgaccttg ttattatttc tgtcagccct ctcatggga ttggagcagc caccattggt 780  
ctgagtgtg ccaagtttac ggactatgag ctgaaggcct atgcaaagc aggggtggtg 840  
gctgatgaag tcatttcac aatgagaaca gtggctgctt ttggtggtga gaaaagagag 900  
gttgaagggt atgagaaaa tcttgtgtc gccagcgtt ggggaattag aaaaggaata 960  
gtgatgggat tctttactgg attcgtgtgg tgtctcatc ttttgtgta tgcactggcc 1020  
  
ttctgttac gctccacct tgtctggat gaaggagaat atacaccagg aaccctgtc 1080  
cagattttc tcagtgtcat agtaggagct taaatcttg gcaatgcctc tccttgttg 1140  
gaagccttg caactggacg tgcagcagcc accagcattt ttgagacaat agacaggaaa 1200  
cccatcattg actgcatgc agaagatggt tacaagtgg atcgaatcaa gggatgaatt 1260  
gaattccata atgtgacct ccattatcct tcagaccag aggtgaagat tctaatgac 1320  
ctcaacatgg tcattaaacc aggggaaatg acagctctgg taggaccag tggagctgga 1380  
aaaagtacag cactgcaact cattcagcga ttctatgacc cctgtgaagg aatggtgacc 1440  
  
gtggatggcc atgacattcg ctctctaac attcagtggc ttagagatca gattgggata 1500  
gtggagcaag agccagtct gttctctacc accattgcag aaaatattcg ctatggcaga 1560  
gaagatgcaa caatggaaga catagtcaa gctgccaagg agccaatgc ctacaactc 1620  
atcatggacc tgccacagca atttgacacc ctgttggag aaggaggagg ccagatgagt 1680  
ggtggccaga acaaaagggt agctatgcc agagccctca tccgaaatcc caagattctg 1740  
cttttgaca tggccacctc agctctggac aatgagagtg aagccatggt gcaagaagtg 1800  
ctgagtaaga ttcagcatgg gcacacaatc attcagttg ctcatcgtt gtctacggtc 1860

agagctgcag ataccatcat tggttttgaa catggcactg cagtggaaag agggacccat 1920  
 gaagaattac tggaaaggaa aggtgtttac ttcactctag tgactttgca aagccagga 1980  
 aatcaagctc ttaatgaaga ggacataaag gatgcaactg aagatgacat gcttgcgagg 2040  
 acctttagca gagggagcta ccaggatagt ttaagggctt ccatccggca acgctccaag 2100  
 tctcagcttt cttacctggt gcacgaacct ccattagctg ttgtagatca taagtctacc 2160  
 tatgaagaag atagaaagga caaggacatt cctgtgcagg aagaagtiga acctgcccc 2220  
 gttaggagga ttctgaaatt cagtgtcca gaatggcctt acatgctggt agggctctgtg 2280  
  
 ggtgcagctg tgaacgggac agtcacacce ttgtatgctt ttttattcag ccagattctt 2340  
 gggacttttt caattcctga taaagaggaa caaaggcac agatcaatgg tgtgtgccta 2400  
 cttttttag caatgggctg tgtatctctt tcaccaat ttctacaggg atatgccttt 2460  
 gctaaatctg gggagctcct aacaaaaagg ctacgtaaat ttggtttcag ggcaatgctg 2520  
 gggcaagata ttgctggtt tgatgacctc agaaatagcc ctggagcatt gacaacaaga 2580  
 cttgctacag atgcttccca agttcaaggg gctgccggct ctgagatcgg gatgatagtc 2640  
 aattccttca ctaacgtcac tgtggccatg atcattgctt tctcctttag ctggaagctg 2700  
  
 agcctggcca tcttgtgctt cttccccttc ttggctttat caggagccac acagaccagg 2760  
 atgttgacag gatttgctc tcgagataag caggccctgg agatggtggg acagattaca 2820  
 aatgaagccc tcagtaacat ccgcactggt gctggaattg gaaaggagag gcggttcatt 2880  
 gaagcacttg agactgagct ggagaagccc ttcaagacag ccattcagaa agccaatatt 2940  
 tacggattct gctttgcctt tgcccagtgc atcatgttta ttgcgaattc tgcttctac 3000  
 agatatggag gttacttaat ctccaatgag gggctccatt tcagctatgt gttcagggtg 3060  
 atctctgcag ttgtactgag tgcaacagct cttggaagag ctttctctta cacccaagt 3120  
  
 tatgcaaaag ctaaaatata agctgcacgc ttttttcaac tgcctggaccg acaacccca 3180  
 atcagtgtat acaatactgc aggtgaaaaa tgggacaact tccaggggaa gattgatttt 3240  
 gttgattgta aatttacata tcttctcga cctgactcgc aagtctgaa tggctctca 3300  
 gtgtcgatta gtccaggca gacctggcg tttgttggga gcagtggatg tggcaaaagc 3360  
 actagcattc agctgttga acgtttctat gatcctgac aaggaaggt gatgatagat 3420  
 ggtcatgaca gcaaaaaagt aaatgtccag ttctccgct caaacattgg aattgtttcc 3480  
 caggaaccag tgttgtttgc ctgtagcata atggacaata tcaagtatgg agacaacacc 3540  
  
 aaagaaattc ccatgaaag agtcatagca gctgcaaac aggtcagct gcatgatttt 3600  
 gtcattgac tcccagagaa atatgaaact aacgttgggt cccaggggtc tcaactctct 3660  
 agaggggaga aacaacgcat tgctattgct cgggccattg tacgagatcc taaaatcttg 3720

ctactagatg aagccacttc tgccttagac acagaaagtg aaaagacggt gcaggttgct	3780
ctagacaaag ccagagaggg tggacctgc attgtcattg cccatcgctt gtccaccatc	3840
cagaacgcgg atatcattgc tgtcatggca caggggtgg tgattgaaaa ggggacccat	3900
gaagaactga tggcccaaaa aggagcctac tacaactag tcaccactgg atccccatc	3960
agttga	3966