



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017012988-4 B1

(22) Data do Depósito: 16/12/2015

(45) Data de Concessão: 03/10/2023

(54) Título: FORMAS POLIMORFICAS E AMORFAS DE (R)-2-HIDROXI-2- METIL-4- (2,4,5-TRIMETIL-3,6-DIOXOCICLOHEXA-1,4-DIENIL) BUTANAMIDA

(51) Int.Cl.: C07C 235/78; A61K 31/122; A61P 25/28; A61P 25/08; A61P 25/16.

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2015 US 62/133,276; 16/12/2014 US 62/092,743.

(73) Titular(es): PTC THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): PAUL MOLLARD; CHRISTOPHER R. CORNELL; KIERON E. WESSON; PETER GIANNOUSIS; SHAZAD SUCHIT; MAHMOUD MIRMEHRABI.

(86) Pedido PCT: PCT US2015066211 de 16/12/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/100579 de 23/06/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/06/2017

(57) Resumo: FORMAS POLIMÓRFICAS E AMORFAS DE (R)-2-HIDRÓXI-2-METIL-4-(2,4,5-TRIMETIL-3,6-DIOXOCICLO-HEXA1,4-DIENIL)BUTANAMIDA. A presente invenção refere-se a formas polimórficas e amorfas de anidrato, hidrato, e solventes de (R)-2-hidróxi-2-metil-4- (2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e métodos de uso de tais composições para tratar ou suprimir transtornos associados ao estresse oxidativo, incluindo distúrbios mitocondriais, distúrbios de processamento de energia prejudicado, doenças neurodegenerativas e doenças de envelhecimento. A invenção refere-se ainda a métodos para fazer tais formas polimórficas e amorfas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"POLIMORFOS ANIDRATO OU HIDRATO DE (R)-2-HIDRÓXI-2-METIL-4-(2,4,5-TRIMETIL-3,6-DIOXOCICLO-HEXA-1,4-DIENIL)BUTANAMIDA, COMPOSIÇÕES E USO".

[001] O pedido reivindica prioridade para, e o benefício do Pedido de Patente US Provisória N° 62/092.743, depositado em 16 de dezembro de 2014, intitulado POLYMORPHIC AND AMORPHOUS FORMS OF (R)-2-HYDROXY-2-METHYL-4-(2,4,5-TRIMETHYL-3,6-DIOXOCYCLOHEXA-1,4-DIENYL)BUTANAMIDE, e do Pedido de Patente US Provisória N° 62/133.276, depositado em 13 de março de 2015, intitulado POLYMORPHIC AND AMORPHOUS FORMS OF (R)-2-HYDROXY-2-METHYL-4-(2,4,5-TRIMETHYL-3,6-DIOXOCYCLOHEXA-1,4-DIENYL)BUTANAMIDE, cujos teores estão aqui incorporados em sua integridade a título de referência para todos os efeitos.

Campo Técnico

[002] O pedido divulga composições e métodos úteis para o tratamento ou a supressão de doenças, retardos de desenvolvimento e sintomas relacionados a distúrbios associados ao estresse oxidativo. Exemplos de tais distúrbios incluem distúrbios mitocondriais, distúrbios de processamento de energia enfraquecido, doenças neurodegenerativas e doenças de envelhecimento. O pedido divulga ainda métodos para fazer tais composições.

Antecedentes

[003] O estresse oxidativo é causado por perturbações no estado normal de redox nas células. Um desequilíbrio entre a produção e a detoxificação de rotina de espécies reativas de oxigênio tais como peróxidos e radicais livres pode resultar em dano oxidativo para a estrutura e o mecanismo celulares. A fonte mais importante de espécies reativas de oxigênio em condições normais em organismos aeróbicos é

provavelmente o vazamento de oxigênio ativado a partir das mitocôndrias durante a respiração oxidativa normal. Suspeita-se que enfraquecimentos associados a este processo contribuem para doenças mitocondriais, doenças neurodegenerativas, e doenças de envelhecimento.

[004] Mitocôndrias são organelas em células eucarióticas, popularmente chamadas de "casa de força" da célula. Uma de suas principais funções é a fosforilação oxidativa. A molécula adenosina trifosfato (ATP) funciona como uma "moeda" de energia ou carreador de energia na célula, e as células eucarióticas derivam a maior parte de seu ATP a partir de processos bioquímicos realizados pelas mitocôndrias. Estes processos bioquímicos incluem o ciclo de ácido cítrico (o ciclo de ácido tricarboxílico, ou ciclo de Krebs), que gera nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido ($\text{NADH} + \text{H}^+$) a partir de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado (NAD^+), e fosforilação oxidativa, durante a qual o $\text{NADH} + \text{H}^+$ é oxidado de volta para NAD^+ . O ciclo de ácido cítrico também reduz a flavina adenina dinucleotídeo, ou FAD, para FADH₂; FADH₂ também participa na fosforilação oxidativa.

[005] Os elétrons liberados pela oxidação de $\text{NADH} + \text{H}^+$ são transportados por uma série de complexos proteicos (complexo I, complexo II, complexo III, e complexo IV) conhecidos como cadeia respiratória mitocondrial. Esses complexos ficam incrustados na membrana interna na mitocôndria. O complexo IV, na extremidade da cadeia, transfere os elétrons para o oxigênio, que é reduzido para água. A energia liberada à medida que esses elétrons atravessam os complexos é usada para gerar um gradiente protônico através da membrana interna da mitocôndria, que cria um potencial eletroquímico através da membrana interna. Um outro complexo proteico, complexo V (que não é diretamente associado aos complexos I, II, III e IV), usa a

energia armazenada pelo gradiente eletroquímico para converter ADP em ATP.

