



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128761** (13) **C2**  
(51) МПК (2024.01)

**C07D 285/36** (2006.01)

A61P 1/00

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>a 2021 00179</b>	(72) Винахідник(и):	Лундквіст Роберт (SE), Імен Інґвар (SE), Болін Мартін (SE), Бірьод Ева (SE), Іллберг Пер-Йоран (SE), Тіверт Анна-Марія (SE), Бріланд Рікар (SE), Далквіст Анн-Шарлотт (SE), Ельверссон Єссіка (SE), Густафссон Нільс Ове (SE)
(22) Дата подання заявки:	<b>20.06.2019</b>	(73) Володілець (володільці):	<b>АЛЬБІРЕО АБ</b> , Arvid Wallgrens backe 20, 431 46 Göteborg, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>17.10.2024</b>	(74) Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>1850761-6, 1850762-4</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 03/022286 A1, 20.03.2003 WO 2013/063526 A1, 02.05.2013 WO 2014/174066 A1, 30.10.2014
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>20.06.2018, 20.06.2018</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>SE, SE</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>24.02.2021, Бюл.№ 8</b>		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>16.10.2024, Бюл.№ 42</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/SE2019/050602, 20.06.2019</b>		

## (54) КРИСТАЛІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ ОДЕВІКСИБАТУ

### (57) Реферат:

Даний винахід стосується кристалічної модифікації 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбокиспропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепіну (одевіксибат), більш конкретно – кристалічних модифікацій 1 і 2 одевіксибату. Винахід також стосується способу отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату, фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну модифікацію 1, і застосування цієї кристалічної модифікації при лікуванні різних станів, описаних в цьому документі.

UA 128761 C2



## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА ПОВ'ЯЗАНІ ЗАЯВКИ

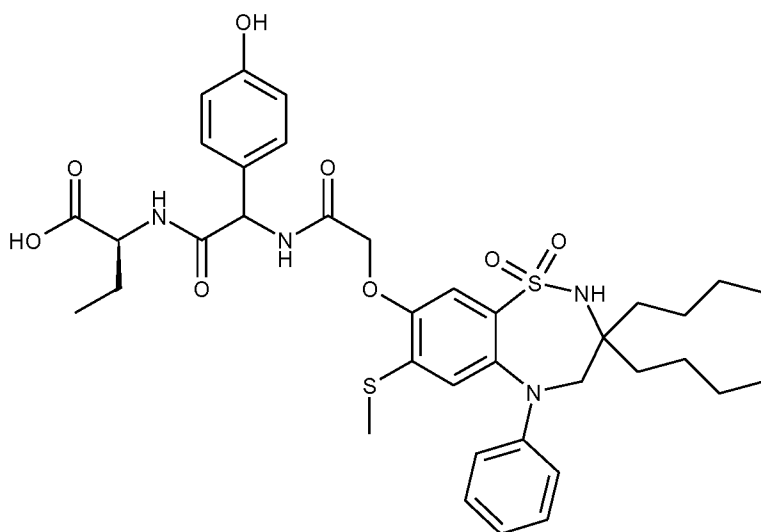
За даною заявкою запитується пріоритет за заявкою Швеції № 1850761-6, поданою 20 червня 2018 р., і за заявкою Швеції № 1850762-4, поданою 20 червня 2018 р., опис яких включений в цей документ у всій повноті за допомогою посилання.

## 5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується кристалічної модифікації 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксіпропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепіну (одевіксибат), більш конкретно – кристалічних модифікацій 1 і 2 одевіксибату. Винахід також стосується способу отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату, фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну модифікацію 1, і застосування цієї кристалічної модифікації при лікуванні різних станів, описаних в цьому документі.

## 10 ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

Сполука 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-карбоксіпропіл]карбамоїл]-4-гідроксибензил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін (одевіксибат; також відома як A4250) описана в WO 03/022286. Структура одевіксибату показана нижче.



20

Будучи інгібітором механізму транспортера жовчних кислот (IBAT) у клубовій кишці, одевіксибат пригнічує природну реабсорбцію жовчних кислот з клубової кишки в порталну циркуляцію печінки. Жовчні кислоти, які не реабсорбуються з клубової кишки, замість цього виводяться з калом. Загальне видалення жовчних кислот з ентоерогепатичної циркуляції приводить до зниження рівня жовчних кислот у сироватці крові і печінки. Одевіксибат або його фармацевтично прийнятна сіль тому можуть використовуватися для лікування або профілактики захворювань, таких як дисліпідемія, запор, діабет і захворювання печінки, і особливо захворювань печінки, які пов'язані з підвищеними рівнями жовчних кислот.

25

Згідно з експериментальним розділом WO 03/022286, остання стадія отримання одевіксибату включає гідроліз трет-бутилового ефіру в кислих умовах. Неочищену сполуку отримували випарюванням розчинника при зниженому тиску з подальшим очищенням залишку препаративною ВЕРХ (приклад 29). Кристалічний матеріал виявлений не був.

30

Аморфні речовини можуть містити високі рівні залишкових розчинників, що надто небажано для речовин, які потрібно використовувати як фармацевтичні препарати. Крім того, через їх більш низьку хімічну і фізичну стабільність порівняно з кристалічною речовиною аморфні речовини можуть демонструвати більш швидке розкладання і можуть спонтанно утворювати кристали зі змінним ступенем кристалічності. Це може привести до невідтворюваних показників розчинності і труднощів при зберіганні і поводженні з речовиною. З цієї причини у фармацевтичних препаратах активний фармацевтичний інгредієнт (API) переважно використовується у висококристалічному стані. Таким чином, існує потреба в кристалічній модифікації одевіксибату, що має поліпшені властивості відносно стабільності, обробки в масі і розчинності. Зокрема, метою даного винаходу є забезпечення стабільної кристалічної модифікації одевіксибату, яка не містить високих рівнів залишкових розчинників, що має поліпшену хімічну стабільність і може бути отримана з високими рівнями кристалічності.

40

## СУТЬ ВИНАХОДУ

Винахід стосується кристалічної модифікації одевіксібату. У першому аспекті кристалічна модифікація являє собою кристалогідрат одевіксібату. Цей кристалогідрат являє собою каналний гідрат, який може містити до 2 моль води, зв'язаної з кристалом, на моль одевіксібату. Розрахована в цьому документі кількість води не включає воду, адсорбовану на поверхні кристалу. У одному варіанті кристалогідрат являє собою півторагідрат, тобто містить приблизно 1,5 моль води, зв'язаної з кристалом, на моль одевіксібату. У іншому аспекті, який може бути пов'язаний з першим аспектом, винахід стосується кристалічної модифікації 1 одевіксібату. Кристалічна модифікація 1 являє собою стабільний кристалогідрат, який при відносній вологості (RH) 30 % містить близько 1,5 моль води на моль одевіксібату.

У іншому аспекті винахід стосується дигідрат-дисольвату одевіксібату. Цей змішаний сольват може існувати у вигляді різних ізоструктурних сольватів і може як органічний розчинник містити метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ або ДМСО. Коли змішаний сольват висихає, він втрачає свої сольватні молекули і трансформується в кристалічну модифікацію одевіксібату. У іншому аспекті, який може бути пов'язаний з цим аспектом, винахід стосується кристалічних модифікацій 2A, 2B і 2C одевіксібату, які в сукупності називаються в цьому документі кристалічною модифікацією 2 одевіксібату. При висиханні кристалічна модифікація 2 втрачає свої молекули органічного розчинника і дає кристалічну модифікацію 1 одевіксібату.

Винахід додатково стосується застосування кристалічної модифікації 1 одевіксібату при лікуванні стану, описаного в даному документі, фармацевтичної композиції, яка включає кристалічну модифікацію 1 одевіксібату, а також способу отримання кристалічної модифікації 1 одевіксібату.

## КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На Фіг. 1 показана порошкова рентгенівська дифрактограма сухої кристалічної модифікації 1.

На Фіг. 2 показана порошкова рентгенівська дифрактограма гіпергідратованого зразка кристалічної модифікації 1.

На Фіг. 3 показане сушіння кристалічної модифікації 1 з порошковою рентгенівською дифрактограмою гіпергідратованого зразка кристалічної модифікації 1 внизу і висушеного зразка вгорі (діапазон  $2\theta$  5-13°).

На Фіг. 4 показане сушіння кристалічної модифікації 1 з порошковою рентгенівською дифрактограмою гіпергідратованого зразка кристалічної модифікації 1 внизу і висушеного зразка вгорі (діапазон  $2\theta$  18-25°).

На Фіг. 5 показана трансформація кристалічної модифікації 2 (внизу), що отримується з суміші етанолу (60-80 % об./об.) і води (20-40 % об./об.), в кристалічну модифікацію 1 (вгорі) через кристалічну модифікацію 12 (в середині).

На Фіг. 6 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води (70:30 % об./об.).

На Фіг. 7 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2A, що отримується з суміші ацетону і води (50:50 % об./об.).

На Фіг. 8 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2A, що отримується з суміші 2-пропанолу і води (50:50 % об./об.).

На Фіг. 9 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2A, що отримується з суміші 1,4-діоксану і води (50:50 % об./об.).

На Фіг. 10 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2B, що отримується з метанолу. Вода, яка необхідна для кристалізації форми 2, була отримана з повітря через гігроскопічний метанол.

На Фіг. 11 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2B, що отримується із суміші ацетонітрилу і води (40:60 % об./об.).

На Фіг. 12 показана порошкова рентгенівська дифрактограма кристалічної модифікації 2C, що отримується із суміші ДМСО і води (50:50 % об./об.).

На Фіг. 13 показаний графік термогравіметричного аналізу (ТГА) зміни маси кристалічної модифікації 1.

На Фіг. 14 показаний графік термогравіметричного аналізу (ТГА) зміни маси кристалічної модифікації 2, отриманої впливом на кристалічну модифікацію 1 парової фази суміші етанолу і води.

На Фіг. 15 показаний графік зміни маси при динамічній сорбції парів (DVS) кристалічної модифікації 1.

На Фіг. 16 показана крива DSC зразка одевіксибату з приблизно 50 % кристалічною фракцією (після попереднього нагрівання і охолодження).

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

5 Винахід, описаний в цьому документі, стосується кристалічної модифікації, яка була виявлена в ході широких досліджень одевіксибату. Було помічено, що одевіксибат може кристалізуватися з ряду органічних розчинників (або сумішей розчинників) шляхом включення молекул сольватів у свою структуру, тим самим утворюючи різні сольвати або змішані сольвати. Хоча більшість цих (змішаних) сольватів нестабільні на повітрі і стають аморфними при сушінні, несподівано було виявлено, що деякі змішані сольвати одевіксибату можуть бути висушені і трансформовані у стабільну кристалічну форму одевіксибату. Примітно, що ця стабільна форма, що далі називається кристалічною модифікацією 1 одевіксибату, може бути утворена з різних змішаних сольватів одевіксибату.

10 Таким чином, у першому аспекті винахід стосується кристалічної модифікації 1 одевіксибату. Цю стабільну кристалічну модифікацію можна отримати із завису одевіксибату в суміші води і органічного розчинника, такого як етанол. У цих умовах спочатку утворюється змішаний сольват, що містить близько двох моль води і від близько одного до близько трьох, наприклад від близько двох до близько трьох, моль етанолу на моль одевіксибату (наприклад, дигідрат-діетанолат або дигідрат-триетанолат). У деяких варіантах здійснення цей змішаний сольват називається кристалічною модифікацією 2. Коли змішаний сольват сушать, він втрачає свої молекули органічного розчинника і стає кристалічною модифікацією 1. Не бажаючи зв'язувати себе теорією, вважається, що молекули розчинника видаляються без розчинення і перекристалізації кристалів.

20 Кристалічна модифікація 1 містить порожнини, здатні містити до 2 моль води, зв'язаної з кристалом, на моль одевіксибату, залежно від відносної вологості. Таким чином, ця форма формально являє собою канальний гідрат. Однак при відносній вологості близько 30 % кристалічна модифікація 1 містить по суті стехіометричну кількість близько 1,5 моль води на моль органічної сполуки і, таким чином, являє собою півторагідрат. По суті стехіометрична кількість води вважається переважною, оскільки вміст води у кристалах залишається по суті постійним навіть при зміні вологості в межах нормального діапазону відносної вологості від приблизно 30 % до приблизно 70 % відносної вологості. Дійсно, при нормальній вологості, такий як RH від приблизно 30 до приблизно 70 %, кристалічна модифікація 1 виявляє відносно низьку гігроскопічність.

25 У одному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1 одевіксибату, що має картину порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, щонайменше зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$  і/або  $12,1\pm 0,2$ .

30 У конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1, що має рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$  і одним або кількома характеристичними піками:  $4,1\pm 0,2$ ,  $4,6\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$  і  $10,7\pm 0,2$ .

40 У ще більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1, що має рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,6\pm 0,2$ ,  $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$ .

45 У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,1\pm 0,2$ ,  $4,6\pm 0,2$ ,  $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$ , і одним або кількома  $8,1\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,3\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,3\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $29,8\pm 0,2$  і  $30,6\pm 0,2$ .

50 У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,1\pm 0,2$ ,  $4,6\pm 0,2$ ,  $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $8,1\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,8\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,3\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,3\pm 0,2$ ,  $18,9\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$ ,  $29,8\pm 0,2$  і  $30,6\pm 0,2$ .

55 У конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 1.

60 У той час як кристалічна модифікація 1 являє собою півторагідрат, що містить близько 3,5 % (мас./мас.) води при відносній вологості близько 30 % (з розрахунку на загальну масу

кристалів), було помічено, що кристал може поглинати додатково 1,5 % (мас.) води при підвищенні вологості до 95 %. Сорбція і десорбція цієї додаткової води повністю оборотні (див., наприклад, приклад 10). Додаткова вода може адсорбуватися на поверхні або може додатково заповнювати канали структури. У деяких варіантах здійснення термін «гіпергідратований» стосується кристалічної модифікації 1, що містить від близько 1,5 до близько 4 моль води на моль одевіксибату, наприклад, від близько 1,5 до близько 3,5, або, наприклад, від близько 1,5 до 3, або, наприклад, від близько 1,5 до близько 2,5, або, наприклад, від близько 1,5 до близько 2 моль води на моль одевіксибату. У деяких варіантах здійснення термін «гіпергідратований» стосується кристалічної модифікації 1, що містить від близько 2 до близько 4 моль води на моль одевіксибату, наприклад, від близько 2 до близько 3,5, або, наприклад, від близько 2 до близько 3, або, наприклад, від близько 2 до 2,5 моль води на моль одевіксибату.

Було помічено, що діаграма XRPD гіпергідратованої кристалічної модифікації 1 трохи змінюється при сушінні, наприклад при 50 °C у вакуумі. Невеликий зсув піків найбільш виразно видний в діапазонах  $2\theta$  5-13° і 18-25°, як показано на фігурах 3 і 4, відповідно. Вплив на висушену модифікацію підвищеної відносної вологості, такої як відносна вологість до 95%, знову приводить до появи картини XRPD гіпергідратованої модифікації. Зсуви піків є результатом змін об'єму елементарної комірки, які відбуваються, коли молекули води входять в кристалічну структуру і виходять з неї.

Таким чином, в іншому варіанті здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1, що має картину порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, щонайменше зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,7\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$  і/або  $12,0\pm 0,2$ .

У деяких варіантах здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,7\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$  і  $12,0\pm 0,2$  і одним або кількома характеристичними піками:  $4,0\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $9,6\pm 0,2$  і  $10,8\pm 0,2$ .

У більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,0\pm 0,2$ ,  $5,7\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $9,6\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$ .

У наступному варіанті здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,0\pm 0,2$ ,  $5,7\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $9,6\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$ , і одним або кількома  $4,7\pm 0,2$ ,  $8,0\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $13,3\pm 0,2$ ,  $14,1\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,3\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $20,1\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $26,2\pm 0,2$ ,  $26,5\pm 0,2$ ,  $28,3\pm 0,2$  і  $30,9\pm 0,2$ .

У ще одному варіанті здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,0\pm 0,2$ ,  $4,7\pm 0,2$ ,  $5,7\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $8,0\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $9,6\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $13,3\pm 0,2$ ,  $14,1\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,3\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $20,1\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $26,2\pm 0,2$ ,  $26,5\pm 0,2$ ,  $28,3\pm 0,2$  і  $30,9\pm 0,2$ .

У ще іншому варіанті здійснення винахід стосується гіпергідратованої кристалічної модифікації 1 одевіксибату, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 2.

У деяких варіантах здійснення кристалічність кристалічної модифікації 1 вище ніж близько 99%. Кристалічність можна виміряти методами диференційної скануючої калориметрії (DSC), наприклад, як описано в експериментальному розділі.

Кристалічна модифікація 1 має низку переваг перед аморфним одевіксибатом. Відносно низька гігроскопічність кристалічної модифікації 1 при нормальній вологості, такої як 30-70 % RH, полегшує поводження з одевіксибатом і його зберігання. Крім того, кристалічна модифікація 1 не містить високих рівнів залишкових розчинників. Навпаки, було помічено, що партії неочищеного аморфного одевіксибату можуть містити залишкові розчинники (такі як мурашина кислота) на рівнях, які набагато перевищують нормативні межі. Експерименти зі стабільності також показали, що кристалічна модифікація 1 одевіксибату демонструє більш високу хімічну стабільність, ніж аморфний одевіксибат.

Кристалічна модифікація 1 може мати одну або кілька додаткових переваг, таких як більш висока фізична і термодинамічна стабільність, ніж аморфний одевіксибат; більш відтворювана розчинність, ніж у аморфного одевіксибату; або поліпшена здібність до переробки в препарат. Такі властивості дуже важливі для фармацевтичних препаратів одевіксибату.

У другому аспекті винахід стосується кристалічної модифікації 2 одевіксибату. Було виявлено, що кристалічна модифікація 2 може бути отримана не тільки з суміші етанолу і води, як описано вище, а також з метанолу і деяких інших сумішей розчинника і води, включаючи суміші метанолу і води, 2-пропанолу і води, ацетону і води, ацетонітрилу і води, 1,4-діоксану і води, ДМФ і води і ДМСО і води. Кристалічна модифікація 2 являє собою змішаний сольват, що містить приблизно два моля води і приблизно від одного до приблизно трьох молей органічного розчинника на моль одевіксибату. У деяких варіантах здійснення змішаний сольват включає від близько 1,7 до близько 2,3, від близько 1,8 до близько 2,2, від близько 1,9 до близько 2,1 або від близько 1,95 до близько 2,05 моль води, зв'язаної з кожним молем одевіксибату в кристалі (включаючи воду, яка може бути адсорбована на поверхні кристалу).

Цікаво, що діаграми XRPD кристалічних модифікацій, отриманих з цих різних сумішей, по суті однакові (див. фігури 6-12). Тому вважається, що кристалічна модифікація 2 може існувати у вигляді різних ізоструктурних сольватів (також відомих як ізоморфні сольвати). У цих ізоструктурних сольватах кристалічна модифікація 2 включає різні розчинники (у вигляді суміші з водою). Присутність різних розчинників викликає невеликі зміни об'єму елементарної комірки, але інакше не приводить до якого-небудь значного спотворення кристалічної структури кристалічної модифікації 2. Тем не менше, діаграми XRPD ізоструктурних сольватів можуть трохи відрізнитися. Три схожі, але дещо різні форми кристалічної модифікації 2 називаються в цьому документі кристалічними модифікаціями 2A, 2B і 2C, і разом називаються «кристалічною модифікацією 2». Суттєво, що було виявлено, що при сушінні кристалічні модифікації 2A, 2B і 2C можуть утворювати кристалічну модифікацію 1, незалежно від суміші розчинників, з якої кристалічна модифікація 2 кристалізувалася.

У першому варіанті здійснення винаходу кристалічний змішаний сольват являє собою кристалічну модифікацію 2A, що отримується з метанолу і води, ацетону і води, 1,4-діоксану і води, ДМФ і води або 2-пропанолу і води, що має картину порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, щонайменше зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$  і/або  $11,8\pm 0,2$ .

У конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води, ацетону і води, 1,4-діоксану і води, ДМФ і води або 2-пропанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$  і  $11,8\pm 0,2$  і одним або кількома характеристичними піками:  $6,4\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$  і  $9,5\pm 0,2$ .

У ще більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води, ацетону і води, 1,4-діоксану і води, ДМФ і води або 2-пропанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,4\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$  і  $11,8\pm 0,2$ .

У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при  $2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,4\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$  і  $11,8\pm 0,2$ , і одним або кількома  $5,9\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $9,8\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $11,0\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $11,4\pm 0,2$ ,  $12,7\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $14,7\pm 0,2$ ,  $15,1\pm 0,2$ ,  $15,8\pm 0,2$ ,  $16,3\pm 0,2$ ,  $17,2\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,9\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $24,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,3\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $26,9\pm 0,2$ ,  $29,8\pm 0,2$ ,  $30,4\pm 0,2$ ,  $30,8\pm 0,2$  і  $31,6\pm 0,2$ .

У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $5,9\pm 0,2$ ,  $6,4\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $9,8\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $11,0\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $11,4\pm 0,2$ ,  $11,8\pm 0,2$ ,  $12,7\pm 0,2$ ,  $13,9\pm 0,2$ ,  $14,7\pm 0,2$ ,  $15,1\pm 0,2$ ,  $15,8\pm 0,2$ ,  $16,3\pm 0,2$ ,  $17,2\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,9\pm 0,2$ ,  $23,2\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $24,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$ ,  $25,3\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $26,9\pm 0,2$ ,  $29,8\pm 0,2$ ,  $30,4\pm 0,2$ ,  $30,8\pm 0,2$  і  $31,6\pm 0,2$ .

У одному конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з метанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 6.

У іншому конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з суміші ацетону і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 7.

У ще одному конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2A, що отримується з суміші 2-пропанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 8.

5 2A, що отримується з суміші 1,4-діоксану і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 9.

У другому конкретному варіанті здійснення винаходу кристалічний змішаний сольват являє собою кристалічну модифікацію 2B, що отримується з метанолу або з суміші метанолу і води або ацетонітрилу і води, що має картину порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, щонайменше зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$  і/або  $11,6\pm 0,2$ .

10 У конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, що отримується з метанолу або з суміші метанолу і води або ацетонітрилу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$  і  $11,6\pm 0,2$  і одним або кількома характеристичними піками:  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$  і  $20,3\pm 0,2$ .

20 У ще більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, що отримується з метанолу або з суміші метанолу і води або ацетонітрилу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$  і  $20,3\pm 0,2$ .

25 У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, отриманої з метанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$  і  $20,3\pm 0,2$ , і одним або кількома  $5,8\pm 0,2$ ,  $8,7\pm 0,2$ ,  $9,7\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $16,8\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,6\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,5\pm 0,2$ ,  $23,8\pm 0,2$ ,  $23,9\pm 0,2$ ,  $25,4\pm 0,2$ ,  $26,3\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $30,1\pm 0,2$  і  $30,6\pm 0,2$ .

30 У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, отриманої з метанолу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $5,8\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $8,7\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $9,7\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $14,5\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $16,8\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,3\pm 0,2$ ,  $20,6\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,5\pm 0,2$ ,  $23,8\pm 0,2$ ,  $23,9\pm 0,2$ ,  $25,4\pm 0,2$ ,  $26,3\pm 0,2$ ,  $26,7\pm 0,2$ ,  $30,1\pm 0,2$  і  $30,6\pm 0,2$ .

35 У одному конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, що отримується з метанолу, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 10.

40 У іншому конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2B, що отримується з суміші ацетонітрилу і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 11.

40 У третьому варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2C, що отримується з суміші ДМСО і води, що має картину порошкової рентгенівської дифракції (XRPD), отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, щонайменше зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$  і/або  $23,9\pm 0,2$ .

45 У конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2C, що отримується з суміші ДМСО і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$  і  $23,9\pm 0,2$  і одним або кількома характеристичними піками:  $11,5\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$  і  $20,2\pm 0,2$ .

50 У ще більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2C, що отримується з суміші ДМСО і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зі специфічними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$  і  $23,9\pm 0,2$ .

55 У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2C, що отримується з суміші ДМСО і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$  і  $23,9\pm 0,2$ , і одним або кількома  $4,9\pm 0,2$ ,  $5,8\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $9,7\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $15,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $22,8\pm 0,2$ ,  $25,3\pm 0,2$ ,  $26,6\pm 0,2$ ,  $27,3\pm 0,2$ ,  $27,4\pm 0,2$ ,  $28,6\pm 0,2$ ,  $30,1\pm 0,2$  і  $30,2\pm 0,2$ .

У ще навіть більш конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2С, що отримується з суміші ДМСО і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з характеристичними піками при значеннях кута  $2\theta$   $4,9\pm 0,2$ ,  $5,0\pm 0,2$ ,  $5,8\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $8,6\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $9,7\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $15,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $17,9\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $21,1\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,8\pm 0,2$ ,  $23,9\pm 0,2$ ,  $25,3\pm 0,2$ ,  $26,6\pm 0,2$ ,  $27,3\pm 0,2$ ,  $27,4\pm 0,2$ ,  $28,6\pm 0,2$ ,  $30,1\pm 0,2$  і  $30,2\pm 0,2$ .

У одному конкретному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 2С, що отримується з суміші ДМСО і води, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, по суті показану на фігурі 12.

Як буде зрозуміло з вищевикладеного, виділення і визначення характеристик стабільної кристалічної модифікації 1 було непростою справою. Навіть якщо цей гідрат, кристалічна модифікація 1 не може бути отримана безпосередньо шляхом кристалізації з води. У деяких варіантах здійснення кристалічна модифікація 1 виходить непрямо, наприклад шляхом виділення і висушування кристалічної модифікації 2, яка утворюється при кристалізації одевіксибату з сумішею води і деяких органічних розчинників. У деяких варіантах здійснення кристалічна модифікація 1 виходить з кристалічної модифікації 2 після випаровування молекул розчинника. У деяких варіантах здійснення трансформація кристалічної модифікації 2 в кристалічну модифікацію 1 відбувається через кристалічну проміжну сполуку, а саме – модифікацію 12 (див. фігуру 5). У деяких варіантах здійснення молекули розчинника видаляються з модифікації 2 без розчинення і перекристалізації кристалів.

У іншому аспекті винахід стосується застосування кристалічної модифікації 2 (2А, 2В або 2С) одевіксибату, як описано в цьому документі в способі отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату.

У ще іншому аспекті винахід стосується способу отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату. У деяких варіантах здійснення цей спосіб включає виділення кристалічної модифікації 2 одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші розчинників, яка містить воду і органічний розчинник, вибраний з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО, і їх суміші. У деяких варіантах здійснення спосіб включає виділення кристалічної модифікації 2 одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші розчинників, яка містить воду і органічний розчинник, вибраний з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО.

У деяких варіантах здійснення кристалічність кристалічної модифікації 1 залежить від способу сушіння. Як показано в експериментальному розділі, було помічено, що чудова кристалічність кристалічної модифікації 1 може бути отримана, коли кристалічну модифікацію 2 сушать у вакуумі (наприклад, менше 5 мбар) або у потоці азоту. Вважається, що сушіння кристалічної модифікації 2 в цих умовах дає зневоднену форму, яка потім швидко поглинає воду з повітря.

У деяких варіантах здійснення таким чином, спосіб отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату включає наступні стадії:

виділення кристалічної модифікації 2 одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші розчинників, яка містить воду і органічний розчинник, вибраний з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО; і сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

У переважному варіанті здійснення кристалічна модифікація 2 одевіксибату являє собою кристалічну модифікацію 2А одевіксибату. У ще більш переважному варіанті здійснення кристалічну модифікацію 2А одевіксибату отримують з суміші води і етанолу.

У деяких варіантах здійснення спосіб отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату включає наступні стадії:

виділення кристалічної модифікації 2А одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші води і етанолу; і сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

У деяких варіантах здійснення кристалічність кристалічної модифікації 1 залежить від складу суміші води і органічного розчинника. Наприклад, чудова кристалічність кристалічної модифікації 1 може бути отримана зі зразків кристалічної модифікації 2А, які виходять із завису одевіксибату в суміші 60:40 (% об./об.) етанолу і води при температурі 22 °С. У переважному варіанті здійснення вміст етанолу в суміші розчинників становить від близько 55 до близько 75 % (об./об.), зокрема, від близько 60 до близько 70 % (об./об.). У деяких варіантах здійснення вміст етанолу в суміші розчинників становить близько 60 % (об./об.). У деяких варіантах

здійснення вміст етанолу в суміші розчинників становить близько 65 % (об./об.). У деяких варіантах здійснення вміст етанолу в суміші розчинників становить близько 70 % (об./об.).

У деяких варіантах здійснення кристалічність кристалічної модифікації 2А збільшується, коли виділені кристали піддають впливу атмосфери, що містить від 40 до 60 % (об./об.) етанолу протягом щонайменше 24 годин.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає наступні стадії:

а) приготування насиченого розчину одевіксибату в суміші води і органічного розчинника, вибраного з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО;

б) додавання надлишку одевіксибату в насичений розчин зі стадії а), отримуючи таким чином завис;

с) перемішування завису при температурі від близько 0 до близько 25 °С протягом щонайменше 24 годин;

д) виділення твердої речовини, отриманої на стадії с);

е) сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає наступні стадії:

а) приготування насиченого розчину одевіксибату в суміші води і етанолу;

б) додавання надлишку одевіксибату в насичений розчин зі стадії а), отримуючи таким чином завис;

с) перемішування завису при температурі від близько 20 до близько 25 °С, переважно, близько 22 °С, протягом щонайменше 24 годин;

д) виділення твердої речовини, отриманої на стадії с);

е) необов'язковий вплив на кристали зі стадії д) атмосфери етанол/вода; і

ф) сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

Альтернативно, кристалічна модифікація 1 може бути отримана додаванням в насичений розчин одевіксибату в суміші води і придатного органічного розчинника затравкових кристалів. Так, в іншому варіанті здійснення спосіб включає наступні стадії:

а) приготування насиченого розчину одевіксибату в суміші води і органічного розчинника, вибраного з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО;

б) додавання в насичений розчин зі стадії а) затравкових кристалів;

с) перемішування завису при температурі від близько 0 до близько 25 °С протягом щонайменше 24 годин;

д) виділення твердої речовини, отриманої на стадії с);

е) сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

У деяких варіантах здійснення спосіб включає наступні стадії:

а) приготування насиченого розчину одевіксибату в суміші води і етанолу;

б) додавання в насичений розчин зі стадії а) затравкових кристалів;

с) перемішування завису при температурі від близько 20 до близько 25 °С, переважно, 22 °С, протягом щонайменше 24 годин;

д) виділення твердої речовини, отриманої на стадії с);

е) необов'язковий вплив на кристали зі стадії д) атмосфери етанол/вода; і

ф) сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

Як затравкові кристали можна використовувати зразок завису кристалічної модифікації 2. Як альтернатива може використовуватися кристалічна модифікація 1. Вважається, що ця форма швидко трансформується в кристалічну модифікацію 2 при додаванні до суміші розчинників у процесі кристалізації.

У додатковому аспекті винахід стосується кристалічної модифікації 1 одевіксибату, отриманої способом, що включає стадії:

виділення кристалічної модифікації 2 одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші розчинників, яка містить воду і органічний розчинник, вибраний з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО; і

сушіння твердої речовини у вакуумі або у потоці азоту.

У наступному аспекті винахід також стосується кристалічної модифікації 1 одевіксибату, як описано в цьому документі для застосування в терапії.

Одевіксибат є інгібітором транспортера жовчних кислот (ІВАТ) в клубовій кишці. Переносник жовчних кислот клубової кишки (ІВАТ) є основним механізмом повторної абсорбції жовчних кислот із шлунково-кишкового тракту. Часткова або повна блокада цього механізму одевіксибату приведе до зниження концентрації жовчних кислот у стінці тонкої кишки, ворітній вені, паренхімі печінки, внутрішньопечінковому біліарному дереві і позапечінковому біліарному

дереві, включаючи жовчний міхур. Захворювання, при яких може допомогти часткова або повна блокада механізму IBAT, можуть бути захворюваннями, що мають як первинний патофізіологічний дефект симптоми надмірної концентрації жовчних кислот у сироватці і у вищезгаданих органах. Кристалічна модифікація 1 одевіксібату, описана в цьому документі, таким чином, може бути використана для лікування або запобігання станам, порушенням і захворюванням, при яких бажане інгібування циркуляції жовчних кислот, таких як серцево-судинні захворювання, порушення метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози, шлунково-кишкові захворювання і порушення, захворювання і розлади печінки.

Серцево-судинні захворювання і порушення метаболізму жирних кислот і утилізації глюкози включають, але не обмежуються ними, гіперхолестеринемію; порушення обміну жирних кислот; цукровий діабет 1 і 2 типу; ускладнення діабету, зокрема катаракта, мікро- і макросудинні захворювання, ретинопатія, невропатія, нефропатія і уповільнене загоєння ран, ішемія тканин, діабетична стопа, артеріосклероз, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, стабільна стенокардія, інсульт, периферичні артеріальні оклюзійні захворювання, кардіоміопатія, серцева недостатність, порушення серцевого ритму і рестеноз судин; захворювання, пов'язані з діабетом, такі як інсулінорезистентність (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертензія; і для підвищення рівня ліпопротеїнів високої гутини.

Захворювання і розлади шлунково-кишкового тракту включають запор (включаючи хронічний запор, функціональний запор, хронічний ідіопатичний запор (CIC), періодичний/спорадичний запор, запор, вторинний відносно цукрового діабету, запор, вторинний відносно інсульту, запор, вторинний відносно хронічного захворювання нирок, запор, вторинний відносно розсіяного склерозу, запор, вторинний відносно хвороби Паркінсона, запор, вторинний відносно системного склерозу, запор, викликаний ліками, синдром подразненого кишечника із запором (СРК-3), синдром подразненого кишечника змішаний (СРК-С), дитячий функціональний запор і запор, викликаний опіоїдами); хворобу Крона; первинну мальабсорбцію жовчних кислот; синдром подразненого кишечника (СРК); запальне захворювання кишечника (ЗЗК); запалення клубової кишки; і рефлюксу хворобу і її ускладнення, такі як стравохід Барета, жовчний рефлюкс-езофагіт і жовчний рефлюкс-гастрит. Лікування і профілактика запору також описані в WO 2004/089350, повністю включеного в цей документ за допомогою посилання.

Захворювання печінки, як визначено в цьому документі, являє собою захворювання печінки і зв'язаних з нею органів, таких як підшлункова залоза, ворітна вена, паренхіма печінки, внутрішньопечінкове біліарне дерево, позапечінкове біліарне дерево і жовчний міхур. У деяких варіантах здійснення захворювання печінки є захворювання печінки, залежне від жовчних кислот. У деяких варіантах здійснення захворювання печінки включає підвищені рівні жовчних кислот у сироватці крові і/або в печінці. У деяких варіантах здійснення захворювання печінки являє собою холестатичне захворювання печінки. Захворювання і порушення печінки включають, але не обмежуються ними, спадкове порушення метаболізму печінки; вроджені порушення синтезу жовчної кислоти; вроджені аномалії жовчних протоків; атрезію жовчовивідних шляхів; пост-касайську атрезію жовчних шляхів; атрезію жовчних шляхів після трансплантації печінки; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестази; церебротендинний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ВА; синдром Зелвегера; захворювання печінки, пов'язане з кістозним фіброзом; дефіцит альфа 1-антитрипсину; синдром Алагіля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчної кислоти (ВА); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 і неспецифічний PFIC, пост-жовчний відвідний PFIC і пост-трансплантаційний PFIC; доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 і неспецифічний BRIC, BRIC після біліарного відведення і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (PBC); фіброз печінки; неалкогольну жирову хворобу печінки (NAFLD); неалкогольний стеатогепатит (NASH); портальну гіпертензію; холестаза; холестаза при синдромі Дауна; лікарський холестаза; внутрішньопечінковий холестаза при вагітності (жовтяниця при вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); холестаза, пов'язаний з низьким вмістом фосфоліпідів; синдром лімфедемного холестази 1 (LSC1); первинний склерозивний холангіт (PSC); холангіт, пов'язаний з імуноглобуліном G4; первинний біліарний холангіт; холелітіаз (жовчні камені); жовчний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хворобу Каролі; зляккісність жовчних протоків; зляккісну пухлину, що викликає

закупорювання жовчного дерева; стриктури жовчних шляхів; холангіопатію при СНІДові; ішемічну холангіопатію; шкірний свербіж через холестаза або жовтяницю; панкреатит; хронічне аутоімунне захворювання печінки, яке призводить до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гостру жирну печінку; ожиріння печінки при вагітності; лікарський гепатит; порушення перевантаження залізом; вроджений дефект синтезу жовчних кислот 1 типу (BAS 1 типу); лікарське ураження печінки (DILI); фіброз печінки; вроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіоз, склерозивний холангіт (NISCH); еритропоетичну протопорфірію (EPP); ідіопатичну дуктопенію дорослого віку (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (INH); несиндромальну недостатність міжчасткових жовчних протоків (NS PILBD); цироз у дітей у північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність сироваткової жовчної кислоти, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляція передсердь) при аномальному профілі жовчних кислот сироватки, кардіоміопатію, пов'язану з цирозом печінки («холекардія»), і виснаження скелетних м'язів, пов'язане з холестатичною хворобою печінки; вірусний гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D і гепатит E); гепатоцелюлярну карциному (гепатому); холангіокарциному; рак шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з жовчними кислотами; і холестаза, викликаний пухлинами і новоутвореннями печінки, жовчних шляхів і підшлункової залози. Лікування і профілактика захворювань печінки також описані в WO 2012/064266, який повністю включений в цей документ як посилання.

Інші захворювання, які можна лікувати або запобігати їм за допомогою кристалічної модифікації 1 одевіксибату, включають синдроми гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу утримування хіломікронів (CRD) і ситостеролемію); гіпервітаміноз і остеопетроз; гіпертонію; гломерулярну гіперфільтрацію; і шкірний свербіж при нирковій недостатності.

Атрезія жовчовивідних шляхів є рідкісним захворюванням печінки у дітей, яке включає часткове або повне закупорювання (або навіть відсутність) великих жовчних протоків. Це блокування або відсутність викликає холестаза, який призводить до накопичення жовчних кислот, які пошкоджують печінку. У деяких варіантах здійснення накопичення жовчних кислот відбувається у позапечінковому біліарному дереві. У деяких варіантах здійснення накопичення жовчних кислот відбувається у внутрішньопечінковому біліарному дереві. Поточним стандартом лікування є процедура Касаї, яка являє собою операцію з видалення закупорених жовчних протоків і прямого з'єднання частини тонкої кишки з печінкою. Зараз немає схвалених лікарських препаратів для лікування цього розладу.

У цьому документі запропоновані способи лікування атрезії жовчних протоків у суб'єкта, який потребує цього, які включають введення терапевтично ефективної кількості кристалічної модифікації I одевіксибату. У деяких варіантах здійснення суб'єкт пройшов процедуру Касаї перед введенням кристалічної модифікації I одевіксибату. У деяких варіантах здійснення суб'єкту вводять кристалічну модифікацію I одевіксибату перед проходженням процедури Касаї. У деяких варіантах здійснення лікування атрезії жовчних шляхів знижує рівень жовчних кислот у сироватці у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення винаходу рівень жовчних кислот у сироватці визначається, наприклад, за допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загальної кількості жовчних кислот, як описано в роботі Danese et al., PLoS One. 2017, vol. 12(6): e0179200, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення рівень жовчних кислот у сироватці може знижуватися, наприклад, на 10-40 %, 20-50 %, 30-60 %, 40-70 %, 50-80 % або більше 90 % від рівня жовчних кислот сироватки крові до введення кристалічної модифікації I одевіксибату. У деяких варіантах здійснення лікування атрезії жовчних шляхів включає лікування свербіжу.

PFIC являє собою рідкісне генетичне захворювання, на яке, за оцінками, страждає від одного з 50 000 до 100 000 дітей, народжених у всьому світі, і яке викликає прогресуюче, небезпечне для життя захворювання печінки.

Одним із проявів PFIC є свербіж, який часто призводить до серйозного погіршення якості життя. У деяких випадках PFIC призводить до цирозу і печінкової недостатності. Поточні методи лікування включають часткове зовнішнє відведення жовчних шляхів (PEBD) і трансплантацію печінки, однак ці варіанти можуть нести значний ризик післяопераційних ускладнень, а також психологічних і соціальних проблем.

Були ідентифіковані три альтернативні генні дефекти, які корелюють з трьома окремими підтипами PFIC, відомими як 1, 2 і 3.

PFIC 1 типу, який іноді називають «хворобою Байлера», викликається порушенням секреції жовчі через мутації в гені ATP8B1, який кодує білок, що допомагає підтримувати відповідний баланс жирів, відомих як фосфоліпіди, в клітинних мембранах жовчних протоків. Дисбаланс цих

фосфоліпідів пов'язаний з холестазом і підвищеним вмістом жовчних кислот у печінці. У суб'єктів, уражених PFIC 1 типу, холестаза звичайно розвивається в перші місяці життя, а за відсутності хірургічного лікування розвивається до цирозу і термінальної стадії захворювання печінки до кінця першого десятиріччя життя.

5 PFIC 2 типу, який іноді називають «синдромом Байлера», викликається порушенням секреції солей жовчних кислот через мутації в гені ABCB11, який кодує білок, відомий як насос експорту солей жовчних кислот, який виводить жовчні кислоти з печінки. У суб'єктів з PFIC 2 типу часто розвивається печінкова недостатність протягом перших кількох років життя, і вони піддаються підвищеному ризику розвитку типу раку печінки, відомого як гепатоцелюлярна карцинома.

10 PFIC 3 типу, який звичайно виявляється в перші роки дитинства прогресуючим холестазом, викликаний мутаціями в гені ABCB4, який кодує переносник, що переміщує фосфоліпіди через клітинні мембрани.

Крім того, передбачається, що причиною PFIC є мутації гена TJP2, гена NR1H4 або гена Muo5b. Крім того, у деяких суб'єктів з PFIC немає мутації в жодному з генів ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або Muo5b. У цих випадках причина стану невідома.

15 Типові мутації гена ATP8B1 або отриманого білка перераховані в таблицях 1 і 2 з нумерацією, оснований на білку ATP8B1 дикого типу людини (наприклад, SEQ ID NO: 1) або гені (наприклад, SEQ ID NO: 2). Типові мутації гена ABCB11 або отриманого білка перераховані в таблицях 3 і 4 з нумерацією, оснований на людському білку ABCB11 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO: 3) або гені (наприклад, SEQ ID NO: 4).

20 Фахівцям у даній галузі техніки зрозуміло, що положення амінокислоти в послідовності еталонного білка, яке відповідає конкретному положенню амінокислоти в SEQ ID NO: 1 або 3, може бути визначене шляхом вирівнювання послідовності еталонного білка з SEQ ID NO: 1 або 3 (наприклад, за допомогою програмного забезпечення, такого як ClustalW2). Зміни цих залишків (які називаються тут «мутаціями») можуть включати в себе заміни однієї або кількох амінокислот, вставки всередині або по боках послідовностей, і делеції всередині або по боках послідовностей. Як можуть зрозуміти фахівці в даній галузі техніки, положення нуклеотиду в послідовності еталонного гена, яке відповідає певному положенню нуклеотиду в SEQ ID NO: 2 або 4, може бути визначене шляхом вирівнювання послідовності еталонного гена з SEQ ID NO: 2 або 4 (наприклад, за допомогою програмного забезпечення, такого як ClustalW2). Зміни цих залишків (які називаються тут «мутаціями») можуть включати заміни одного або кількох нуклеотидів, вставки всередині або по боках послідовностей, і делеції всередині або по боках послідовностей. Див. також роботу Kooistra, et al., «KLIFS: A structural kinase-ligand interaction database», Nucleic Acids Res. 2016, vol. 44, no. D1, pp. D365-D371, яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання.

## Типові мутації ATP8B1

Положення амінокислоти 3 (наприклад, T3K) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 23 (наприклад, P23L) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 45 (наприклад, N45T) <sup>5,8,9</sup>
Положення амінокислоти 46 (наприклад, R46X) <sup>A,25</sup>
Положення амінокислоти 62 (наприклад, C62R) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 63 (наприклад, T63T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 70 (наприклад, D70N) <sup>1,6</sup>
Положення амінокислоти 71 (наприклад, R71H) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 78 (наприклад, H78Q) <sup>19</sup>
Положення амінокислоти 82 (наприклад, T82T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 92 (наприклад, Y92Y) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 93 (наприклад, A93A) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 96 (наприклад, A96G) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 114 (наприклад, E114Q) <sup>8</sup>
Положення амінокислоти 127 (наприклад, L127P <sup>6</sup> , L127V <sup>36</sup> )
Положення амінокислоти 177 (наприклад, T177T) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 179 (наприклад, E179X) <sup>29</sup>
Δ Положення амінокислот 185-282 <sup>44</sup>
Положення амінокислоти 197 (наприклад, G197Lfs*10) <sup>22</sup>
Положення амінокислоти 201 (наприклад, R201S <sup>27</sup> , R201H <sup>35</sup> )
Положення амінокислоти 203 (наприклад, K203E <sup>5,8</sup> , K203R <sup>9</sup> , K203fs <sup>25</sup> )
Положення амінокислоти 205 (наприклад, N205fs <sup>6</sup> , N205Kfs*2 <sup>35</sup> )
Положення амінокислоти 209 (наприклад, P209T) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 217 (наприклад, S217N) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 232 (наприклад, D232D) <sup>30</sup>
Положення амінокислоти 233 (наприклад, G233R) <sup>38</sup>
Положення амінокислоти 243 (наприклад, L243fs*28) <sup>33</sup>
Положення амінокислоти 265 (наприклад, C265R) <sup>25</sup>
Положення амінокислоти 271 (наприклад, R271X <sup>13</sup> , R271R <sup>30</sup> )
Положення амінокислоти 288 (наприклад, L288S) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 294 (наприклад, L294S) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 296 (наприклад, R296C) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 305 (наприклад, F305I) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 306 (наприклад, C306R) <sup>23</sup>
Положення амінокислоти 307 (наприклад, H307L) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 308 (наприклад, G308V <sup>1</sup> , G308D <sup>6</sup> , G308S <sup>35</sup> )
Положення амінокислоти 314 (наприклад, G314S) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 320 (наприклад, M320Vfs*13) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 337 (наприклад, M337R) <sup>18</sup>
Положення амінокислоти 338 (наприклад, N338K) <sup>18</sup>
Положення амінокислоти 340 (наприклад, M340V) <sup>18</sup>
Положення амінокислоти 344 (наприклад, I344F) <sup>6,20</sup>
Положення амінокислоти 349 (наприклад, I349T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 358 (наприклад, G358R) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 367 (наприклад, G367G) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 368 (наприклад, N368D) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 393 (наприклад, I393V) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 403 (наприклад, S403Y) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 407 (наприклад, S407N) <sup>40</sup>
Положення амінокислоти 412 (наприклад, R412P) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 415 (наприклад, Q415R) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 422 (наприклад, D422H) <sup>35</sup>

Положення амінокислоти 429 (наприклад, E429A) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 446 (наприклад, G446R) <sup>4,11</sup>
Положення амінокислоти 453 (наприклад, S453Y) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 454 (наприклад, D454G) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 455 (наприклад, K455N) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 456 (наприклад, T456M <sup>3,6</sup> , T456K <sup>35</sup> )
Положення амінокислоти 457 (наприклад, G457G <sup>6</sup> , G457fs*6 <sup>33</sup> )
Положення амінокислоти 469 (наприклад, C469G) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 478 (наприклад, H478N) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 500 (наприклад, Y500H) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 525 (наприклад, R525X) <sup>4</sup>
Δ Положення амінокислоти 529 <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 535 (наприклад, H535L <sup>6</sup> , H535N <sup>41</sup> )
Положення амінокислоти 553 (наприклад, P553P) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 554 (наприклад, D554N <sup>1,6</sup> , D554A <sup>35</sup> )
Δ Положення амінокислот 556-628 <sup>44</sup>
Δ Положення амінокислот 559-563 <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 570 (наприклад, L570L) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 577 (наприклад, I577V) <sup>19</sup>
Положення амінокислоти 581 (наприклад, E581K) <sup>35</sup>
Положення амінокислот 554 і 581 (наприклад, D554A+E581K) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 585 (наприклад, E585X) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 600 (наприклад, R600W <sup>2,4</sup> , R600Q <sup>6</sup> )
Положення амінокислоти 602 (наприклад, R602X) <sup>3,6</sup>
Положення амінокислоти 628 (наприклад, R628W) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 631 (наприклад, R631Q) <sup>28</sup>
Δ Положення амінокислот 645-699 <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 661 (наприклад, I661T) <sup>1,4,6</sup>
Положення амінокислоти 665 (наприклад, E665X) <sup>4,6</sup>
Положення амінокислоти 672 (наприклад, K672fs <sup>6</sup> , K672Vfs*1 <sup>35</sup> )
Положення амінокислоти 674 (наприклад, M674T) <sup>19</sup>
Положення амінокислот 78 і 674 (наприклад, H78Q/M674T) <sup>19</sup>
Положення амінокислоти 684 (наприклад, D684D) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 688 (наприклад, D688G) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 694 (наприклад, I694T <sup>6</sup> , I694N <sup>17</sup> )
Положення амінокислоти 695 (наприклад, E695K) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 709 (наприклад, K709fs <sup>6</sup> , K709Qfs*41 <sup>13</sup> )
Положення амінокислоти 717 (наприклад, T717N) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 733 (наприклад, G733R) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 757 (наприклад, Y757X) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 749 (наприклад, L749P) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 792 (наприклад, P792fs) <sup>6</sup>
Δ Положення амінокислоти 795-797 <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 809 (наприклад, I809L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 814 (наприклад, K814N) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 833 (наприклад, R833Q <sup>27</sup> , R833W <sup>41</sup> )
Положення амінокислоти 835 (наприклад, K835Rfs*36) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 845 (наприклад, K845fs) <sup>25</sup>
Положення амінокислоти 849 (наприклад, R849Q) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 853 (наприклад, F853S, F853fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 867 (наприклад, R867C <sup>1</sup> , R867fs <sup>6</sup> , R867H <sup>23</sup> )
Положення амінокислоти 885 (наприклад, K885T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 888 (наприклад, T888T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 892 (наприклад, G892R) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 912 (наприклад, G912R) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 921 (наприклад, S921S) <sup>41</sup>

Положення амінокислоти 924 (наприклад, Y924C) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 930 (наприклад, R930X <sup>6</sup> , R930Q <sup>28</sup> )
Положення амінокислоти 941 (наприклад, R941X) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 946 (наприклад, R946T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 952 (наприклад, R952Q <sup>5,9,15</sup> , R952X <sup>6</sup> )
Положення амінокислоти 958 (наприклад, N958fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 960 (наприклад, A960A) <sup>41</sup>
Δ Положення амінокислоти 971 <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 976 (наприклад, A976E <sup>41</sup> , A976A <sup>43</sup> )
Положення амінокислоти 981 (наприклад, E981K) <sup>20</sup>
Положення амінокислоти 994 (наприклад, S994R) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 1011 (наприклад, L1011fs*18) <sup>33</sup>
Положення амінокислоти 1012 (наприклад, S1012I) <sup>10</sup>
Положення амінокислоти 1014 (наприклад, R1014X) <sup>6,11</sup>
Положення амінокислоти 1015 (наприклад, F1015L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1023 (наприклад, Q1023fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1040 (наприклад, G1040R) <sup>1,6</sup>
Положення амінокислоти 1044 (наприклад, S0144L) <sup>34</sup>
Положення амінокислоти 1047 (наприклад, L1047fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1050 (наприклад, I1050K) <sup>31</sup>
Положення амінокислоти 1052 (наприклад, L1052R) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 1095 (наприклад, W1095X) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 1098 (наприклад, V1098X) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 1131 (наприклад, Q1131X) <sup>44</sup>
Положення амінокислоти 1142 (наприклад, A1142Tfs*35) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 1144 (наприклад, Y1144Y) <sup>43</sup>
Положення амінокислоти 1150 (наприклад, I1150T) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 1152 (наприклад, A1152T) <sup>30</sup>
Положення амінокислоти 1159 (наприклад, P1159P) <sup>25,43</sup>
Положення амінокислоти 1164 (наприклад, R1164X) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1193 (наприклад, R1193fs*39) <sup>33</sup>
Положення амінокислоти 1197 (наприклад, V1197L) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 1208 (наприклад, A1208fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1209 (наприклад, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 1211 (наприклад, F1211L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1219 (наприклад, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> )
Положення амінокислоти 1223 (наприклад, S1223S) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 1233 (наприклад, P1233P) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 1241 (наприклад, G1241fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1248 (наприклад, T1248T) <sup>43</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS3-2A>G <sup>6</sup>
IVS6+5T>G <sup>17,25</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS8+1G>T <sup>6</sup>
IVS9-G>A <sup>26</sup>
IVS12+1G>A <sup>25</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS17-1G>A <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS18+2T>C <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS20-4CT>AA
Мутація сайту сплайсингу IVS21+5G>A <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS23-3C>A <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу 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>
Положення амінокислоти 209 (наприклад, P209T) і c.625+5 G>T <sup>4</sup>
c.628-30G>A <sup>41</sup>
c.628-31C>T <sup>41</sup>
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>
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>
Пропущений екзон 24 <sup>45</sup>
del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>
c.*11C>T <sup>41</sup>
c.*1101+366G >A <sup>7</sup>
g.92918del565 <sup>31</sup>
GC, що передує екзону 16 (наприклад, що приводить до делеції 4 bp) <sup>42</sup>
Зсув рамки від 5' кінця екзона 16 <sup>42</sup>
5' делеція 1,4 kb <sup>46</sup>

Таблиця 2

## Вибрані мутації ATP8B1, асоційовані з PFIC-1

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

Положення амінокислоти 500 (наприклад, Y500H) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 525 (наприклад, R525X) <sup>4</sup>
Δ Положення амінокислоти 529 <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 535 (наприклад, H535L) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 554 (наприклад, D554N) <sup>1,6</sup>
Положення амінокислоти 577 (наприклад, I577V) <sup>19</sup>
Положення амінокислоти 585 (наприклад, E585X) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 600 (наприклад, R600W) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 602 (наприклад, R602X) <sup>3,6</sup>
Положення амінокислоти 661 (наприклад, I661T) <sup>4,6</sup>
Положення амінокислоти 665 (наприклад, E665X) <sup>4,6</sup>
Δ Положення амінокислот 645-699 <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 672 (наприклад, K672fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 674 (наприклад, M674T) <sup>19</sup>
Положення амінокислот 78 і 674 (наприклад, H78Q/M674T) <sup>19</sup>
Положення амінокислоти 688 (наприклад, D688G) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 694 (наприклад, I694N) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 695 (наприклад, E695K) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 709 (наприклад, K709fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 717 (наприклад, T717N) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 733 (наприклад, G733R) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 749 (наприклад, L749P) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 757 (наприклад, Y757X) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 792 (наприклад, P792fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 809 (наприклад, I809L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 853 (наприклад, F853S, F853fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 867 (наприклад, R867fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 892 (наприклад, G892R) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 930 (наприклад, R930X <sup>6</sup> , R952Q <sup>15</sup> )
Положення амінокислоти 952 (наприклад, R952X) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 958 (наприклад, N958fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 981 (наприклад, E981K) <sup>20</sup>
Положення амінокислоти 994 (наприклад, S994R) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 1014 (наприклад, R1014X) <sup>6,11</sup>
Положення амінокислоти 1015 (наприклад, F1015L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1023 (наприклад, Q1023fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1040 (наприклад, G1040R) <sup>1,6</sup>
Положення амінокислоти 1047 (наприклад, L1047fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1095 (наприклад, W1095X) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 1208 (наприклад, A1208fs) <sup>6</sup>
Положення амінокислоти 1209 (наприклад, Y1209Lfs*28) <sup>4</sup>
Положення амінокислоти 1211 (наприклад, F1211L) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1219 (наприклад, D1219H <sup>5</sup> , D1219G <sup>27</sup> )
Мутація сайту сплайсингу IVS3+1_+3delGTG <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS3-2A>G <sup>6</sup>
IVS6+5T>G <sup>17</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS8+1G>T <sup>6</sup>
IVS9-G>A <sup>26</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS17-1G>A <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS18+2T>C <sup>6</sup>
Мутація сайту сплайсингу 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>
Положення амінокислоти 209 (наприклад, P209T) і 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>
del5'UTR-ex18 <sup>11</sup>
c.*1101+366G >A <sup>7</sup>
GC, що передує екзону 16 (наприклад, що приводить до делеції 4 bp) <sup>42</sup>
Зсув рамки от 5' кінця екзона 16 <sup>42</sup>

<sup>A</sup> Мутація А в «Х» означає ранній стоп-кодон

Посилання до таблиць 1 і 2

<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 fur 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.

<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., *Hepatology 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., *Hepatology Res.* 2004, vol. 30(1), p. 1-3.
- <sup>46</sup> van der Woerd et al., *Hepatology* 2015, vol. 61(4), p. 1382-1391.

У деяких варіантах здійснення мутація в ATP8B1 вибрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R.

## Типові мутації ABCB11

Положення амінокислоти 1 (наприклад, M1V) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 4 (наприклад, S4X) <sup>A,64</sup>
Положення амінокислоти 8 (наприклад, R8X) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 19 (наприклад, G19R) <sup>56</sup>
Положення амінокислоти 24 (наприклад, K24X) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 25 (наприклад, S25X) <sup>5,14</sup>
Положення амінокислоти 26 (наприклад, Y26Ifs*7) <sup>38</sup>
Положення амінокислоти 36 (наприклад, D36D) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 38 (наприклад, K38Rfs*24) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 43 (наприклад, V43I) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 49 (наприклад, Q49X) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 50 (наприклад, L50S, L50W) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 52 (наприклад, R52W <sup>26</sup> , R52R <sup>28</sup> )
Положення амінокислоти 56 (наприклад, S56L) <sup>58</sup>
Положення амінокислоти 58 (наприклад, D58N) <sup>62</sup>
Положення амінокислоти 62 (наприклад, M62K) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 66 (наприклад, S66N) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 68 (наприклад, C68Y) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 50 (наприклад, L50S) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 71 (наприклад, L71H) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 74 (наприклад, I74R) <sup>71</sup>
Положення амінокислоти 77 (наприклад, P77A) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 87 (наприклад, T87R) <sup>67</sup>
Положення амінокислоти 90 (наприклад, F90F) <sup>7,27</sup>
Положення амінокислоти 93 (наприклад, Y93S <sup>13</sup> , Y93X <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 96 (наприклад, E96X) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 97 (наприклад, L97X) <sup>39</sup>
Положення амінокислоти 101 (наприклад, Q101Dfs*8) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 107 (наприклад, C107R) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 112 (наприклад, I112T) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 114 (наприклад, W114R) <sup>2,9</sup>
Положення амінокислоти 123 (наприклад M123T) <sup>67</sup>
Положення амінокислоти 127 (наприклад, T127Hfs*6) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 129 (наприклад, C129Y) <sup>25</sup>
Положення амінокислоти 130 (наприклад, G130G) <sup>77</sup>
Положення амінокислоти 134 (наприклад, I134I) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 135 (наприклад, E135K <sup>7,13</sup> , E135L <sup>17</sup> )
Положення амінокислоти 137 (наприклад, E137K) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 157 (наприклад, Y157C) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 161 (наприклад, C161X) <sup>39</sup>
Положення амінокислоти 164 (наприклад, V164Gfs*7 <sup>30</sup> , V164I <sup>85</sup> )
Положення амінокислоти 167 (наприклад, A167S <sup>4</sup> , A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> )
Положення амінокислоти 181 (наприклад, R181I) <sup>35</sup>
Положення амінокислоти 182 (наприклад, I182K) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 183 (наприклад, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )
Положення амінокислоти 185 (наприклад, M185I) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 186 (наприклад, E186G) <sup>2,7,22</sup>
Положення амінокислоти 188 (наприклад, G188W) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 194 (наприклад, S194P) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 198 (наприклад, L198P) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 199 (наприклад, N199Ifs*15X) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 206 (наприклад, I206V) <sup>28</sup>

Положення амінокислоти 212 (наприклад, A212T) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 217 (наприклад, M217R) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 225 (наприклад, T225P) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 226 (наприклад, S226L) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 232 (наприклад, L232Cfs*9) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 233 (наприклад, L233S) <sup>86</sup>
Положення амінокислоти 238 (наприклад, G238V) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 242 (наприклад, T242I) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 245 (наприклад, I245Tfs*26) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 256 (наприклад, A256G) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 260 (наприклад, G260D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 269 (наприклад, Y269Y) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 277 (наприклад, A277E) <sup>77</sup>
Положення амінокислоти 283 (наприклад, E283D) <sup>73</sup>
Положення амінокислот 212 і 283 (наприклад, A212T+E283D) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 284 (наприклад, V284L <sup>7,39</sup> , V284A <sup>7</sup> , V284D <sup>23</sup> )
Положення амінокислоти 297 (наприклад, E297G <sup>1,2,5,7</sup> , E297K <sup>7</sup> )
Положення амінокислоти 299 (наприклад, R299K) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 303 (наприклад, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> R303fsX321 <sup>83</sup> )
Положення амінокислоти 304 (наприклад, Y304X) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 312 (наприклад, Q312H) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 313 (наприклад, R313S) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 314 (наприклад, W314X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 318 (наприклад, K318Rfs*26) <sup>29</sup>
Положення амінокислоти 319 (наприклад, G319G) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 327 (наприклад, G327E) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 330 (наприклад, W330X) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 336 (наприклад, C336S) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 337 (наприклад, Y337H) <sup>21,27</sup>
Положення амінокислоти 342 (наприклад, W342G) <sup>50</sup>
Положення амінокислоти 354 (наприклад, R354X) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 361 (наприклад, Q361X <sup>57</sup> , Q361R <sup>74</sup> )
Положення амінокислоти 366 (наприклад, V366V <sup>28</sup> , V366D <sup>57</sup> )
Положення амінокислоти 368 (наприклад, V368Rfs*27) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 374 (наприклад, G374S) <sup>3</sup>
Положення амінокислоти 380 (наприклад, L380Wfs*18) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 382 (наприклад, A382G) <sup>88</sup>
Δ Положення амінокислот 382-388 <sup>5</sup>
Δ Положення амінокислот 383-389 <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 387 (наприклад, R387H) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 390 (наприклад, A390P) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 395 (наприклад, E395E) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 404 (наприклад, D404G) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 410 (наприклад, G410D) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 413 (наприклад, L413W) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 415 (наприклад, R415X) <sup>42</sup>
Положення амінокислоти 416 (наприклад, I416I) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 420 (наприклад, I420T) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 423 (наприклад, H423R) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 432 (наприклад, R432T) <sup>1,2,7</sup>
Положення амінокислоти 436 (наприклад, K436N) <sup>40</sup>
Положення амінокислоти 440 (наприклад, D440E) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 444 (наприклад, V444A) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 454 (наприклад, V454X) <sup>49</sup>
Положення амінокислоти 455 (наприклад, G455E) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 457 (наприклад, S457Vfs*23) <sup>88</sup>

Положення амінокислоти 461 (наприклад, K461E) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 462 (наприклад, S462R) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 463 (наприклад, T463I) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 466 (наприклад, Q466K) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 470 (наприклад, R470Q <sup>5,7</sup> , R470X <sup>9</sup> )
Положення амінокислоти 471 (наприклад, Y472X) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 472 (наприклад, Y472C <sup>5,27</sup> , Y472X <sup>14</sup> )
Положення амінокислоти 473 (наприклад, D473Q <sup>35</sup> , D473V <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 475 (наприклад, C475X) <sup>29</sup>
Положення амінокислоти 481 (наприклад, V481E) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 482 (наприклад, D482G) <sup>2,5,7</sup>
Положення амінокислоти 484 (наприклад, H484Rfs*5) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 487 (наприклад, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>5</sup> )
Положення амінокислоти 490 (наприклад, N490D) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 493 (наприклад, W493X) <sup>8</sup>
Положення амінокислоти 496 (наприклад, D496V) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 498 (наприклад, I498T) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 499 (наприклад, G499E) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 501 (наприклад, V501G) <sup>68</sup>
Положення амінокислоти 504 (наприклад, E504K) <sup>79</sup>
Положення амінокислоти 510 (наприклад, T510T) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 512 (наприклад, I512T) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 515 (наприклад, N515T <sup>5,7</sup> , N515D <sup>64</sup> )
Положення амінокислоти 516 (наприклад, I516M) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 517 (наприклад, R517H) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 520 (наприклад, R520X) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 523 (наприклад, A523G) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 528 (наприклад, I528Sfs*21 <sup>5</sup> , I528X <sup>9</sup> , I528T <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 535 (наприклад, A535A <sup>7</sup> , A535X <sup>89</sup> )
Положення амінокислоти 540 (наприклад, F540L) <sup>46</sup>
Положення амінокислоти 541 (наприклад, I541L <sup>5,7</sup> , I541T <sup>5,17</sup> )
Положення амінокислоти 546 (наприклад, Q546K <sup>39</sup> , Q546H <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 548 (наприклад, F548Y) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 549 (наприклад, D549V) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 554 (наприклад, E554K) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 556 (наприклад, G556R) <sup>67</sup>
Положення амінокислоти 558 (наприклад, Q558H) <sup>23</sup>
Положення амінокислоти 559 (наприклад, M559T) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 562 (наприклад, G562D <sup>5,7</sup> , G562S <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 570 (наприклад, A570T <sup>2,5,7</sup> , A570V <sup>26</sup> )
Положення амінокислоти 575 (наприклад, R575X <sup>2,5</sup> , R575Q <sup>21</sup> )
Положення амінокислоти 580 (наприклад, L580P) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 586 (наприклад, T586I) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 587 (наприклад, S587X) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 588 (наприклад, A588V <sup>5,7</sup> , A588P <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 591 (наприклад, N591S) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 593 (наприклад, S593R) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 597 (наприклад, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )
Положення амінокислоти 603 (наприклад, K603K) <sup>55</sup>
Положення амінокислоти 609 (наприклад, H609Hfs*46) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 610 (наприклад, I610Gfs*45 <sup>9</sup> , I610T <sup>57</sup> ) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 615 (наприклад, H615R) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 616 (наприклад, R616G <sup>28</sup> , R616H <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 619 (наприклад, T619A) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 623 (наприклад, A623A) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 625 (наприклад, T625Nfs*5) <sup>26</sup>

Положення амінокислоти 627 (наприклад, I627T) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 628 (наприклад, G628Wfs*3) <sup>70</sup>
Положення амінокислоти 636 (наприклад, E636G) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 648 (наприклад, G648Vfs*6 <sup>5</sup> , G648V <sup>50</sup> )
Положення амінокислоти 655 (наприклад, T655I) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 669 (наприклад, I669V) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 676 (наприклад, D676Y) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 677 (наприклад, M677V) <sup>7,13</sup>
Положення амінокислоти 679 (наприклад, A679V) <sup>58</sup>
Положення амінокислоти 685 (наприклад, G685W) <sup>60</sup>
Положення амінокислоти 696 (наприклад, R696W <sup>27</sup> , R696Q <sup>58</sup> )
Положення амінокислоти 698 (наприклад, R698H <sup>7,9</sup> , R698K <sup>61</sup> , R698C <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 699 (наприклад, S699P) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 701 (наприклад, S701P) <sup>58</sup>
Положення амінокислоти 702 (наприклад, Q702X) <sup>89</sup>
Положення амінокислоти 709 (наприклад, E709K) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 710 (наприклад, P710P) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 712 (наприклад, L712L) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 721 (наприклад, Y721C) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 729 (наприклад, D724N) <sup>39</sup>
Положення амінокислоти 731 (наприклад, P731S) <sup>23</sup>
Положення амінокислоти 740 (наприклад, P740Qfs*6) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 758 (наприклад, G758R) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 766 (наприклад, G766R) <sup>5,24</sup>
Положення амінокислоти 772 (наприклад, Y772X) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 804 (наприклад, A804A) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 806 (наприклад, G806D <sup>44</sup> , G806G <sup>55</sup> )
Положення амінокислоти 809 (наприклад, S809F) <sup>81</sup>
Положення амінокислоти 817 (наприклад, G817G) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 818 (наприклад, Y818F) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 824 (наприклад, G824E) <sup>42</sup>
Положення амінокислоти 825 (наприклад, G825G) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 830 (наприклад, R830Gfs*28) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 832 (наприклад, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> )
Положення амінокислоти 842 (наприклад, D842G) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 848 (наприклад, D848N) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 855 (наприклад, G855R) <sup>11</sup>
Положення амінокислоти 859 (наприклад, T859R) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 865 (наприклад, A865V) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 866 (наприклад, S866A) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 868 (наприклад, V868D) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 869 (наприклад, Q869P) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 875 (наприклад, Q875X) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 877 (наприклад, G877R) <sup>56</sup>
Положення амінокислоти 879 (наприклад, I879R) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 893 (наприклад, A893V) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 901 (наприклад, S901R <sup>17</sup> , S901I <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 903 (наприклад, V903G) <sup>57</sup>
Δ Положення амінокислоти 919 <sup>12</sup>
Положення амінокислоти 923 (наприклад, T923P) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 926 (наприклад, A926P) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 928 (наприклад, R928X <sup>15</sup> , R928Q <sup>40</sup> )
Положення амінокислоти 930 (наприклад, K930X <sup>5</sup> , K930Efs*79 <sup>5,10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> )
Положення амінокислоти 931 (наприклад, Q931P) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 945 (наприклад, S945N) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 948 (наприклад, R948C) <sup>5,7,26</sup>

Положення амінокислоти 958 (наприклад, R958Q) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 969 (наприклад, K969K) <sup>88</sup>
Δ Положення амінокислот 969-972 <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 973 (наприклад, T973I) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 976 (наприклад, Q976R <sup>58</sup> , Q976X <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 979 (наприклад, N979D) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 981 (наприклад, Y981Y) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 982 (наприклад, G982R) <sup>2,5,7</sup>
Положення амінокислот 444 і 982 (наприклад, V444A+G982R) <sup>38</sup>
Положення амінокислоти 995 (наприклад, A995A) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 1001 (наприклад, R1001R) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1003 (наприклад, G1003R) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 1004 (наприклад, G1004D) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 1027 (наприклад, S1027R) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 1028 (наприклад, A1028A <sup>7,10,88</sup> , A1028E <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 1029 (наприклад, T1029K) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 1032 (наприклад, G1032R) <sup>12</sup>
Положення амінокислоти 1041 (наприклад, Y1041X) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1044 (наприклад, A1044P) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 1050 (наприклад, R1050C) <sup>2,7,57</sup>
Положення амінокислоти 1053 (наприклад, Q1053X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1055 (наприклад, L1055P) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 1057 (наприклад, R1057X <sup>2</sup> , R1057Q <sup>58</sup> )
Положення амінокислоти 1058 (наприклад, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> , Q1058X <sup>73</sup> )
Положення амінокислоти 1061 (наприклад, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1083 (наприклад, C1083Y) <sup>47</sup>
Положення амінокислоти 1086 (наприклад, T1086T) <sup>28</sup>
Положення амінокислоти 1090 (наприклад, R1090X) <sup>2,5</sup>
Положення амінокислоти 1099 (наприклад, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 1100 (наприклад, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 1110 (наприклад, A1110E) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 1112 (наприклад, V1112F) <sup>70</sup>
Положення амінокислоти 1116 (наприклад, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> )
Положення амінокислоти 1120 (наприклад, S1120N) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 1128 (наприклад, R1128H <sup>2,7</sup> , R1128C <sup>5,7,13</sup> )
Положення амінокислоти 1131 (наприклад, D1131V) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1144 (наприклад, S1144R) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1147 (наприклад, V1147X) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 1153 (наприклад, R1153C <sup>2,5,7</sup> , R1153H <sup>5</sup> )
Положення амінокислоти 1154 (наприклад, S1154P) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 1162 (наприклад, E1162X) <sup>39</sup>
Δ Положення амінокислоти 1165 <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 1164 (наприклад, V1164Gfs*7)
Положення амінокислоти 1173 (наприклад, N1173D) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1175 (наприклад, K1175T) <sup>58</sup>
Положення амінокислоти 1186 (наприклад, E1186K) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1192 (наприклад, A1192Efs*50) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1196 (наприклад, Q1196X) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 1197 (наприклад, L1197G) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1198 (наприклад, H1198R) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1204 (наприклад, L1204P) <sup>88</sup>
Положення амінокислоти 1208 (наприклад Y1208C) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 1210 (наприклад, T1210P <sup>5,7</sup> , T1210F <sup>57</sup> )
Положення амінокислоти 1211 (наприклад, N1211D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1212 (наприклад, V1212F) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 1215 (наприклад, Q1215X) <sup>5</sup>

Положення амінокислоти 1221 (наприклад, R1221K) <sup>53</sup>
Положення амінокислоти 1223 (наприклад, E1223D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1226 (наприклад, R1226P) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 1228 (наприклад, A1228V) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1231 (наприклад, R1231W <sup>5,7</sup> , R1231Q <sup>5,7</sup> )
Положення амінокислоти 1232 (наприклад, A1232D) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 1235 (наприклад, R1235X) <sup>5,12</sup>
Положення амінокислоти 1242 (наприклад, L1242I) <sup>5,7</sup>
Положення амінокислоти 1243 (наприклад, D1243G) <sup>67</sup>
Положення амінокислоти 1249 (наприклад, L1249X) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 1256 (наприклад, T1256fs*1296) <sup>83</sup>
Положення амінокислоти 1268 (наприклад, R1268Q) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 1276 (наприклад, R1276H) <sup>30</sup>
Положення амінокислоти 1283 (наприклад, A1283A <sup>28</sup> , A1283V <sup>88</sup> )
Положення амінокислоти 1292 (наприклад, G1292V) <sup>73</sup>
Положення амінокислоти 1298 (наприклад, G1298R) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 1302 (наприклад, E1302X) <sup>5</sup>
Положення амінокислоти 1311 (наприклад, Y1311X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1316 (наприклад, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>
Положення амінокислоти 1321 (наприклад, S1321N) <sup>57</sup>
Інtron 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>
IVS4-74A>T <sup>89</sup>
Мутація сайту сплайсингу 3' інтрона 5 с.3901G>A <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5; Інtron 7 с.6111G>A <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS7+1G>A <sup>14</sup>
IVS7+5G>A <sup>40</sup>
IVS8+1G>C <sup>76</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 9 с.9081delG <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 9 с.9081G>T <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 9 с.9081G>A <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS9+1G>T <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу 3' інтрона 13 с.143513_1435-8del <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS13del-13 <sup>^</sup> -8 <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу 3' інтрона 16 с.20128T>G <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS16-8T>G <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 18 с.21781G>T <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 18 с.21781G>A <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 18 с.21781G>C <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 3' інтрона 18 с.21792A>G <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS18+1G>A <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 19 с.2343+1G>T <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 19 с.2343+2T>C <sup>5</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS19+2T>C <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS19+1G>A <sup>22</sup>
Мутація сайту сплайсингу 3' інтрона 21 с.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>
Мутація сайту сплайсингу 5' інтрона 24 с.32131delG <sup>5</sup>
IVS35-6C>G <sup>89</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 1198-1G>C <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 1810-3C>G <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 2178+1G>A <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 2344-1G>T <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу с.2611-2A>T <sup>39</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 3213+1_3213+2delinsA <sup>17</sup>



c.3003A>G <sup>37</sup>
c.3084A>G <sup>48,54</sup>
c.3213 +4A>G <sup>9,37</sup>
c.3213 +5G>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>

Таблиця 4

## Вибрані мутації ABCB11, зв'язані з PFIC-2

Положення амінокислоти 1 (наприклад, M1V) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 4 (наприклад, S4X) <sup>64</sup>
Положення амінокислоти 19 (наприклад, G19R) <sup>56</sup>
Положення амінокислоти 25 (наприклад, S25X) <sup>14</sup>
Положення амінокислоти 26 (наприклад, Y26fs*7) <sup>38</sup>
Положення амінокислоти 50 (наприклад, L50S) <sup>7,57</sup>
Положення амінокислоти 52 (наприклад, R52W) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 58 (наприклад, D58N) <sup>62</sup>
Положення амінокислоти 62 (наприклад, M62K) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 66 (наприклад, S66N) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 68 (наприклад, C68Y) <sup>41</sup>
Положення амінокислоти 93 (наприклад, Y93S) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 101 (наприклад, Q101Dfs*8) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 107 (наприклад, C107R) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 112 (наприклад, I112T) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 114 (наприклад, W114R) <sup>2,9</sup>
Положення амінокислоти 129 (наприклад, C129Y) <sup>25</sup>
Положення амінокислоти 135 (наприклад, E135K <sup>13</sup> , E135L <sup>17</sup> )
Положення амінокислоти 167 (наприклад, A167V <sup>7</sup> , A167T <sup>9,17</sup> )
Положення амінокислоти 182 (наприклад, I182K) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 183 (наприклад, M183V <sup>8</sup> , M183T <sup>9</sup> )
Положення амінокислоти 225 (наприклад, T225P) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 226 (наприклад, S226L) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 232 (наприклад, L232Cfs*9) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 233 (наприклад, L233S) <sup>86</sup>
Положення амінокислоти 238 (наприклад, G238V) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 242 (наприклад, T242I) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 245 (наприклад, I245Tfs*26) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 256 (наприклад, A256G) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 260 (наприклад, G260D) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 284 (наприклад, V284L) <sup>7</sup>

Положення амінокислоти 297 (наприклад, E297G) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 303 (наприклад, R303K <sup>8</sup> , R303M <sup>63</sup> , R303fsX321 <sup>83</sup> )
Положення амінокислоти 304 (наприклад, Y304X) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 312 (наприклад, Q312H) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 313 (наприклад, R313S) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 314 (наприклад, W314X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 318 (наприклад, K318Rfs*26) <sup>29</sup>
Положення амінокислоти 327 (наприклад, G327E) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 330 (наприклад, V330X) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 336 (наприклад, C336S) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 337 (наприклад, Y337H) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 342 (наприклад, W342G) <sup>50</sup>
Положення амінокислоти 354 (наприклад, R354X) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 361 (наприклад, Q361X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 366 (наприклад, V366D) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 386 (наприклад, G386X) <sup>34</sup>
Δ Положення амінокислот 383-389 <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 387 (наприклад, R387H) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 390 (наприклад, A390P) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 410 (наприклад, G410D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 413 (наприклад, L413W) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 415 (наприклад, R415X) <sup>42</sup>
Положення амінокислоти 420 (наприклад, I420T) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 454 (наприклад, V454X) <sup>49</sup>
Положення амінокислоти 455 (наприклад, G455E) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 461 (наприклад, K461E) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 463 (наприклад, T463I) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 466 (наприклад, Q466K) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 470 (наприклад, R470Q <sup>7</sup> , R470X <sup>9</sup> )
Положення амінокислоти 472 (наприклад, Y472X <sup>14</sup> , Y472C <sup>27</sup> )
Положення амінокислоти 475 (наприклад, C475X) <sup>29</sup>
Положення амінокислоти 481 (наприклад, V481E) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 482 (наприклад, D482G) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 484 (наприклад, H484Rfs*5) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 487 (наприклад, R487H <sup>2</sup> , R487P <sup>84</sup> )
Положення амінокислоти 490 (наприклад, N490D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 493 (наприклад, W493X) <sup>8</sup>
Положення амінокислоти 498 (наприклад, I498T) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 501 (наприклад, V501G) <sup>68</sup>
Положення амінокислоти 512 (наприклад, I512T) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 515 (наприклад, N515T <sup>7</sup> , N515D <sup>64</sup> )
Положення амінокислоти 516 (наприклад, I516M) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 517 (наприклад, R517H) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 520 (наприклад, R520X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 523 (наприклад, A523G) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 528 (наприклад, I528X) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 540 (наприклад, F540L) <sup>46</sup>
Положення амінокислоти 541 (наприклад, I541L <sup>7</sup> , I541T <sup>17</sup> )
Положення амінокислоти 548 (наприклад, F548Y) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 549 (наприклад, D549V) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 554 (наприклад, E554K) <sup>21</sup>
Положення амінокислоти 559 (наприклад, M559T) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 562 (наприклад, G562D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 570 (наприклад, A570T <sup>7</sup> , A570V <sup>26</sup> )
Положення амінокислоти 575 (наприклад, R575X <sup>2</sup> , R575Q <sup>21</sup> )
Положення амінокислоти 588 (наприклад, A588V) <sup>7</sup>

Положення амінокислоти 591 (наприклад, N591S) <sup>9,17</sup>
Положення амінокислоти 593 (наприклад, S593R) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 597 (наприклад, V597V <sup>9</sup> , V597L <sup>13</sup> )
Положення амінокислот 591 і 597 (наприклад, N591S+V597V) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 603 (наприклад, K603K) <sup>55</sup>
Положення амінокислоти 609 (наприклад, H609Hfs*46) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 610 (наприклад, I610Gfs*45) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 615 (наприклад, H615R) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 625 (наприклад, T625Nfs*5) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 627 (наприклад, I627T) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 636 (наприклад, E636G) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 669 (наприклад, I669V) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 698 (наприклад, R609H) <sup>9</sup>
Положення амінокислот 112 і 698 (наприклад, I112T+R698H) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 699 (наприклад, S699P) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 766 (наприклад, G766R) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 806 (наприклад, G806G) <sup>55</sup>
Положення амінокислоти 824 (наприклад, G824E) <sup>42</sup>
Положення амінокислоти 832 (наприклад, R832C <sup>7,26</sup> , R832H <sup>41</sup> )
Положення амінокислоти 842 (наприклад, D842G) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 859 (наприклад, T859R) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 865 (наприклад, A865V) <sup>45</sup>
Положення амінокислоти 877 (наприклад, G877R) <sup>56</sup>
Положення амінокислоти 893 (наприклад, A893V) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 901 (наприклад, S901R) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 903 (наприклад, V903G) <sup>57</sup>
Δ Положення амінокислоти 919 <sup>12</sup>
Положення амінокислоти 928 (наприклад, R928X) <sup>15,21</sup>
Положення амінокислоти 930 (наприклад, K930Efs*79 <sup>10</sup> , K930Efs*49 <sup>26</sup> )
Положення амінокислоти 948 (наприклад, R948C) <sup>7,26</sup>
Положення амінокислоти 979 (наприклад, N979D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 982 (наприклад, G982R) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислот 444 і 982 (наприклад, V444A+G982R) <sup>38</sup>
Положення амінокислоти 1001 (наприклад, R1001R) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1003 (наприклад, G1003R) <sup>24</sup>
Положення амінокислоти 1004 (наприклад, G1004D) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 1027 (наприклад, S1027R) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 1028 (наприклад, A1028A) <sup>10</sup>
Положення амінокислоти 1032 (наприклад, G1032R) <sup>12</sup>
Положення амінокислоти 1041 (наприклад, Y1041X) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1050 (наприклад, R1050C) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1053 (наприклад, Q1053X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1055 (наприклад, L1055P) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 1057 (наприклад, R1057X) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 1058 (наприклад, Q1058Hfs*38 <sup>9</sup> , Q1058fs*38 <sup>17</sup> )
Положення амінокислоти 1061 (наприклад, I1061Vfs*34) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1083 (наприклад, C1083Y) <sup>47</sup>
Положення амінокислоти 1090 (наприклад, R1090X) <sup>2</sup>
Положення амінокислоти 1099 (наприклад, L1099Lfs*38) <sup>26</sup>
Положення амінокислоти 1100 (наприклад, S1100Qfs*38) <sup>13</sup>
Положення амінокислоти 1110 (наприклад, A1110E) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1116 (наприклад, G1116R <sup>7</sup> , G1116F <sup>9,17</sup> , G1116E <sup>36</sup> )
Положення амінокислоти 1128 (наприклад, R1128C) <sup>7,13</sup>
Положення амінокислоти 1131 (наприклад, D1131V) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1144 (наприклад, S1144R) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1153 (наприклад, R1153C <sup>2,7</sup> , R1153H <sup>7,26</sup> )

Положення амінокислоти 1154 (наприклад, S1154P) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1173 (наприклад, N1173D) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1192 (наприклад, A1192Efs*50) <sup>9</sup>
Положення амінокислоти 1198 (наприклад, H1198R) <sup>27</sup>
Положення амінокислоти 1210 (наприклад, T1210P <sup>7</sup> , T1210F <sup>57</sup> )
Положення амінокислоти 1211 (наприклад, N1211D) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1212 (наприклад, V1212F) <sup>36</sup>
Положення амінокислоти 1231 (наприклад, R1231W <sup>7</sup> , R1223Q <sup>7</sup> )
Положення амінокислоти 1232 (наприклад, A1232D) <sup>17</sup>
Положення амінокислоти 1235 (наприклад, R1235X) <sup>12</sup>
Положення амінокислоти 1242 (наприклад, L1242I) <sup>7</sup>
Положення амінокислоти 1256 (наприклад, T1256fs*1296) <sup>83</sup>
Положення амінокислоти 1268 (наприклад, R1268Q) <sup>2,7</sup>
Положення амінокислоти 1302 (наприклад E1302X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1311 (наприклад, Y1311X) <sup>57</sup>
Положення амінокислоти 1316 (наприклад, T1316Lfs*64) <sup>15</sup>
Інtron 4 ((+3)A>C) <sup>1</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS7+1G>A <sup>14</sup>
IVS8+1G>C <sup>76</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS9+1G>T <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS13del-13 <sup>^</sup> -8 <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS16-8T>G <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS18+1G>A <sup>14</sup>
Мутація сайту сплайсингу IVS19+2T>C <sup>14</sup>
IVS 23-8 G-A <sup>36</sup>
IVS24+5G>A <sup>51</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 1198-1G>C <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 1810-3C>G <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 2178+1G>A <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 2344-1G>T <sup>17</sup>
Передбачувана мутація сплайсингу 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>
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 делеція <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+1G>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 +4A>G <sup>9,37</sup>
c.3213 +5G>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>
1145delC <sup>8</sup>
Ex13_ Ex17del <sup>82</sup>

<sup>A</sup> Мутація А в «Х» означає ранній стоп-кодон

Посилання до таблиць 3 і 4

- <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.
- <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., *Hepatol 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, Supp. SUPPL. 1, pp. 620. Abstract Number: H-P-045. Meeting Info: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN 2016. Athens, 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, Supp. Supplement 1, pp. S362. Abstract Number: PP0347. Meeting Info: 26th Annual Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL 2017. Shanghai, China. 15 Feb 2017-19 Feb 2017.
- <sup>63</sup> Rumbo et al., *Transplantation* 2018, vol. 102, No. 7, Supp. Supplement 1, pp. S848. Abstract Number: P.752. Meeting Info: 27th International Congress of The Transplantation Society, TTS 2018. Madrid, 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, Supp. 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 fur 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, Suppl. 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-Haerranz 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> U.S. Patent No. 9,295,677

У деяких варіантах здійснення мутація в ABCB11 вибрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

5 Запропоновані способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 і PFIC-2) у суб'єкта, які включають проведення аналізу зразка, отриманого від суб'єкта, щоб визначити, чи є у суб'єкта мутація, зв'язана з PFIC (наприклад, ATR8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4 або мутації Muo5b), і введення (наприклад, специфічне або селективне введення) терапевтично ефективною кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, у якого визначена асоційована мутація з PFIC. У деяких варіантах здійснення мутація являє собою мутацію ATR8B1 або ABCB11. Наприклад, мутацію, представлену в будь-якій із таблиць 1-4. У деяких варіантах здійснення мутація в ATR8B1 вибрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R. У деяких варіантах здійснення мутація в ABCB11 вибрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, 15 N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

Запропоновані також способи лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 і PFIC-2) у суб'єкта, який потребує цього, які включають: (а) виявлення у суб'єкта мутації, зв'язаної з PFIC (наприклад, ATR8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, мутація NR1H4 або Muo5b); і (b) введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості кристалічної модифікації I одевіксибату. У деяких варіантах здійснення способи лікування PFIC можуть включати введення терапевтично ефективною кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, що має мутацію, зв'язану з PFIC (наприклад, ATR8B1, ABCB11, ABCB4, мутації TJP2, NR1H4 або Muo5b). У деяких варіантах здійснення мутація являє собою мутацію ATR8B1 або ABCB11. Наприклад, мутація, представлена в будь-якій з таблиць 1-4. У деяких варіантах здійснення мутація в ATR8B1 вибрана з L127P, G308V, T456M, D554N, F529del, I661T, E665X, R930X, R952X, R1014X і G1040R. У деяких варіантах здійснення мутація в ABCB11 вибрана з A167T, G238V, V284L, E297G, R470Q, R470X, D482G, R487H, A570T, N591S, A865V, G982R, R1153C і R1268Q.

У деяких варіантах здійснення у суб'єкта або в зразку біопсії, взятому у суб'єкта, визначається, що є мутація, зв'язана з PFIC, за допомогою будь-яких визнаних в даній галузі тестів, включаючи секвенування наступного покоління (NGS). У деяких варіантах здійснення наявність мутації, зв'язаної з PFIC, визначається у суб'єкта з використанням схваленого регулюючим органом, наприклад, схваленого FDA тесту або аналізу для ідентифікації мутації, зв'язаної з PFIC, у суб'єкта або зразка біопсії від суб'єкта, або шляхом виконання будь-якого з необмежувальних прикладів аналізів, описаних в цьому документі. Додаткові методи діагностики PFIC описані в роботі Gunaydin, M. et al., *Hepat Med.* 2018, vol. 10, p. 95-104, повністю включеній в цей документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах здійснення лікування PFIC (наприклад, PFIC-1 або PFIC-2) знижує рівень жовчних кислот у сироватці у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення рівень жовчних кислот у сироватці визначається, наприклад, за допомогою ферментативного аналізу ELISA або аналізів для вимірювання загальної кількості жовчних кислот, як описано в роботі Danese et al., *PLoS*

One. 2017, vol. 12(6): e0179200, повністю включений в цей документ за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення винаходу рівень жовчних кислот у сироватці може знижуватися, наприклад, на 10-40 %, 20-50 %, 30-60 %, 40-70 %, 50-80 % або більше 90% від рівня жовчних кислот сироватки до введення кристалічної модифікації 1 одевіксибату. У деяких варіантах здійснення лікування PFIC включає лікування свербежу.

Таким чином, в одному варіанті здійснення винахід стосується кристалічної модифікації 1 одевіксибату, описаної в цьому документі, для застосування при лікуванні або профілактиці захворювання або порушення, перерахованих вище.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується застосування кристалічної модифікації 1 одевіксибату, описаної в цьому документі, при виготовленні лікарського засобу для лікування або запобігання захворюванню або порушенню, перерахованих вище.

У ще іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування або профілактики захворювання або порушення, перерахованих вище, у теплокровній тварині, який включає введення терапевтично ефективної кількості кристалічної модифікації 1 одевіксибату, описаної в цьому документі, теплокровній тварині, яка потребує такого лікування і/або профілактики.

Інший аспект винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість кристалічної модифікації 1 одевіксибату, описаної в цьому документі, в поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Фармацевтична композиція може додатково містити щонайменше одну іншу активну речовину, таку як активна речовина, вибрана з інгібітора IBAT; ентероендокринного пептиду або його підсилювача; інгібітора дипептидилпептидази-IV; бігуанідину; міметика інкретину; тіазолідинону; агоніста PPAR; інгібітора HMG Co-A редуктази; препарату, який зв'язує жовчні кислоти; модулятора рецептора TGR5; члена класу сполук prostone; агоніста гуанілатциклази C; агоніста серотоніну 5-HT4; або фармацевтично прийнятну сіль будь-якої з цих активних речовин. Приклади таких комбінацій описані також в WO2012/064268.

Кристалічна модифікація 1 одевіксибату може вводиться теплокровним тваринам у стандартній дозі в діапазоні від приблизно 0,01 до 1,0 мг/кг, наприклад від близько 0,01 до 0,5 мг/кг, або наприклад, від близько 0,01 до 0,2 мг/кг, і це може забезпечити терапевтично ефективну дозу. Форма стандартної дози, така як таблетка або капсула, може містити від близько 0,1 до 20 мг активного інгредієнта, наприклад від близько 0,1 до 10 мг, або від близько 0,2 до 5 мг, або від близько 0,2 до 1,0 мг. Добова доза може вводиться як разова доза або може бути розділена на одну, дві, три або більше стандартних доз. Добова доза одевіксибату, що вводиться перорально, переважно, становить від близько 0,1 до 50 мг, більш переважно, від близько 0,1 до 20 мг, наприклад, від близько 0,2 до 10 мг, або, наприклад, від близько 0,2 до 5,0 мг.

Фармацевтичні композиції одевіксибату можуть включати терапевтично ефективну кількість кристалічної модифікації 1 одевіксибату і один або кілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів. Ексципієнти можуть, наприклад, включати наповнювачі, зв'язуючі, розпушувачі, гліданти і лубриканти. Звичайно фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені звичайним способом з використанням звичайних наповнювачів.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичний препарат являє собою склад у вигляді множини частинок, які містять низькі дози кристалічної модифікації 1 одевіксибату. Такий склад дозволяє дозувати за вагою і може бути особливо придатним для введення педіатричним пацієнтам. У деяких варіантах здійснення фармацевтичний склад являє собою педіатричний склад.

У деяких варіантах здійснення частинки достатньо малі, щоб ними можна було посипати їжу і легко проковтнути. У деяких варіантах здійснення частинки можна проковтнути, і вони не спричиняють відчуття піску у роту. У деяких варіантах здійснення частинки не викликають у пацієнта бажання жувати частинки.

У деяких варіантах здійснення кожна частинка містить ядро і шар покриття, що оточує ядро. Ядро кожної частинки може являти собою таблетку, гранулу, міні таблетку, кульку, мікрочастинку або мікросферу. Активний фармацевтичний інгредієнт може знаходитися в ядрі або в шарі покриття. У деяких варіантах реалізації шар покриття кожної частинки містить активний фармацевтичний інгредієнт, тоді як ядро кожної частинки не містить активного фармацевтичного інгредієнта.

Ядра можуть бути диспергованими перорально і містити розчинні інгредієнти, такі як цукор (наприклад, сахароза) або розчинний полімер (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), або можуть бути не диспергованими перорально і містити нерозчинні інгредієнти, такі як нерозчинний полімер (наприклад, ядра являють собою сфери з мікрокристалічної целюлози).

Шар покриття може додатково містити плівкоутворювальний полімер, такий як полімер на основі целюлози, полімер на основі полісахариду, полімер на основі N-вінілпіролідону, акрилату, акриламідну або їх співполімери. Приклади придатних плівкоутворювальних полімерів включають полівініловий спирт (PVA), полівінілацетатфталат (PVAP), поліетиленгліколь (PEG), полівінілпіролідон (PVP), співполімери метакрилової кислоти, крохмаль, гідроксипропілкрохмаль, хітозан, шелак, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу (HPC), низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC; або гіпромелозу), сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), фталат ацетату целюлози (CAP-тримелозу), целюлозу у вигляді її комбінацій, таких як суміш метилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози (метолози). У деяких варіантах здійснення шар покриття включає плівкоутворювальний полімер, вибраний з групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, полівінілового спирту (PVA), поліетиленгліколю (PEG), крохмалю, гідроксипропілкрохмалю і гідроксипропілцелюлози (HPC).

Шар покриття може необов'язково містити один або кілька додаткових інгредієнтів, таких як пластифікатор (наприклад, поліетиленгліколь, триацетин або триетилцитрат), агент проти клейкості (наприклад, тальк або стеарат магнію) або барвник (наприклад, діоксид титану, оксиди заліза, рибофлавін або куркума).

Дозування, необхідне для терапевтичного або профілактичного лікування, буде залежати від шляху введення, тяжкості захворювання, віку і ваги пацієнта і інших факторів, які звичайно враховуються лікуючим лікарем при визначенні індивідуального режиму і рівнів дозування, придатних для конкретного пацієнта.

#### Визначення

Термін «кристалічна модифікація» стосується кристалічної твердої фази органічної сполуки.

Кристалічна модифікація може бути сольватом або не сольватом.

Термін «сольват» стосується твердої кристалічної фази органічної сполуки, яка має розчинник (тобто молекули розчинника), включений в його кристалічну структуру. «Гідрат» являє собою сольват, в якому розчинником є вода.

Термін «півторагідрат» стосується гідрату, який містить близько 1,5 моль води, зв'язаної з кристалом, на моль органічної сполуки (тобто 1,5 гідрату). У даному контексті півторагідрат включає від близько 1,2 до близько 1,8, більш переважно, від близько 1,3 до близько 1,7, більш переважно, від близько 1,4 до близько 1,6 і, навіть більш переважно, від близько 1,45 до близько 1,55 моль води, зв'язаної з кожним моль одевіксиду в кристалі. Розрахована тут кількість води не включає воду, адсорбовану на поверхні кристалу.

Термін «змішаний сольват» стосується кристалічної твердої фази органічної сполуки, яка має дві або більше різних молекул розчинника, включених в його кристалічну структуру. Одна з цюнайменше двох молекул розчинника може бути водою.

Термін «ізоструктурний сольват» стосується кристалічної твердої фази органічної сполуки, в якій кристалічна тверда фаза може вміщувати різні розчинники без спотворення кристалічної структури.

Термін «завис» стосується насиченого розчину, до якого додається надлишок твердої речовини, тим самим утворюючи суміш твердої речовини і насиченого розчину.

Як використовується в цьому документі, термін «пустоти» стосується каналів, шарів або інших більш або менш ізольованих пустот у кристалічній структурі.

Як використовується в цьому документі, терміни «лікування», «лікувати» і «вилікування» стосуються повернення назад, полегшення, відтермінування початку або пригнічення прогресування захворювання або розладу або одного або кількох їх симптомів, описаних в цьому документі. У деяких варіантах здійснення винаходу лікування можна призначати після розвитку одного або кількох симптомів. У інших варіантах здійснення винаходу лікування може бути призначене сприйнятливому індивідууму до появи симптомів (наприклад, у контексті симптомів в анамнезі і/або у контексті генетичних або інших факторів сприйнятливості). Лікування також може бути продовжене після зникнення симптомів, наприклад, для запобігання або відтермінування їх повторення.

Як використовується в цьому документі, термін «фармацевтично прийнятний» стосується тих сполук, речовин, композицій і/або дозованих форм, які підходять для фармацевтичного застосування людині і які звичайно безпечні, нетоксичні і не є небажаними з біологічної або іншої точки зору.

Як використовується в цьому документі, термін «близько» стосується значення або параметра в цьому документі, який включає (і описує) варіанти, які спрямовані на це значення або параметр як такі. Наприклад, опис, що стосується «близько 20», включає опис «20».

Числові діапазони включають числа, що визначають діапазон. Загалом, термін «близько» стосується вказаного значення змінної і всіх значень змінної, які знаходяться в межах експериментальної помилки вказаного значення (наприклад, в межах 95% довірчого інтервалу для середнього) або в межах 10 відсотків вказаного значення, залежно від того, що більше.

5 Кристалічність кристалічного зразка одевіксибату може бути виміряна, наприклад, методами порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) або методами диференційної скануючої калориметрії (DSC), такими як метод, описаний в експериментальному розділі. Коли в цьому документі робиться відсилання на кристалічну сполуку, переважно, щоб кристалічність, виміряна методами DSC, була більшою ніж близько 70 %, наприклад, більше ніж близько 80 %, зокрема, більше ніж близько 90 %, більш конкретно, більше ніж близько 95 %. У деяких варіантах здійснення ступінь кристалічності, виміряний методами DSC, перевищує близько 98 %.

10 У деяких варіантах реалізації ступінь кристалічності, виміряний методами DSC, перевищує близько 99 %. Відсоток кристалічності стосується відсотка за масою від загальної маси зразка, який є кристалічним.

15 Переважно, кристалічна модифікація згідно з винаходом по суті не містить інших кристалічних модифікацій сполуки. Переважно, описані кристалічні модифікації одевіксибату включають менш ніж, наприклад, близько 20 %, близько 15 %, близько 10 %, близько 5 %, близько 3 % або, зокрема, менш ніж близько 1 % за масою іншої кристалічної модифікацій одевіксибату. Таким чином, переважно, чистота твердої фази описуваних кристалічних модифікацій одевіксибату становить більше ніж близько 80 %, більше ніж близько 85 %, більше ніж близько 90 %, більше ніж близько 95%, більше ніж близько 97 % або, зокрема, більше ніж близько 99 %.

20 Далі винахід буде описаний за допомогою наступних прикладів, які жодним чином не обмежують винахід. Всі процитовані документи і посилання, згадані в цьому документі, повністю включені за допомогою посилання.

#### Скорочення

DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EtOH	етанол
MeOH	метанол
RH	відносна вологість
2-PrOH	2-пропанол

#### МЕТОДИ ЕКСПЕРИМЕНТУ

##### Рентгенівська порошкова дифрактометрія (XRPD)

30 Аналізи виконували при температурі 22 °C на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro, обладнаному довгофокусною мідною рентгенівською трубкою і детектором PIXcel. Автоматичні щілини розбіжності і антирозсіювальні щілини використовувалися разом зі щілинами Солера 0,02 рад і Ni-фільтром. Сухі зразки намащували на розрізані кремнієві тримачі з нульовим фоном (ZVN) і аналізували при 2-40° в 2-тета, час аналізу становив 17 хвилин. Всі зразки завсуду додавали по краплях на загартовані пористі підкладки фільтрів з оксиду алюмінію і двічі аналізували в міру їх висихання, спочатку протягом однієї хвилини 16-секундного сканування

35 (2-30° в 2-тета), а потім протягом 7-хвилинного сканування (2-30° в 2-тета). Останнє 17-хвилинне сканування було виконане, коли зразок був висушений протягом кількох годин.

Під час аналізу зразки обертали, щоб збільшити випадковість зразків. Були використані наступні експериментальні налаштування:

40 Напруга і струм трубки: 40 кВ, 50 мА  
 Довжина хвилі альфа1 (CuKα1): 1,5406 Å  
 Довжина хвилі альфа2 (CuKα2): 1,5444 Å  
 Довжина хвилі альфа1 і альфа2 середня (CuKα): 1,5418 Å

45 У даній галузі техніки відомо, що картина дифракції рентгенівських променів на порошок може бути отримана з однією або кількома помилками вимірювання залежно від умов вимірювання (таких як обладнання, підготовка зразка або використовувана машина). Зокрема, загальновідомо, що інтенсивність в порошковій рентгенограмі може коливатися залежно від умов вимірювання і підготовки зразка. Наприклад, фахівці в галузі XRPD зрозуміють, що відносна інтенсивність піків може варіюватися залежно від орієнтації зразка при випробуванні, а також від типу і налаштування використовуваного приладу. Фахівець також зрозуміє, що на положення відображень може впливати точна висота, на якій зразок знаходиться у дифрактометрі, і калібрування нуля дифрактометра. Прощинність поверхні зразка також може мати невеликий вплив. Отже, фахівець в даній галузі техніки зрозуміє, що представлена в цьому документі дифракційна картина не повинна розглядатися як абсолютна, і будь-яка

кристалічна форма, яка надає порошкову дифрактограму, по суті ідентичну тим, які описані в цьому документі, підпадає під обсяг даного винаходу (для додаткової інформації див. R. Jenkins і R.L. Snyder, «Introduction to X-ray powder diffractometry», John Wiley & Sons, 1996).

Термогравіметричний аналіз (TGA)

5 Аналізи проводилися на Mettler TGA/SDTA 851e, обладнаному кулером Julabo FP40.

1-10 мг зразка відважували в чашки з алюмінію ємністю 100 мкл і в процесі аналізу промивали сухим газоподібним азотом. Використовувалися два різні методи: при «стандартному скануванні» зразок сканували при температурі від 25 до 200 °C зі швидкістю сканування 10 °C/хв., а при «обережному скануванні» зразок витримували при температурі 25

10 °C протягом 30 хвилин, а потім сканували від 25 до 100 °C зі швидкістю сканування 10 °C/хв.

Динамічна сорбція пари (DVS)

15 Вимірювання DVS проводилися з допомогою SPS11-100n «Sorptions Prüfsystem» від компанії ProUmid (раніше «Projekt Messtechnik»), August-Nagel-Str. 23, 89079 Ulm (Germany). Використовували близько 20 мг зразка. Швидкість зміни вологості становила 5 % на годину. Зразок вміщували на алюмінієвий або платиновий тримач зверху мікровагів і давали йому урівноважитися при 0% відносній вологості перед запуском заданої програми вологості:

5 годин при 0 % відносній вологості

0→95 % відносної вологості (5%/год.); 5 годин при 95 % відносній вологості

95→0 % відносної вологості (5%/год.); 5 годин при 0% відносній вологості

20 0→95 % відносної вологості (5%/год.); 5 годин при 95 % відносній вологості

95→0 % відносної вологості (5%/год.); 5 годин при 0 % відносній вологості

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)

25 Аналізи виконувалися на приладі Agilent серії 1100, обладнаному дегазатором Agilent 1260 Infinity. Колонка: Waters XSelect CHS C18 (150×3 мм, 3,5 мкм); рухома фаза А:0,1 % мурашиної кислоти у воді, рухома фаза В:0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі; градієнт від 45 % до 90 % В; швидкість потоку 0,425 мл/хв.; час збирання 35 хвилин; тривалість 42 хвилини; довжина хвилі: 283 нм; температура колонки 20 °C. Використовувалося програмне забезпечення Chromeleon версії 6.8.

Диференційна скануюча калориметрія (DSC)

30 Експерименти проводилися з використанням диференційного скануючого калориметра Q2000 компанії TA Instruments. Як тигль DCS використовували алюмінієвий піддон TZero з отвором (діаметром ≥0,2 мм) у кришці. Продування сухим азотом при постійній швидкості потоку 50 мл/хв. продовжували в комірці DSC протягом всього вимірювання.

ПРИКЛАДИ

35 Приклад 1

Отримання кристалічної модифікації 1

Абсолютний спирт (100,42 кг) і неочищений одевіксибат (18,16 кг) завантажували в 250-літровий GLR при перемішуванні в атмосфері азоту. Додавали очищену воду (12,71 кг) і реакційну масу перемішували в атмосфері азоту при температурі 25±5 °C протягом 15 хвилин.

40 Перемішування продовжували при температурі 25±5 °C протягом 3-60 хвилин до утворення прозорого розчину. Перемішування продовжували при температурі 25±5 °C протягом 3-60 хвилин до утворення прозорого розчину. Розчин фільтрували через патронний фільтр 5,0 мкм SS, потім через патронний фільтр PP 0,2 мкм і потім переносили в чистий реактор. Протягом періоду від 2 до 3 годин при температурі 25±5 °C повільно додавали очищену воду (63,56 кг), і

45 розчин засівали кристалічною модифікацією 1 одевіксибату. Розчин перемішували при температурі 25±5 °C протягом 12 годин. За цей час розчин мутнів. Тверді речовини, що випали в осад, фільтрували через центрифугу і речовину сушили центрифугуванням протягом 30 хвилин. Після цього речовину сушили у вакуумі на фільтрі Nutsche протягом 12 годин. Потім речовину сушили у вакуумній лотковій сушарці при температурі 25±5 °C під вакуумом (550 мм рт. ст.) протягом 10 годин і потім при температурі 30±5 °C у вакуумі (550 мм рт. ст.) протягом 16 годин. Речовину виділяли у вигляді не зовсім білої кристалічної твердої речовини. Виділений кристалічний матеріал розмелювали і зберігали в мішках із поліетилену низької гутини.

Гіпергідратований зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 2. Інший зразок сушили при 50 °C у вакуумі, а потім аналізували з допомогою XRPD.

55 Дифрактограма висушеного зразка представлена на фігурі 1.

Дифрактограми сушіння зразка показані на малюнках 3 і 4 для діапазонів 2θ 5-13° і 18-25°, відповідно (гіпергідратований зразок внизу і сухий зразок вгорі).

Приклад 2

Отримання кристалічної модифікації 2A з етанолу і води

105,9 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 1,0 мл суміші етанол:вода 70:30 об.% об./об., і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 25 °С протягом 1 тижня.

5 Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 6. Після висихання зразка він трансформувався у кристалічну модифікацію 1.

Приклад 3

Отримання кристалічної модифікації 2А з ацетону і води

10 27,0 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 0,5 мл суміші ацетон:вода 50:50 % об./об. і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 3 °С протягом 2 тижнів.

Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 7. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

15 Приклад 4

Отримання кристалічної модифікації 2А з 2-пропанолу і води

20 27,4 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 0,5 мл суміші 2-пропанол:вода 50:50 % об./об. і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 3 °С протягом 2 тижнів.

Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 8. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

Приклад 5

Отримання кристалічної модифікації 2А з 1,4-діоксану і води

25 31,6 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 0,5 мл суміші 1,4-діоксан:вода 50:50 % об./об. і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 3 °С протягом 2 тижнів.

30 Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 9. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

Приклад 6

Отримання кристалічної модифікації 2В з метанолу

35 103,9 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 0,9 мл метанолу і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 22 °С протягом 1 тижня.

Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 9. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

Приклад 7

Отримання кристалічної модифікації 2В з ацетонітрилу і води

40 20,2 мг одевіксибату розчиняли в 1,5 мл ацетонітрил. До перемішаного розчину додавали 2,5 мл води як антирозчинника. Протягом 20-30 хвилин утворювався завис.

Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 10. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

Приклад 8

Отримання кристалічної модифікації 2С з ДМСО і води

45 29,8 мг одевіксибату відважували в посудину з 1 мл хромаколу. Додавали магнітний змішувач і 0,5 мл суміші ДМСО:вода 50:50% об./об. і посудину закривали гофрованою кришкою. Потім отриманий завис залишали перемішуватися при температурі 3 °С протягом 2 тижнів.

50 Вологий зразок аналізували з допомогою XRPD, і дифрактограма показана на фігурі 12. Після висихання зразка він трансформувався в кристалічну модифікацію 1.

Приклад 9

Аналіз вмісту води і розчинника в кристалічних модифікаціях 1 і 2

55 Аналіз кристалів Карла-Фішера модифікації 1 показав вміст води 3,4 % мас./мас. Термогравіметричний аналіз (TGA) того ж матеріалу показав загальну втрату маси 3,5 % (див. фігуру 13). Ці аналогічні результати показують, що кристалічна модифікація 1 містить 1,5 моль води на моль одевіксибату, що відповідає 1,5 гідрату.

60 Вміст води і розчинника в кристалічній модифікації 2 аналізували з використанням зразків, приготованих із завису одевіксибату в суміші етанол:вода (60:40 % об./об.), якій давали урівноважитися протягом 3 днів. Форма 2 була сформована згідно з XRPD. Зразки завису відбирали із завису на пористі пластини, а потім зберігали в ексикаторі зі сумішшю етанол:

вода (60:40 % об./об.) і врівноважували щонайменше протягом ночі. Планшети виймали і сушили на повітрі протягом певного часу (5-30 хвилин), а потім аналізували за допомогою швидкого сканування XRPD (1 хв. 16 с) для перевірки кристалічної форми. Деякі зразки містили кристалічну модифікацію 2 і були ще дуже вологими, тоді як кристалічна модифікація 1 вже почала з'являтися в більш сухих зразках. Аналіз Карла-Фішера висушених зразків кристалічної модифікації 2 показав вміст води трохи більше 4% мас./мас. Термогравіметричний аналіз дуже вологих зразків кристалічної модифікації 2 показав, що ці зразки спочатку втратили велику масу. Після цього спостерігали зміну швидкості сушіння, що, ймовірно, вказує на початок перетворення з модифікації 2 у модифікацію 1. Після проведення кількох експериментів можна було визначити втрату маси приблизно 12% за масою для перетворення модифікації 2 в модифікацію 1. Після проведення кількох експериментів втрата маси приблизно 12 % мас./мас. може бути визначена для трансформування модифікації 2 в модифікацію 1. Оскільки суха модифікація 1 являє собою півторагідрат (див. фігуру 13), загальна втрата маси становить приблизно 12 % (мас./мас.) для перетворення кристалічної модифікації 2 в кристалічну модифікацію 1 відповідало при втраті двох моль етанолу і 0,5 моля води.

У іншому експерименті зразок кристалічної модифікації 1 витримували в ексикаторі і піддавали впливу парової фази суміші етанолу і води 60:40 (% об./об.) протягом 4 днів при кімнатній температурі. Термогравіметричний аналіз зразка показав втрату маси близько 18,7 % (див. фігуру 14). Втрата маси легко починається на початку експерименту. Подальше дослідження зразка з допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР показало, що вміст етанолу відповідає приблизно 2,7 еквівалентам, а вміст води - приблизно 1,9 еквівалентам.

Приклад 10

Динамічний паросорбційний аналіз кристалічної модифікації 1

Поглинання води кристалічною модифікацією 1 вимірювали за допомогою динамічної сорбції пари (DVS). Вимірювання показують, що вміст води оборотно залежить від вологості навколишнього середовища з максимальним поглинанням близько 5,0 % (мас./мас.) При відносній вологості 95%, як показано на фігурі 15.

Після сушіння зразка при відносній вологості 0 % і збільшення відносної вологості велика частина води була повернена назад приблизно до 25 % відносної вологості. Це відповідає вмісту води близько 3,5 % (мас./мас.). Потім додавали 1,5% (мас./мас.) води, коли вологість підвищувалася до 95 % відносної вологості. Процес сорбції/десорбції має мінімальний гістерезис. Аналіз XRPD показав, що структура гідрату майже повністю відновлюється при відносній вологості 20% і повністю відновлюється при відносній вологості 30 %. Кристалічна модифікація 1, отже, потребує близько 3,5 % (мас./мас.) води, що відповідає півторагідрату. Подальше поглинання води при більш високій відносній вологості більше не змінює структуру. Кристалічна модифікація 1, ймовірно, являє собою злегка гігроскопічний півторагідрат, який може поглинати додатково 1,5 % (мас./мас.) води при підвищеній відносній вологості в діапазоні 30-95 % RH.

Приклад 11

Тестування стабільності

Зразки аморфного одевіксибату (чистота ~91 %) і кристалічної модифікації 1 одевіксибату (чистота >99%; кристалічність 100%) зберігали в закритому контейнері на повітрі при 80 °С. Кількість одевіксибату в зразках визначали з допомогою ВЕРХ на початку експерименту і знову визначали через 1, 2 і 4 тижні. Результати представлені в таблиці нижче. Після 4 тижнів зберігання аморфний зразок показав розкладання 0,3 %, тоді як чистота кристалічного зразка не змінилася.

Час (тижні)	Вміст одевіксибату (%)	
	Аморфний одевіксибат	Кристалічна модифікація 1
0	91,1	99,13
1	90,9	99,15
2	91,04	99,18
4	90,8	99,24

Приклад 12

Визначення кристалічної фракції методом диференційної скануючої калориметрії

Цей метод дозволяє кількісно визначити кристалічну фракцію лікарської речовини одевіксибату в частково кристалічних зразках. Кількісна оцінка основана на припущенні, що частково кристалічні зразки являють собою бінарні суміші кристалогідрату і аморфної фази одевіксибату. Кристалічна фракція визначається кількісно на основі ентальпії плавлення

безводної форми. Ця безводна форма являє собою дегідратований гідрат, який мимовільно і відтворювано утворюється при сушінні гідрату при підвищеній температурі.

5-6 мг зразка кристалічного або частково кристалічного зразка одевіксиду точно відважували в тигель для DSC, який потім закривали перфорованою кришкою за допомогою придатного преса. Реєстрували загальну масу тигля для DSC (піддон+кришка+зразок) і знову визначали загальну масу тигля після випробування DSC. Втрата ваги під час тесту DSC не повинна перевищувати 5%.

Тест DSC складається з трьох циклів:

Цикл 1: підвищення температури від 20 °C до 120 °C зі швидкістю сканування 5 °C/хв.;

Цикл 2: пониження температури від 120 °C до 80 °C зі швидкістю сканування 10 °C/хв.;

Цикл 3: підвищення температури від 80 °C до 200 °C зі швидкістю сканування 10 °C/хв.

Перший цикл сканування висушує зразок і тим самим перетворює гідратну форму в дегідратований гідрат (безводну форму). У другому циклі сканування зразок охолоджується для отримання стабільної базової лінії при подальшому нагріванні для інтеграції сигналу. Ентальпія плавлення визначається в третьому циклі сканування, де зразок нагрівається завдяки плавленню безводної форми.

Ендотермічна подія через плавлення виникає в інтервалі температур 140-165 °C. Пік повинен бути інтегрований по сигмоїдальній дотичній базової лінії за допомогою функції інтегрування сигмоїдального дотичного програмного забезпечення Sig Tangent TA Universal Analysis. Інтеграція повинна починатися при температурі між 130 °C і 140 °C, і закінчуватися при температурі між 165 °C і 175 °C, залежно від фактичного вихідного рівня. Склевання аморфної частини може виявлятися в діапазоні температур 120-130 °C, залежно від фактичної аморфної фракції (див. приклад на фігурі 16). Якщо неправильна базова лінія не дозволяє інтегрувати, потрібно оцінити, чи було висихання зразка неповним.

Для оцінки ентальпії плавлення використовується суха маса зразка, що отримується відніманням загальної маси тигля для DSC (чаша+кришка+зразок) після випробування DSC від загальної ваги тигля перед випробуванням. Відсоток втрати маси під час сканування DSC, який являє собою різницю між вихідною масою і сухою масою, поділеною на вихідну масу, не повинен становити більше 5%; в іншому випадку неможливо розрахувати вміст кристалів у зразку.

Кристалічна фракція, виражена у масових відсотках, повинна бути розрахована з ентальпії плавлення ( $\Delta H_{\text{зразка}}$ ) за наступною формулою. Значення повинно бути цілим числом.

$$\% \text{ – вий склад кристалу} = \frac{\Delta H_{\text{зразка}} + 1,1626}{0,2815}$$

Приклад 13

Вплив висихання на кристалічність кристалічної модифікації 1

У цих експериментах кристалічна модифікація 2 була отримана після суспендування кристалічної модифікації 1 в суміші етанол/вода у співвідношенні 6:4; після цього отриманий вологий матеріал зберігали в ексикаторі в парі етанол/вода (6:4) протягом двох місяців.

Потім зразки кристалічної модифікації 2 були висушені з використанням різних методів сушіння, щоб побачити вплив сушіння на кристалічність кристалічної модифікації 1. Висушені зразки були проаналізовані з використанням XRPD (зразки були приготовані в атмосфері навколишнього повітря), і результати показані в таблиці нижче. Результати показують, що кристалічна модифікація 1 виходить шляхом регідратації дегідратованої форми, яка виходить сушінням кристалічної модифікації 2 у вакуумі або у потоці азоту. Коли кристалічна модифікація 2 зберігається в умовах навколишнього середовища, обмін етанол-вода здається дуже низьким.

Умови сушіння	Результати
Вакуум (<5 мбар), кімнатна температура.	Кристалічна модифікація 1
Потік азоту, кімнатна температура	Кристалічна модифікація 1
Умови оточуючого середовища	Слабокристалічна кристалічна модифікація 1

Приклад 14

Вплив розчинника на кристалічність кристалічної модифікації 2

Кристалічна модифікація 1 була суспендована в суміші 30:70 (% об./об.) етанолу і води (зразок А) або в суміші 70:30 (% об./об.) етанолу і води (зразок В) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі проводили фільтрацію, і витягнуті вологі зразки відправляли на XRPD (пропускання). Картини XRPD для обох зразків по суті відповідали кристалічній модифікації 2, але спостерігалися деякі невеликі зсуви піків між двома зразками, можливо, через різницю у вмісті етанолу в двох зразках.

Потім обидва зразки піддавали сушінню на повітрі при кімнатній температурі і повторно тестували методом XRPD. В обох випадках була отримана кристалічна модифікація 1, але, зважаючи на розрізнення піків на діаграмах XRPD, зразок, отриманий з суміші етанолу і води 70:30 (% об./об.), виявився значно більш кристалічним.

5 Вимірювання методом DSC проводилися на зразках, висушених на повітрі. Було виявлено, що зразок А, отриманий із суміші, що містить 30% етанолу, був менш кристалічним, ніж зразок В, отриманий із суміші, що містить 70% етанолу. Ентальпія плавлення для зразка А становила 25,7 Дж/г, що відповідає 95% кристалічності. Для зразка В була знайдена ентальпія 28,9 Дж/г, що відповідає кристалічності більше 100%.

10

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ALBIREO AB

15 <120> КРИСТАЛІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ ОДЕВІКСИБАТУ

<130> NP0231WO

<150> SE 1850761-6

20

<151> 2018-06-20

<150> SE 1850762-4

<151> 2018-06-20

25

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

30

<211> 1251

<212> БІЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 1

35

Met Ser Thr Glu Arg Asp Ser Glu Thr Thr Phe Asp Glu Asp Ser Gln  
1 5 10 15

40

Pro Asn Asp Glu Val Val Pro Tyr Ser Asp Asp Glu Thr Glu Asp Glu  
20 25 30

45

Leu Asp Asp Gln Gly Ser Ala Val Glu Pro Glu Gln Asn Arg Val Asn  
35 40 45

50

Arg Glu Ala Glu Glu Asn Arg Glu Pro Phe Arg Lys Glu Cys Thr Trp  
50 55 60

55

Gln Val Lys Ala Asn Asp Arg Lys Tyr His Glu Gln Pro His Phe Met  
65 70 75 80

60

Asn Thr Lys Phe Leu Cys Ile Lys Glu Ser Lys Tyr Ala Asn Asn Ala  
85 90 95

Ile Lys Thr Tyr Lys Tyr Asn Ala Phe Thr Phe Ile Pro Met Asn Leu  
 100 105 110

5 Phe Glu Gln Phe Lys Arg Ala Ala Asn Leu Tyr Phe Leu Ala Leu Leu  
 115 120 125

10 Ile Leu Gln Ala Val Pro Gln Ile Ser Thr Leu Ala Trp Tyr Thr Thr  
 130 135 140

15 Leu Val Pro Leu Leu Val Val Leu Gly Val Thr Ala Ile Lys Asp Leu  
 145 150 155 160

20 Val Asp Asp Val Ala Arg His Lys Met Asp Lys Glu Ile Asn Asn Arg  
 165 170 175

25 Thr Cys Glu Val Ile Lys Asp Gly Arg Phe Lys Val Ala Lys Trp Lys  
 180 185 190

30 Glu Ile Gln Val Gly Asp Val Ile Arg Leu Lys Lys Asn Asp Phe Val  
 195 200 205

35 Pro Ala Asp Ile Leu Leu Leu Ser Ser Ser Glu Pro Asn Ser Leu Cys  
 210 215 220

40 Tyr Val Glu Thr Ala Glu Leu Asp Gly Glu Thr Asn Leu Lys Phe Lys  
 225 230 235 240

45 Met Ser Leu Glu Ile Thr Asp Gln Tyr Leu Gln Arg Glu Asp Thr Leu  
 245 250 255

50 Ala Thr Phe Asp Gly Phe Ile Glu Cys Glu Glu Pro Asn Asn Arg Leu  
 260 265 270

55 Asp Lys Phe Thr Gly Thr Leu Phe Trp Arg Asn Thr Ser Phe Pro Leu  
 275 280 285

60 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

5 Ala Gly Leu Ala Ile Gly His Ala Tyr Trp Glu Ala Gln Val Gly Asn  
 355 360 365

10 Ser Ser Trp Tyr Leu Tyr Asp Gly Glu Asp Asp Thr Pro Ser Tyr Arg  
 370 375 380

15 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

20 His Phe Ile Asn Trp Asp Leu Gln Met Tyr Tyr Ala Glu Lys Asp Thr  
 420 425 430

25 Pro Ala Lys Ala Arg Thr Thr Thr Leu Asn Glu Gln Leu Gly Gln Ile  
 435 440 445

30 His Tyr Ile Phe Ser Asp Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Ile Met  
 450 455 460

35 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

40 Trp Asn Thr Tyr Ala Asp Gly Lys Leu Ala Phe Tyr Asp His Tyr Leu  
 500 505 510

45 Ile Glu Gln Ile Gln Ser Gly Lys Glu Pro Glu Val Arg Gln Phe Phe  
 515 520 525

50 Phe Leu Leu Ala Val Cys His Thr Val Met Val Asp Arg Thr Asp Gly  
 530 535 540

55 Gln Leu Asn Tyr Gln Ala Ala Ser Pro Asp Glu Gly Ala Leu Val Asn  
 545 550 555 560

Ala Ala Arg Asn Phe Gly Phe Ala Phe Leu Ala Arg Thr Gln Asn Thr  
 565 570 575

60

Ile Thr Ile Ser Glu Leu Gly Thr Glu Arg Thr Tyr Asn Val Leu Ala  
580 585 590

5 Ile Leu Asp Phe Asn Ser Asp Arg Lys Arg Met Ser Ile Ile Val Arg  
595 600 605

10 Thr Pro Glu Gly Asn Ile Lys Leu Tyr Cys Lys Gly Ala Asp Thr Val  
610 615 620

15 Ile Tyr Glu Arg Leu His Arg Met Asn Pro Thr Lys Gln Glu Thr Gln  
625 630 635 640

20 Asp Ala Leu Asp Ile Phe Ala Asn Glu Thr Leu Arg Thr Leu Cys Leu  
645 650 655

25 Cys Tyr Lys Glu Ile Glu Glu Lys Glu Phe Thr Glu Trp Asn Lys Lys  
660 665 670

30 Phe Met Ala Ala Ser Val Ala Ser Thr Asn Arg Asp Glu Ala Leu Asp  
675 680 685

35 Lys Val Tyr Glu Glu Ile Glu Lys Asp Leu Ile Leu Leu Gly Ala Thr  
690 695 700

40 Ala Ile Glu Asp Lys Leu Gln Asp Gly Val Pro Glu Thr Ile Ser Lys  
705 710 715 720

45 Leu Ala Lys Ala Asp Ile Lys Ile Trp Val Leu Thr Gly Asp Lys Lys  
725 730 735

50 Glu Thr Ala Glu Asn Ile Gly Phe Ala Cys Glu Leu Leu Thr Glu Asp  
740 745 750

55 Thr Thr Ile Cys Tyr Gly Glu Asp Ile Asn Ser Leu Leu His Ala Arg  
755 760 765

60 Met Glu Asn Gln Arg Asn Arg Gly Gly Val Tyr Ala Lys Phe Ala Pro  
770 775 780

65 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

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

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

15 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

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

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

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

35 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

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

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

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

55 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

60

Ala Tyr Leu Gln Thr Val Gly Gln Asp Gly Glu Ala Pro Ser Asp  
 1055 1060 1065

5 Tyr Gln Ser Phe Ala Val Thr Ile Ala Ser Ala Leu Val Ile Thr  
 1070 1075 1080

10 Val Asn Phe Gln Ile Gly Leu Asp Thr Ser Tyr Trp Thr Phe Val  
 1085 1090 1095

15 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

20 Ala Phe Gln Phe Thr Gly Thr Ala Ser Asn Ala Leu Arg Gln Pro  
 1130 1135 1140

25 Tyr Ile Trp Leu Thr Ile Ile Leu Ala Val Ala Val Cys Leu Leu  
 1145 1150 1155

30 Pro Val Val Ala Ile Arg Phe Leu Ser Met Thr Ile Trp Pro Ser  
 1160 1165 1170

35 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

40 Thr Arg Arg Ser Ala Tyr Ala Phe Ser His Gln Arg Gly Tyr Ala  
 1205 1210 1215

45 Asp Leu Ile Ser Ser Gly Arg Ser Ile Arg Lys Lys Arg Ser Pro  
 1220 1225 1230

50 Leu Asp Ala Ile Val Ala Asp Gly Thr Ala Glu Tyr Arg Arg Thr  
 1235 1240 1245

55 Gly Asp Ser  
 1250

<210> 2  
 <211> 3756  
 <212> ДНК  
 60 <213> Homo sapiens

<400> 2  
atgagtacag aaagagactc agaaacgaca ttgacgagg attctcagcc taatgacgaa 60  
5 gtggttccct acagtgatga tgaaacagaa gatgaactg atgaccaggg gtctgctgtt 120  
gaaccagaac aaaaccgagt caacagggaa gcagaggaga accgggagcc attcagaaaa 180  
gaatgtacat ggcaagtcaa agcaaacgat cgcaagtacc acgaacaacc tcactttatg 240  
10 aacacaaaaat tcttggtat taaggagagt aaatatgcca ataatgcaat taaaacatac 300  
aagtacaacg catttacctt tataccaatg aatctgtttg agcagtttaa gagagcagcc 360  
15 aatttatatt tcctggctct tcttatctta caggcagttc ctcaaatctc taccctggct 420  
tggtacacca cactagtgcc cctgctgtg gtgctgggcg tcaactgcaat caaagacctg 480  
gtggacgatg tggctcgcca taaatggat aaggaaatca acaataggac gtgtgaagtc 540  
20 attaaggatg gcaggtcaa agttgctaag tggaaagaaa ttcaagttgg agacgtcatt 600  
cgtctgaaaa aaaatgattt tgtccagct gacattctcc tgctgtctag ctctgagcct 660  
25 aacagcctct gctatgtgga aacagcagaa ctggatggag aaaccaattt aaaatttaag 720  
atgtcacttg aatcacaga ccagtacctc caaagagaag atacattggc tacattgat 780  
ggttttattg aatgtgaaga acccaataac agactagata agtttacagg aacactattt 840  
30 tggagaaaca caagtttcc ttggatgct gataaaattt tgttacgtgg ctgtgtaatt 900  
aggaacaccg atttctgcca cggcttagtc attttgcag gtgctgacac taaaataatg 960  
35 aagaatagtg ggaaaaccag atttaaaaga actaaaattg attactgat gaactacatg 1020  
gtttacacga tctttgtgt tcttattctg cttctgctg gtcttgccat cggccatgct 1080  
tattgggaag cacaggtggg caattcctct tggtaacctct atgatggaga agacgataca 1140  
40 cctcctacc gtggattcct catttctgg ggctatatca ttgttctca caccatggta 1200  
cccatctctc tctatgtcag cgtggaagtg attcgtcttg gacagagtca ctcatcaac 1260  
45 tgggacctgc aatgtacta tgctgagaag gacacaccg caaaagctag aaccaccaca 1320  
ctcaatgaac agctcgggca gatccattat atcttctctg ataagacggg gacactcaca 1380  
caaaataca tgaccttaa aaagtctgt atcaacgggc agatataatg ggaccatcgg 1440  
50 gatgcctctc aacacaacca caacaaaata gagcaagttg attttagctg gaatacatat 1500  
gctgatggga agcttgcait ttatgaccac tatcttattg agcaaatacca gtcagggaaa 1560  
55 gagccagaag tacgacagtt cttctcttg ctgcagttt gccacacagt catggtggat 1620  
aggactgatg gtcagctcaa ctaccaggca gcctctccc atgaaggtgc cctggtaaac 1680  
gctgccagga actttggctt tgccctctc gccaggacc agaacacat caccatcagt 1740  
60

gaactgggca ctgaaaggac ttacaatgtt ctgcccattt tggacttcaa cagtgaccgg 1800  
 aagcgaatgt ctatcattgt aagaaccca gaaggcaata tcaagcttta ctgtaaaggt 1860  
 5 gctgacactg ttatttatga acggttaca cgaatgaatc ctactaagca agaaacacag 1920  
 gatgccctgg atatctttgc aatgaaact cttagaacc tatgcctttg ctacaaggaa 1980  
 attgaagaaa aagaatttac agaatggaat aaaaagtta tggctgccag tgtggcctcc 2040  
 10 accaaccggg acgaagctct ggataaagta tatgaggaga tgaaaaaga ctaattctc 2100  
 ctgggagcta cagctattga agacaagcta caggatggag ttccagaaac cattcaaaa 2160  
 15 ctgcaaaaag ctgacattaa gatctgggtg ctactggag acaaaaagga aactgctgaa 2220  
 aatataggat ttgcttga acttctgact gaagacacca ccatctgcta tggggaggat 2280  
 attaattctc ttctcatgc aaggatggaa aaccagagga atagaggtgg cgtctacgca 2340  
 20 aagttgcac ctctgtgca ggaatcttt ttccaccg gtggaaccg tgccttaac 2400  
 atcactgggt ctgggtgaa tgaattctt ctgagaaaa agaccaagag aaataagatt 2460  
 25 ctgaagctga agttccaag aacagaagaa gaaagacgga tgcggacca aagtaaaagg 2520  
 aggctagaag ctaagaaga gcagcggcag aaaaacttg tggacctggc ctgcgagtgc 2580  
 agcgcagtca tctgctgccg cgtcaccccc aagcagaagg ccatggtggt ggacctggtg 2640  
 30 aagaggtaca agaaagccat cacgctggcc atcggagatg gggccaatga cgtgaacatg 2700  
 atcaaaactg cccacattgg cgttgaata agtggacaag aaggaatgca agctgtcatg 2760  
 35 tcgagtgact attccttgc tcagttccga tatctgcaga ggctactgct ggtgcatggc 2820  
 cgatggtctt acataaggat gtgcaagttc ctacgatact tctttaca aaacttgcc 2880  
 ttactttgg ttacttctg gtactcctc ttcaatggct actctgcgca gactgcatac 2940  
 40 gaggattggt tcatcacct ctacaacgtg ctgtacacca gctgcccgt gctcctcatg 3000  
 gggctgctcg accaggatgt gagtgacaaa ctgagcctcc gattccctgg gttatacata 3060  
 45 gtgggacaaa gagactact attcaactat aagagattct ttgtaagctt gttgcatggg 3120  
 gtctaacat cgatgatcct ctcttcata cctctggag ctatctgca aaccgtaggg 3180  
 caggatggag aggcacctc cgactaccag tctttgccg tcaccattgc ctctgctctt 3240  
 50 gtaataacag tcaattcca gattggctg gatactctt attggacttt tgtaatgct 3300  
 tttcaattt ttggaagcat tgcactttat ttggcatca tgtttgactt tcatagtgt 3360  
 55 ggaatacatg ttctcttcc atctgcattt caattacag gcacagctc aaacgctctg 3420  
 agacagccat acattgggt aactatcctc ctggctgtg ctgtgtgctt actaccgctc 3480  
 60 gttgccattc gattcctgtc aatgaccatc tggccatcag aaagtataa gatccagaag 3540

catcgcaagc ggttgaaggc ggaggagcag tggcagcgac ggcagcaggt gttccgccgg 3600  
 ggcgtgtcaa cgcggcgctc ggcctacgcc ttctcgacc agcggggcta cgcggacctc 3660  
 5 atctctccg ggcgcagcat ccgcaagaag cgctcgccgc ttgatccat cgtggcggat 3720  
 ggcaccgagg agtacaggcg caccggggac agctga 3756

10 <210> 3  
 <211> 1321  
 <212> БЛОК  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 3  
 Met Ser Asp Ser Val Ile Leu Arg Ser Ile Lys Lys Phe Gly Glu Glu  
 1 5 10 15

20 Asn Asp Gly Phe Glu Ser Asp Lys Ser Tyr Asn Asn Asp Lys Lys Ser  
 20 25 30

25 Arg Leu Gln Asp Glu Lys Lys Gly Asp Gly Val Arg Val Gly Phe Phe  
 35 40 45

30 Gln Leu Phe Arg Phe Ser Ser Ser Thr Asp Ile Trp Leu Met Phe Val  
 50 55 60

35 Gly Ser Leu Cys Ala Phe Leu His Gly Ile Ala Gln Pro Gly Val Leu  
 65 70 75 80

40 Leu Ile Phe Gly Thr Met Thr Asp Val Phe Ile Asp Tyr Asp Val Glu  
 85 90 95

45 Leu Gln Glu Leu Gln Ile Pro Gly Lys Ala Cys Val Asn Asn Thr Ile  
 100 105 110

50 Val Trp Thr Asn Ser Ser Leu Asn Gln Asn Met Thr Asn Gly Thr Arg  
 115 120 125

55 Cys Gly Leu Leu Asn Ile Glu Ser Glu Met Ile Lys Phe Ala Ser Tyr  
 130 135 140

60 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

5 Asn Ser Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Phe Ser Asp Asp Ile Asn Lys  
 195 200 205

10 Ile Asn Asp Ala Ile Ala Asp Gln Met Ala Leu Phe Ile Gln Arg Met  
 210 215 220

15 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

20 Ala Thr Ile Gly Leu Ser Val Ser Lys Phe Thr Asp Tyr Glu Leu Lys  
 260 265 270

25 Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Val Val Ala Asp Glu Val Ile Ser Ser Met  
 275 280 285

30 Arg Thr Val Ala Ala Phe Gly Gly Glu Lys Arg Glu Val Glu Arg Tyr  
 290 295 300

35 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

40 Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Ser Thr Leu Val Leu Asp Glu Gly  
 340 345 350

45 Glu Tyr Thr Pro Gly Thr Leu Val Gln Ile Phe Leu Ser Val Ile Val  
 355 360 365

50 Gly Ala Leu Asn Leu Gly Asn Ala Ser Pro Cys Leu Glu Ala Phe Ala  
 370 375 380

55 Thr Gly Arg Ala Ala Ala Thr Ser Ile Phe Glu Thr Ile Asp Arg Lys  
 385 390 395 400

60 Pro Ile Ile Asp Cys Met Ser Glu Asp Gly Tyr Lys Leu Asp Arg Ile  
 405 410 415

Lys Gly Glu Ile Glu Phe His Asn Val Thr Phe His Tyr Pro Ser Arg  
 420 425 430

5 Pro Glu Val Lys Ile Leu Asn Asp Leu Asn Met Val Ile Lys Pro Gly  
 435 440 445

10 Glu Met Thr Ala Leu Val Gly Pro Ser Gly Ala Gly Lys Ser Thr Ala  
 450 455 460

15 Leu Gln Leu Ile Gln Arg Phe Tyr Asp Pro Cys Glu Gly Met Val Thr  
 465 470 475 480

Val Asp Gly His Asp Ile Arg Ser Leu Asn Ile Gln Trp Leu Arg Asp  
 485 490 495

20 Gln Ile Gly Ile Val Glu Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Thr Thr Ile  
 500 505 510

25 Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Ala Thr Met Glu Asp Ile  
 515 520 525

30 Val Gln Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asn Phe Ile Met Asp Leu  
 530 535 540

35 Pro Gln Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Gly Gly Gln Met Ser  
 545 550 555 560

Gly Gly Gln Lys Gln Arg Val Ala Ile Ala Arg Ala Leu Ile Arg Asn  
 565 570 575

40 Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Met Ala Thr Ser Ala Leu Asp Asn Glu  
 580 585 590

45 Ser Glu Ala Met Val Gln Glu Val Leu Ser Lys Ile Gln His Gly His  
 595 600 605

50 Thr Ile Ile Ser Val Ala His Arg Leu Ser Thr Val Arg Ala Ala Asp  
 610 615 620

55 Thr Ile Ile Gly Phe Glu His Gly Thr Ala Val Glu Arg Gly Thr His  
 625 630 635 640

60 Glu Glu Leu Leu Glu Arg Lys Gly Val Tyr Phe Thr Leu Val Thr Leu  
 645 650 655

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

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

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

15 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

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

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

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

35 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

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

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

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

55 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

60

Ser Trp Lys Leu Ser Leu Val Ile Leu Cys Phe Phe Pro Phe Leu Ala  
 900 905 910

5 Leu Ser Gly Ala Thr Gln Thr Arg Met Leu Thr Gly Phe Ala Ser Arg  
 915 920 925

10 Asp Lys Gln Ala Leu Glu Met Val Gly Gln Ile Thr Asn Glu Ala Leu  
 930 935 940

15 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

20 Lys Ala Asn Ile Tyr Gly Phe Cys Phe Ala Phe Ala Gln Cys Ile Met  
 980 985 990

25 Phe Ile Ala Asn Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Gly Gly Tyr Leu Ile Ser  
 995 1000 1005

30 Asn Glu Gly Leu His Phe Ser Tyr Val Phe Arg Val Ile Ser Ala  
 1010 1015 1020

35 Val Val Leu Ser Ala Thr Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ser Tyr Thr  
 1025 1030 1035

40 Pro Ser Tyr Ala Lys Ala Lys Ile Ser Ala Ala Arg Phe Phe Gln  
 1040 1045 1050

45 Leu Leu Asp Arg Gln Pro Pro Ile Ser Val Tyr Asn Thr Ala Gly  
 1055 1060 1065

50 Glu Lys Trp Asp Asn Phe Gln Gly Lys Ile Asp Phe Val Asp Cys  
 1070 1075 1080

55 Lys Phe Thr Tyr Pro Ser Arg Pro Asp Ser Gln Val Leu Asn Gly  
 1085 1090 1095

60 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  
  
 5 Ser Lys Lys Val Asn Val Gln Phe Leu Arg Ser Asn Ile Gly Ile  
 1145 1150 1155  
  
 10 Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe Ala Cys Ser Ile Met Asp Asn  
 1160 1165 1170  
  
 15 Ile Lys Tyr Gly Asp Asn Thr Lys Glu Ile Pro Met Glu Arg Val  
 1175 1180 1185  
  
 20 Ile Ala Ala Ala Lys Gln Ala Gln Leu His Asp Phe Val Met Ser  
 1190 1195 1200  
  
 25 Leu Pro Glu Lys Tyr Glu Thr Asn Val Gly Ser Gln Gly Ser Gln  
 1205 1210 1215  
  
 30 Val Arg Asp Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala  
 1220 1225 1230  
  
 35 Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys Thr Val Gln Val Ala Leu Asp Lys  
 1235 1240 1245  
  
 40 Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser  
 1250 1255 1260  
  
 45 Thr Ile Gln Asn Ala Asp Ile Ile Ala Val Met Ala Gln Gly Val  
 1265 1270 1275  
  
 50 Val Ile Glu Lys Gly Thr His Glu Glu Leu Met Ala Gln Lys Gly  
 1280 1285 1290  
  
 55 Ala Tyr Tyr Lys Leu Val Thr Thr Gly Ser Pro Ile Ser  
 1295 1300 1305  
  
 60 <210> 4  
 <211> 3966  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 4  
 atgtctgact cagtaattct tcgaagtata aagaaatttg gagaggagaa tgatggtttt 60

gagtcagata aatcatataa taatgataag aaatcaaggt tacaagatga gaagaaaggt 120  
 gatggcgta gagtggctt cttcaattg ttcggtttt ctcatcaac tgacattgg 180  
 5 ctgatgttg tggaagttt gtgtgcattt ctccatggaa tagcccagcc aggcgtgcta 240  
 ctcaattttg gcacaatgac agatgtttt attgactacg acgttgagtt acaagaactc 300  
 cagattccag gaaaagcatg tgtgaataac accattgtat ggactaacag ttcctcaac 360  
 10 cagaacatga caaatggaac acgttggtgg ttgctgaaca tcgagagcga aatgatcaaa 420  
 ttgccagtt actatgctgg aattgctgtc gcagtactta tcacaggata tattcaaata 480  
 15 tgctttggg tcattgccgc agctcgtcag atacagaaaa tgagaaaatt ttactttagg 540  
 agaataatga gaatggaat aggggtggtt gactgcaatt cagtggggga gctgaataca 600  
 agattctctg atgatattaa taaaatcaat gatgccatag ctgaccaaat ggcccttttc 660  
 20 attcagcga tgacctgac catctgtgtt ttctgttg gattttcag gggttgaaa 720  
 ctgacctgg ttattttc tgtcagccct ctattggga ttggagcagc caccattgtt 780  
 25 ctgagtgtg ccaagttac ggactatgag ctgaaggcct atgccaagc aggggtggtg 840  
 gctgatgaag tcatttcac aatgagaaca gtggctgctt ttggtggtga gaaaagagag 900  
 gttgaaaggt atgagaaaaa tcttggttc gccagcgtt ggggaattag aaaaggaata 960  
 30 gtgatgggat tcttactgg attcgtgtg tgtctcatct tttgtgtta tgcactggcc 1020  
 ttctggtacg gctccacact tgtctggat gaaggagaat atacaccagg aaccctgtc 1080  
 35 cagattttcc tcagtgtcat agtaggagct taaatcttg gcaatgcctc tcctgtttg 1140  
 gaagcctttg caactggacg tgcagcagcc accagcattt ttgagacaat agacaggaaa 1200  
 cccatcattg actgcatgtc agaagatggt tacaagtgg atcgaatcaa gggtgaaatt 1260  
 40 gaattcata atgtgacctt ccattatcct tcagaccag aggtgaagat tctaaatgac 1320  
 ctcaacatgg tcattaaacc aggggaaatg acagctctgg taggaccag tggagctgga 1380  
 45 aaaagtacag cactgcaact cattcagcga ttctatgacc cctgtgaagg aatggtgacc 1440  
 gtggatggcc atgacattcg ctctctaac attcagtggc ttagagatca gattgggata 1500  
 gtggagcaag agccagtctt gttctctacc accattgagc aaaatattcg ctatggcaga 1560  
 50 gaagatgcaa caatggaaga catagtccaa gctccaagg aggccaatgc ctacaactc 1620  
 atcatggacc tgccacagca atttgacacc ctgttggag aaggaggagg ccagatgagt 1680  
 55 ggtggccaga acaaaggggt agctatgcc agagccctca tccgaaatcc caagattctg 1740  
 ctttggaca tggccacctc agctctggac aatgagagtg aagccatggt gcaagaagtg 1800  
 ctgagtaaga tcagcatgg gcacacaatc attcagttg ctcatcgctt gtctacggtc 1860  
 60

agagctgcag ataccatcat tggtttgaa catggcactg cagtggaaag agggacccat 1920  
 gaagaattac tggaaaggaa aggtgtttac ttcactctag tgactttgca aagccagggga 1980  
 5 aatcaagctc ttaatgaaga ggacataaag gatgcaactg aagatgacat gcttgcgagg 2040  
 accttagca gaggagagcta ccaggatagt ttaagggctt ccatccggca acgctccaag 2100  
 ttcagcttt ctactctgtt gcacgaacct ccattagctg ttgtagatca taagtctacc 2160  
 10 tatgaagaag atagaaagga caaggacatt cctgtgcagg aagaagtga acctgcccc 2220  
 gttaggagga ttctgaaatt cagtgtctca gaatggcctt acatgctggt agggctctgtg 2280  
 15 ggtgcagctg tgaacgggac agtcacaccc ttgtatgcct tttattcag ccagattctt 2340  
 gggactttt caattctga taaagaggaa caaaggcac agatcaatgg tigtgccta 2400  
 cttttgtag caatgggctg tgtatctctt ttcaccaat ttctacaggg atatgcctt 2460  
 20 gctaaatctg gggagctcct aacaaaaagg ctacgtaaat ttggttcag ggcaatgctg 2520  
 gggcaagata ttgctggtt tgatgacctc agaaatagcc ctggagcatt gacaacaaga 2580  
 25 ctgctacag atgcttcca agtcaagggg gctgccggct ctgagatcgg gatgatagtc 2640  
 aattcctca ctaacgtcac tgtggccatg atcattgcct tctccttag ctggaagctg 2700  
 agcctggtca tctgtgctt ctccccctc ttggctttat caggagccac acagaccagg 2760  
 30 atgttgacag gatttgctc tcgagataag caggccctgg agatggtggg acagattaca 2820  
 aatgaagccc tcagtaacat ccgactggt gctggaattg gaaaggagag gcggttcatt 2880  
 35 gaagcactg agactgagct ggagaagccc tcaagacag ccattcagaa agccaatatt 2940  
 tacggattct gctttgctt tgcccagtc atcatgtta ttgcgaattc tgcttctac 3000  
 agatatggag gttacttaat ctccaatgag gggctccatt tcagctatgt gttcagggtg 3060  
 40 atctctgcag ttgtactgag tgcaacagct cttggaagag ccttctctta cacccaagt 3120  
 tatgcaaaag ctaaaatc agctgcacgc tttttcaac tgctggaccg acaaccccc 3180  
 45 atcagtgtat acaactctgc aggtgaaaaa tgggacaact tccaggggaa gattgattt 3240  
 gttgattgta aattacata tcttctcga cctgactgc aagtctgaa tggctctca 3300  
 gtgtcgatta gtccagggca gacactggcg ttgttgga gcagtggatg tggcaaaagc 3360  
 50 actagcattc agctgttga acgtttctat gatcctgatc aaggaaggt gatgatagat 3420  
 ggtcatgaca gcaaaaaagt aaatgtccag ttctccgct caaacattgg aattgttcc 3480  
 55 caggaaccag tgtgtttgc ctgtagcata atggacaata tcaagtatgg agacaacacc 3540  
 aaagaaattc ccatggaaag agtcatagca gctgcaaac aggctcagct gcatgattt 3600  
 60 gtcattgtcac tccagagaa atatgaaact aacgttgggt cccaggggtc tcaactctt 3660

agaggggaga aacaacgcat tgctattgct cgggccattg tacgagatcc taaaatcttg 3720  
 ctactagatg aagccacttc tgccttagac acagaaagtg aaaagacggt gcaggttgct 3780  
 5 ctagacaaag ccagagaggg tcggacctgc attgcattg cccatcgctt gtccaccatc 3840  
 cagaacgchg atatcattgc tgtcatggca caggggggtgg tgattgaaaa ggggacccat 3900  
 gaagaactga tggcccaaaa aggagcctac tacaactag tcaccactgg atcccccatc 3960  
 10 agttga 3966

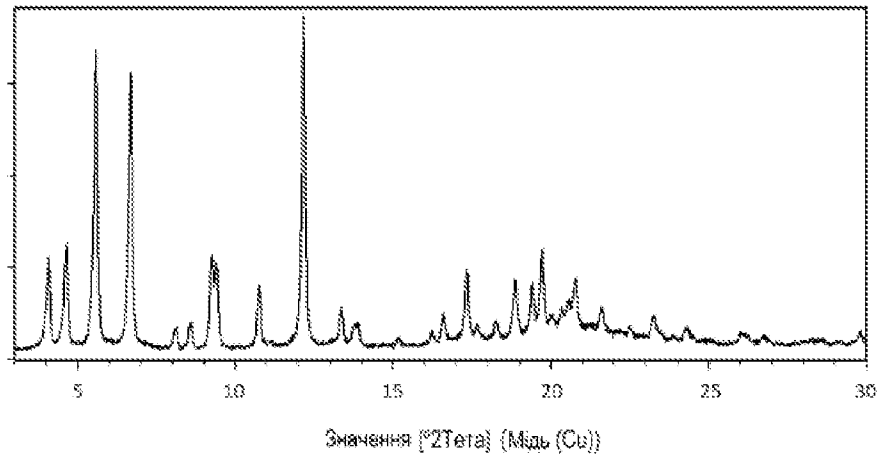
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату, яка є півторагідратом, що має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$  та  $12,1\pm 0,2$ , і одним або кількома при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,1\pm 0,2$ ,  $4,6\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$  і  $10,7\pm 0,2$ .
- 20 2. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за п. 1, яка має порошкову рентгенограму, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,1\pm 0,2$ ,  $4,6\pm 0,2$ ,  $5,6\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,3\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$  і  $12,1\pm 0,2$ .
3. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за п. 1 або 2, яка має кристалічність більш ніж близько 99 %.
- 25 4. Спосіб отримання кристалічної модифікації 1 одевіксибату за будь-яким з пп. 1-3, який включає етапи, на яких:
- а) виділяють кристалічні модифікації 2A, 2B або 2C одевіксибату з розчину одевіксибату в суміші розчинників, яка містить воду і органічний розчинник, вибраний з групи, що включає метанол, етанол, 2-пропанол, ацетон, ацетонітрил, 1,4-діоксан, ДМФ і ДМСО;  
 де кристалічна модифікація 2A одевіксибату має діаграму XRPD, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,4\pm 0,2$ ,  $6,6\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$  і  $11,8\pm 0,2$ ;  
 де кристалічна модифікація 2B одевіксибату має діаграму XRPD, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $4,8\pm 0,2$ ,  $5,1\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $6,7\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$  і  $20,3\pm 0,2$ ; і  
 35 де кристалічна модифікація 2C одевіксибату має рентгенограму XRPD, отриману з використанням  $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, з піками при значеннях кута  $^{\circ}2\theta$   $5,0\pm 0,2$ ,  $6,2\pm 0,2$ ,  $9,4\pm 0,2$ ,  $11,5\pm 0,2$ ,  $19,5\pm 0,2$ ,  $20,2\pm 0,2$  і  $23,9\pm 0,2$ ; і
- б) висушують ізольовану тверду речовину під вакуумом або в потоці азоту.
5. Спосіб за п. 4, за яким виділяють кристалічну модифікацію 2A одевіксибату.
- 40 6. Спосіб за п. 4 або 5, за яким кристалічну модифікацію 2A одевіксибату отримують із суміші води і етанолу.
7. Спосіб за п. 6, за яким вміст етанолу в суміші розчинників становить від 55 до 75 % (об./об.).
8. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну модифікацію 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 разом із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.
- 45 9. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування в терапії.
10. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування при лікуванні або профілактиці серцево-судинного захворювання або порушення метаболізму жирних кислот, або порушення утилізації глюкози, такого як гіперхолестеринемія, порушення обміну жирних кислот; цукрового діабету 1 і 2 типу; ускладнень діабету, зокрема катаракти,  
 50 мікро- і макросудинних захворювань, ретинопатії, невротії, нефропатії і уповільненого загоєння ран, ішемії тканин, діабетичної стопи, артеріосклерозу, інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії, інсульту, периферичного артеріального оклюзійного захворювання, кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушень серцевого ритму і рестенозу судин; захворювань, пов'язаних з діабетом, таких як: інсулінорезистентність (порушення гомеостазу глюкози), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні жирних кислот або гліцерину в крові, ожиріння, дисліпідемія, гіперліпідемія, включаючи гіпертригліцеридемію, метаболічний синдром (синдром X), атеросклероз і гіпертензія; і для підвищення рівня ліпопротеїнів високої густини.
- 55 11. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування при лікуванні або профілактиці шлунково-кишкового захворювання або розладу, такого як запор
- 60

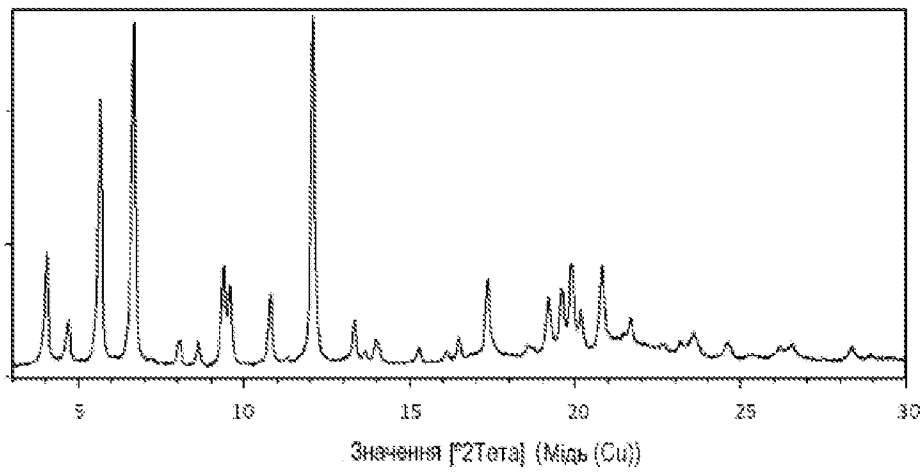
(включаючи хронічний запор, функціональний запор, хронічний ідіопатичний запор (СІС), періодичний/спорадичний запор, запор, вторинний відносно цукрового діабету, запор, вторинний відносно інсульту, запор, вторинний відносно хронічного захворювання нирок, запор, вторинний відносно розсіяного склерозу, запор, вторинний відносно хвороби Паркінсона, запор, вторинний відносно системного склерозу, запор, викликаний лікарськими засобами, синдром подразненого кишечника із запором (СРК-3), змішаний синдром подразненого кишечника (СРК-С), дитячий функціональний запор і запор, викликаний опіоїдами); хвороби Крона; первинної мальабсорбції жовчних кислот; синдрому подразненого кишечника (СРК); запального захворювання кишечника (ЗЗК); запалення клубової кишки; і рефлюксної хвороби та її ускладнень, таких як стравохід Барета, жовчний рефлюкс-езофагіт і жовчний рефлюкс-гастрит.

12. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування при лікуванні або профілактиці захворювання або порушення печінки, такого як: спадкове порушення метаболізму печінки; вроджені порушення синтезу жовчної кислоти; вроджені аномалії жовчних протоків; атрезія жовчовивідних шляхів; пост-касайська атрезія жовчних шляхів; атрезія жовчних шляхів після трансплантації печінки; неонатальний гепатит; неонатальний холестаза; спадкові форми холестазу; церебротендинний ксантоматоз; вторинний дефект синтезу ВА; синдром Зелвегера; захворювання печінки, пов'язане з кістозним фіброзом; дефіцит альфа-1-антитрипсину; синдром Алагіля (ALGS); синдром Байлера; первинний дефект синтезу жовчної кислоти (ВА); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (PFIC), включаючи PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 і неспецифічний PFIC, пост-жовчний відвідний PFIC і пост-трансплантаційний PFIC; доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаза (BRIC), включаючи BRIC1, BRIC2 неспецифічний BRIC, BRIC після біліарного відведення і BRIC після трансплантації печінки; аутоімунний гепатит; первинний біліарний цироз (ПБЦ); фіброз печінки; неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП); неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); портальна гіпертензія; холестаза; холестаза при синдромі Дауна; лікарський холестаза; внутрішньопечінковий холестаза при вагітності (жовтяниця при вагітності); внутрішньопечінковий холестаза; позапечінковий холестаза; холестаза, пов'язаний з парентеральним харчуванням (PNAC); холестаза, пов'язаний з низьким вмістом фосфоліпідів; синдром лімфедемного холестазу 1 (LSC1); первинний склерозивний холангіт (ПСХ); холангіт, пов'язаний з імуноглобуліном G4; первинний біліарний холангіт; холелітіаз (жовчні камені); жовчний літіаз; холедохолітіаз; жовчнокам'яний панкреатит; хвороба Каролі; злоякісність жовчних протоків; злоякісна пухлина, що викликає закупорювання жовчного дерева; стриктури жовчних шляхів; холангіопатія при СНІДові; ішемічна холангіопатія; шкірний свербіж через холестаза або жовтяницю; панкреатит; хронічне аутоімунне захворювання печінки, яке призводить до прогресуючого холестазу; стеатоз печінки; алкогольний гепатит; гостра жирна печінка; ожиріння печінки при вагітності; лікарський гепатит; порушення, пов'язані з перевантаженням залізом; вроджений дефект синтезу жовчних кислот 1 типу (BAS 1 типу); лікарське ураження печінки (DILI); фіброз печінки; вроджений фіброз печінки; цироз печінки; гістіоцитоз клітин Лангерганса (LCH); неонатальний іхтіоз, склерозивний холангіт (NISCH); еритроцитарна протопорфірія (EPP); ідіопатична дуктопенія дорослого віку (IAD); ідіопатичний неонатальний гепатит (INH); несиндромальна недостатність міжчасткових жовчних протоків (NS PILD); цироз у дітей північноамериканських індіанців (NAIC); саркоїдоз печінки; амілоїдоз; некротичний ентероколіт; токсичність, викликана жовчною кислотою у сироватці крові, включаючи порушення серцевого ритму (наприклад, фібриляція передсердь) при аномальному профілі жовчних кислот у сироватці, кардіоміопатія, пов'язана з цирозом печінки ("холекардія"), і виснаження скелетних м'язів, пов'язане з холестатичною хворобою печінки; вірусний гепатит (включаючи гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D і гепатит E); гепатоцелюлярна карцинома (гепатома); холангіокарцинома; рак шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з жовчними кислотами; і холестаза, викликаний пухлинами і новоутвореннями печінки, жовчних шляхів і підшлункової залози.

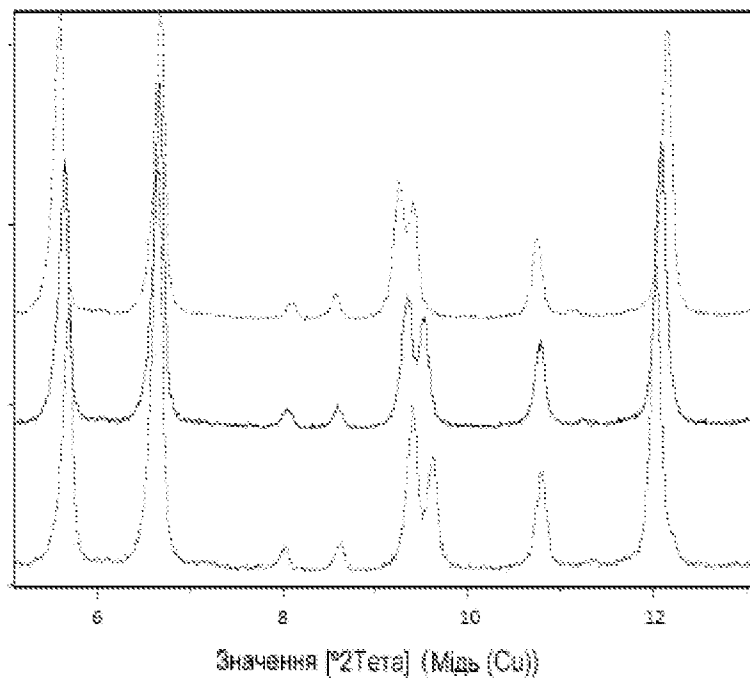
13. Кристалічна модифікація 1 одевіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування при лікуванні або профілактиці синдромів гіперабсорбції (включаючи абеталіпопротеїнемію, сімейну гіпобеталіпопротеїнемію (FHBL), хворобу утримання хіломікронів (CRD) і ситостеролемію); гіпервітамінозу і остеопетрозу; гіпертонії; клубочкової гіперфільтрації; і шкірного свербіжу при нирковій недостатності.



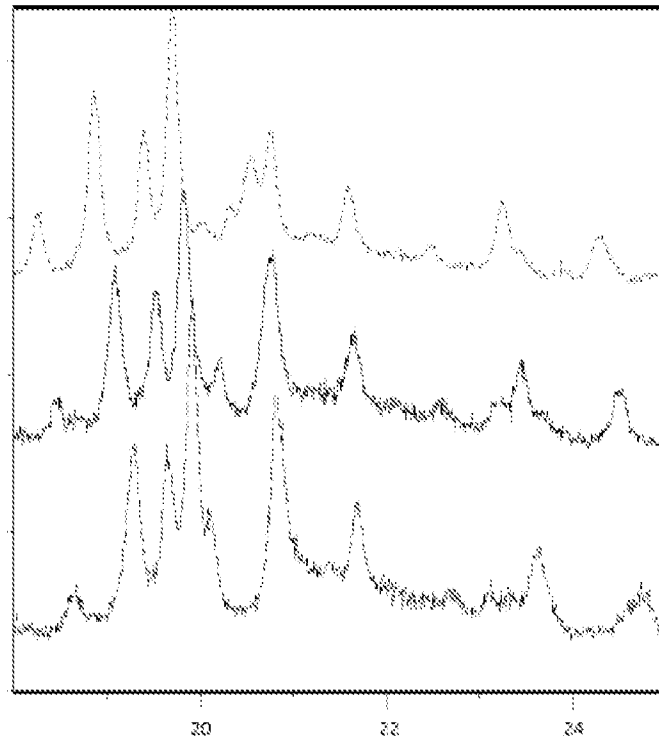
Фиг. 1



Фиг. 2

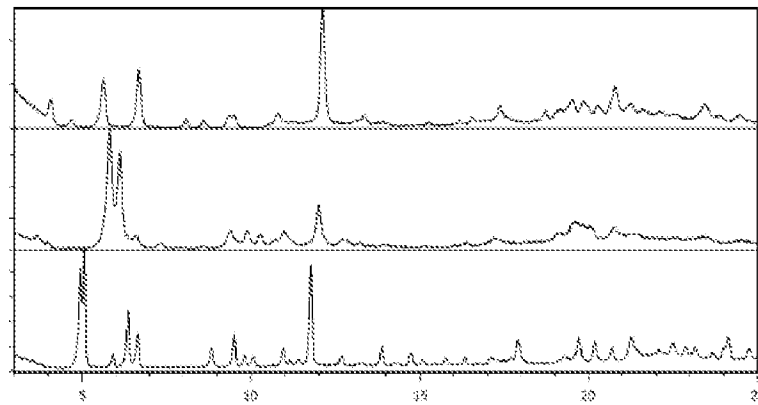


Фиг. 3



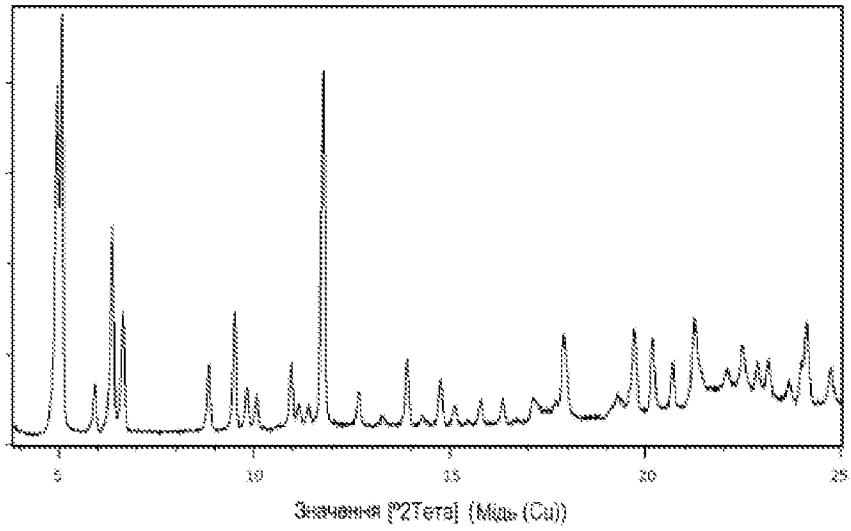
Значення [2Тета] (Мідь (Cu))

Фіг. 4

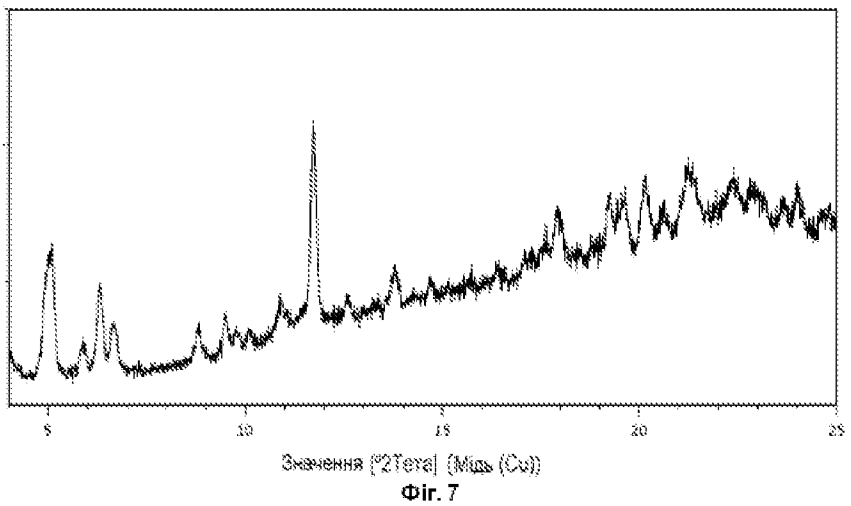


Значення [2Тета] (Мідь (Cu))

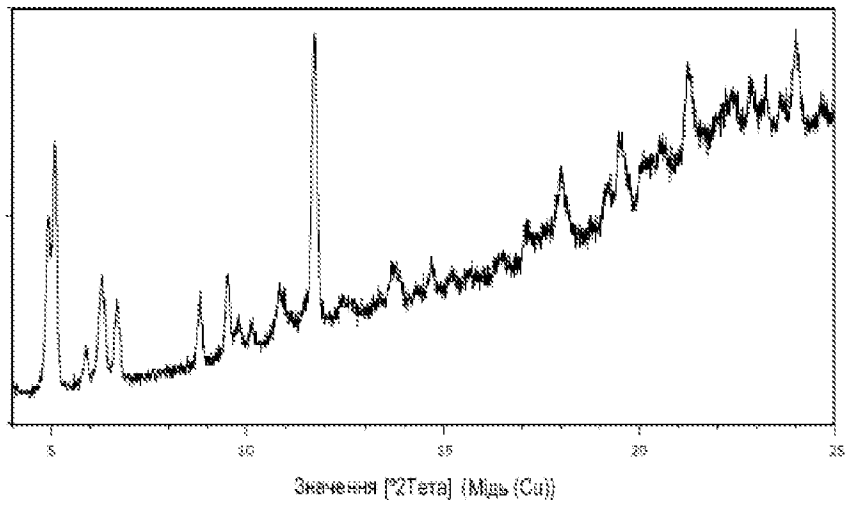
Фіг. 5



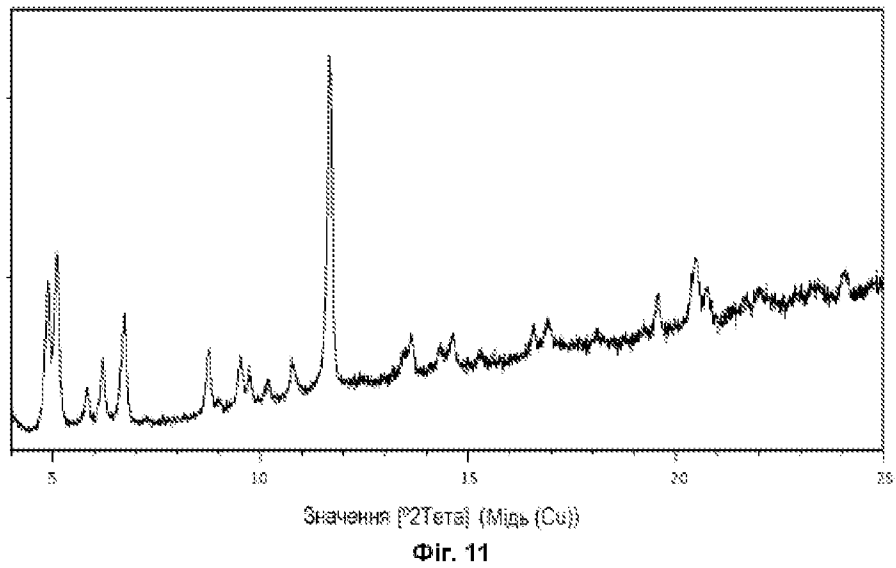
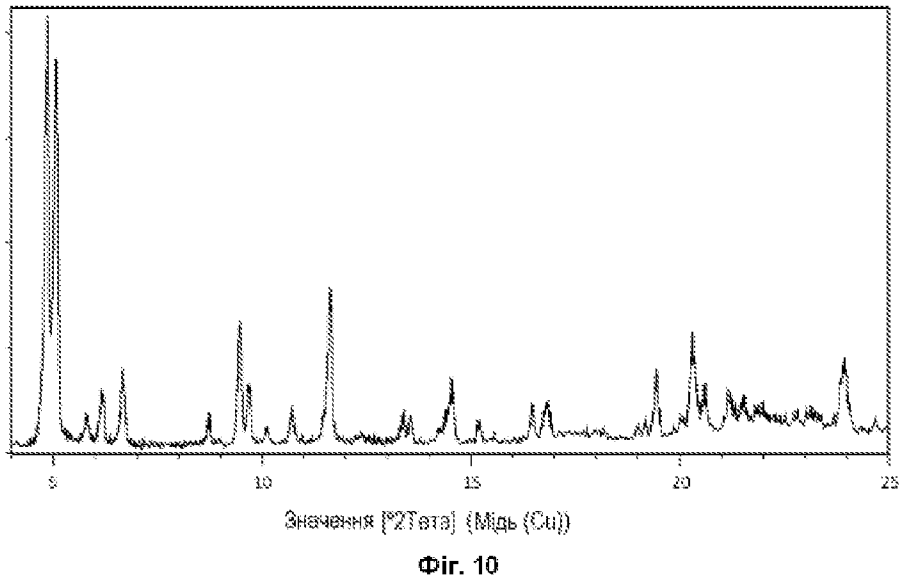
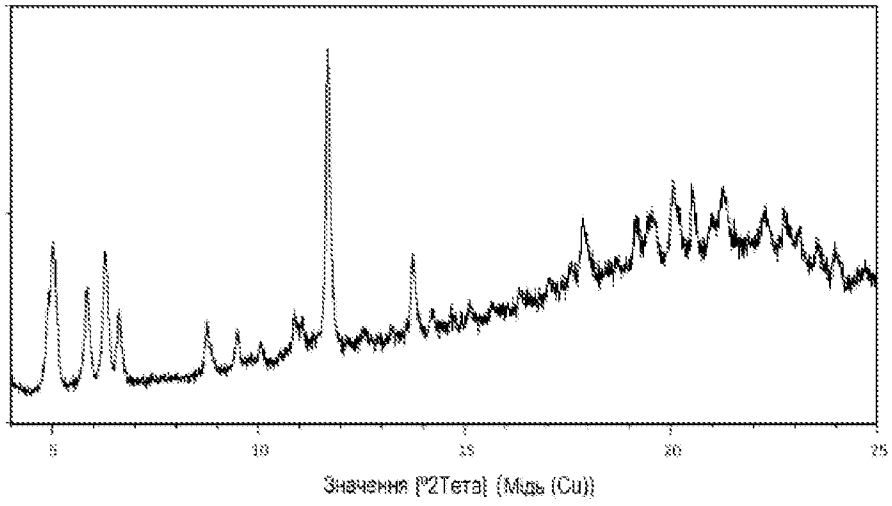
Фиг. 6

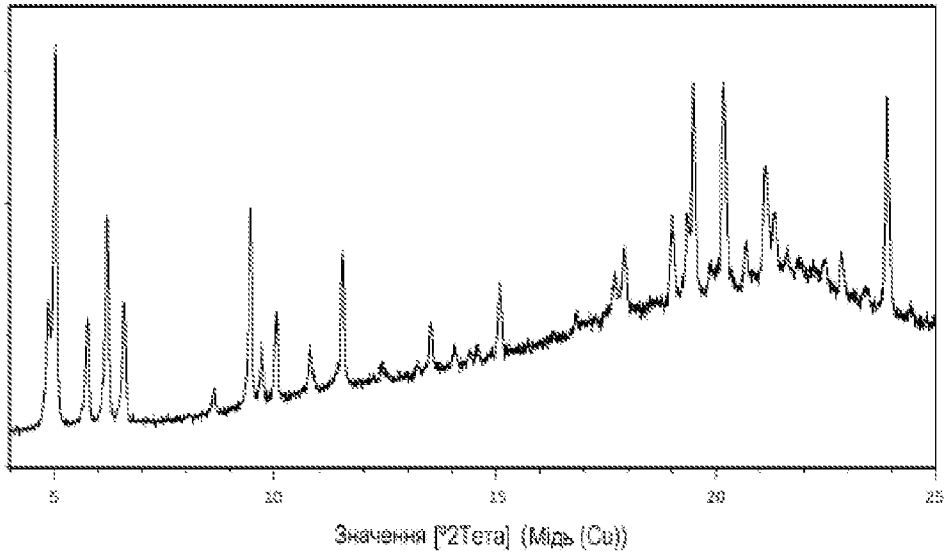


Фиг. 7

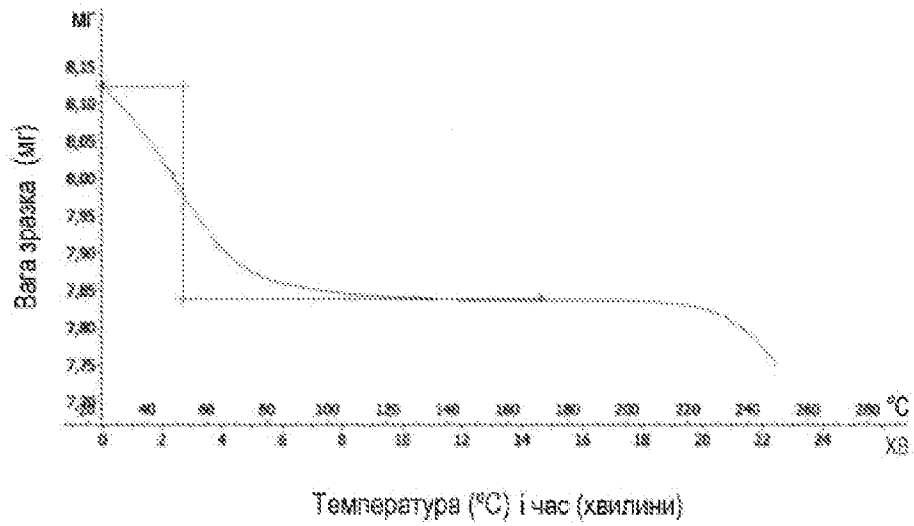


Фиг. 8

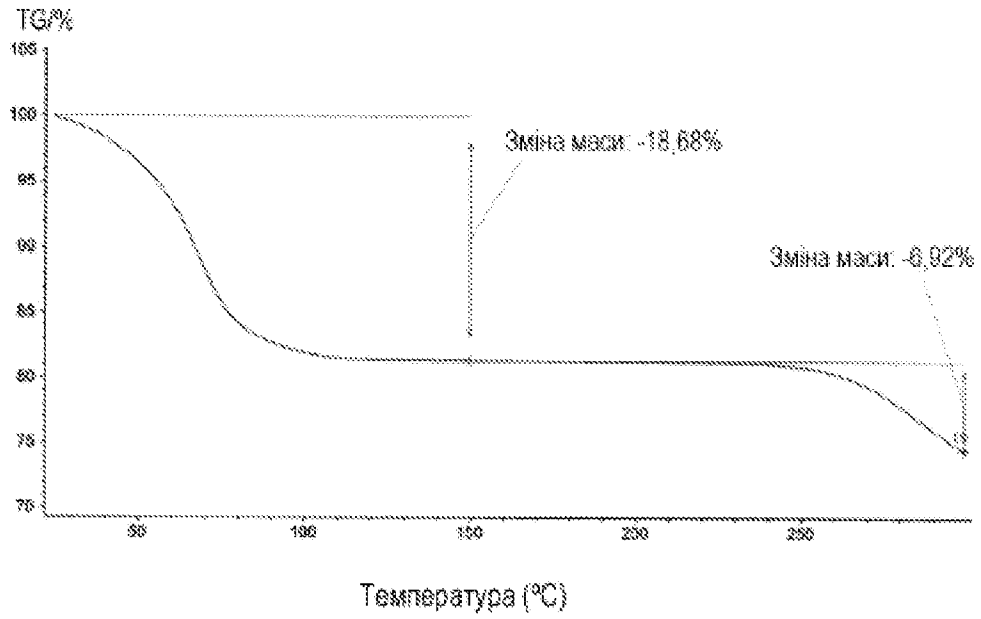




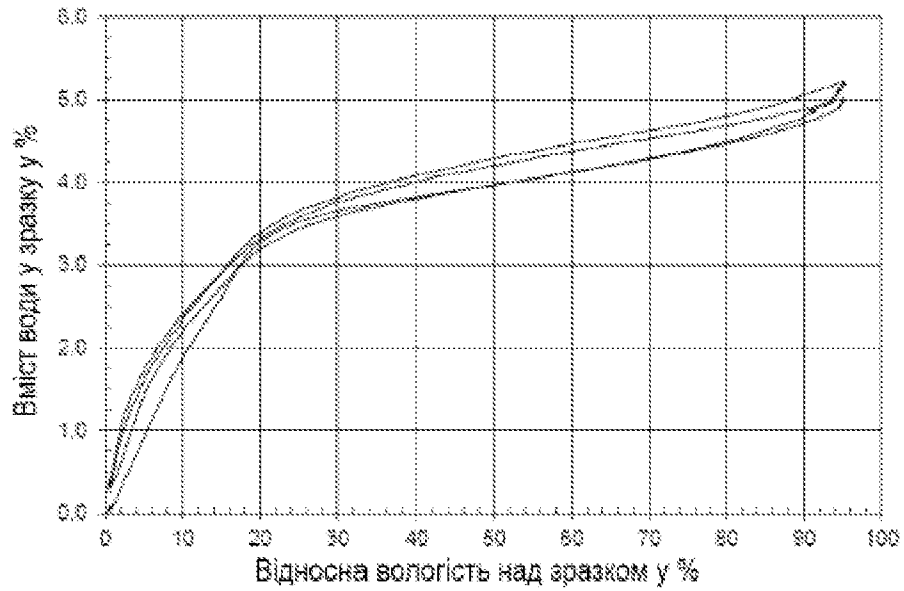
Фіг. 12



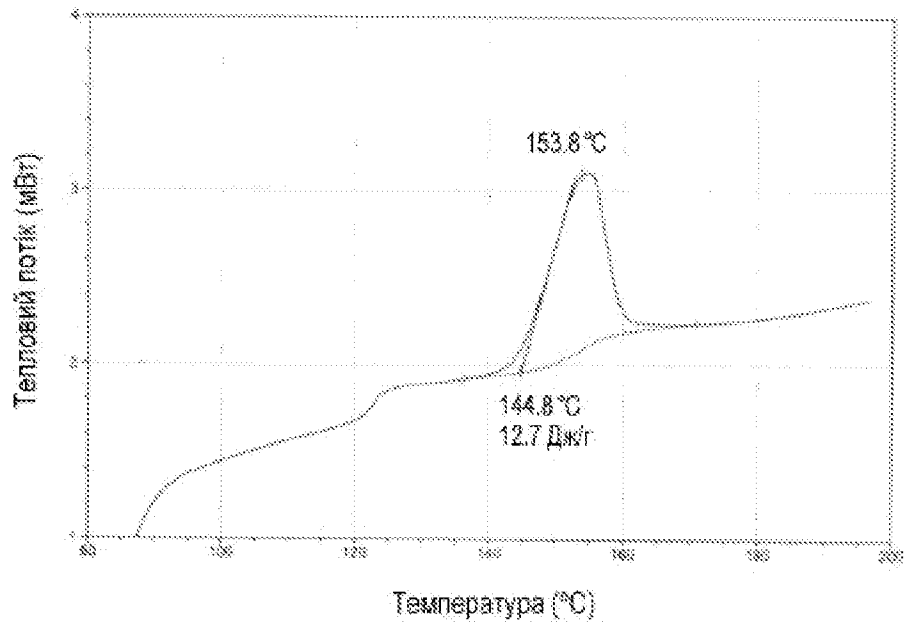
Фіг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фіг. 16