[006] Quando as células em um organismo são temporariamente privadas de oxigênio, a respiração anaeróbica é utilizada até que oxigênio esteja novamente disponível ou as células morrem. O piruvato gerado durante a glicólise é convertido em lactato durante a respiração anaeróbica. Acredita-se que o acúmulo de ácido láctico seja responsável pela fadiga muscular durante períodos de atividade intensa, quando oxigênio não pode ser fornecido para as células musculares. Quando o oxigênio volta a ficar disponível, o lactato é convertido de volta em piruvato para uso na fosforilação oxidativa.

[007] Envenenamento ou toxicidade por oxigênio é causado por altas concentrações de oxigênio que podem danificar o corpo e aumentam a formação de radicais livres e outras estruturas tais como óxido nítrico, peroxinitrito, e trioxidano. Normalmente, o corpo possui muitos sistemas de defesa contra esse tipo de dano, porém, a concentrações mais altas de oxigênio livre, esses sistemas eventualmente ficam sobrecarregados com o tempo, e a taxa de dano para as membranas celulares excede a capacidade dos sistemas que controlam ou reparam o mesmo. Resultam então dano celular e morte celular.

[008] Interrupções qualitativas e/ou quantitativas no transporte de oxigênio para os tecidos resultam na interrupção de energia na função de células vermelhas e contribuem para várias doenças tais como hemoglobinopatias. Hemoglobinopatia é um tipo de defeito genético que resulta em estrutura anormal de uma das cadeias de globina da molécula de hemoglobina. Hemoglobinopatias comuns incluem talassemia e doença de células falciformes. Talassemia é uma doença sanguínea de herança autossômica recessiva. Na talassemia, o defeito genético resulta em taxa reduzida da síntese de uma das cadeias de

globina que constituem a hemoglobina. Embora a talassemia seja um problema quantitativo de muito poucas globinas sintetizadas, a doença de células falciformes é um problema qualitativo da síntese de uma globina com funcionamento incorreto. A doença de células falciformes é um distúrbio sanguíneo caracterizado por células sanguíneas vermelhas que assumem um formato anormal, rígido, e falciforme. A falciformação diminui a flexibilidade das células e resulta em movimento restrito das mesmas através dos vasos sanguíneos, privando de oxigênio os tecidos a jusante.

[009] A disfunção mitocondrial contribui para vários estados de doença. Algumas doenças mitocondriais são devidas a mutações ou deleções no genoma mitocondrial. Se uma proporção limítrofe de mitocôndrias na célula for defeituosa, e se uma proporção limítrofe de tais células em tecido tiver mitocôndrias defeituosas, podem resultar sintomas de disfunção tecidual ou orgânica. Particulamente qualquer tecido pode ser afetado, e uma grande variedade de sintomas podem estar presentes, dependendo da extensão com que diferentes tecidos estão envolvidos. Alguns exemplos de doenças mitocondriais são ataxia de Friedreich (FRDA), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, e derrame (MELAS), epilepsia mioclônica associada à síndrome das fibras rotas vermelhas (MERRF), síndrome de Leigh, e distúrbios da cadeia respiratória. A maioria das doenças mitocondriais envolve crianças que manifestam os sinais e sintomas de envelhecimento acelerado, incluindo doenças neurodegenerativas, derrame, cegueira, enfraquecimento da audição, enfraquecimento da visão, diabetes, e insuficiência cardíaca.

[0010] Ataxia de Friedreich é um distúrbio neurodegenerativo e cardiodegenerativo recessivo autossômico causado por níveis diminuídos da proteína frataxina. A doença causa a perda progressiva da coordenação motora voluntária (ataxia) e complicações cardíacas.

Os sintomas começam tipicamente na infância, e a doença piora progressivamente à medida que o paciente envelhece; os pacientes eventualmente ficam presos a uma cadeira de rodas devido à incapacidade motora.

[0011] Neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON) é uma doença caracterizada por cegueira que ocorre em média entre 27 e 34 anos de idade. Também podem ocorrer outros sintomas, tais como anormalidades cardíacas e complicações neurológicas.

[0012] Miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, e derrame (MELAS) podem manifestar-se em bebês, crianças, ou adultos jovens. Derrames, acompanhados por vômito e convulsões, são um dos sintomas mais graves; postula-se que o enfraquecimento metabólico das mitocôndrias em certas áreas do cérebro são responsáveis pela morte celular e lesões neurológicas, ao invés do enfraquecimento do fluxo sanguíneo como ocorre no derrame isquêmico.

[0013] Epilepsia mioclônica associada à síndrome de fibras rotas vermelhas (MERRF) constitui um grupo de distúrbios musculares raros que são chamados de encefalomiotias mitocondriais. Encefalomiotias mitocondriais são distúrbios nos quais um defeito no material genético surge a partir de uma parte da estrutura celular que libera energia (mitocôndrias). Isto pode causar uma disfunção do cérebro e músculos (encefalomiopatias). O defeito mitocondrial assim como "fibras rotas vermelhas" (uma anormalidade do tecido quando visto sob um microscópio) sempre estão presentes. O sintoma mais característico da síndrome de MERRF são convulsões mioclônicas que geralmente são espasmos repentinos, breves, e bruscos que afetam os membros ou o corpo inteiro, dificuldade de fala (disartria), atrofia óptica, baixa estatura, perda de audição, demência, e também podem ocorrer movimentos involuntários dos olhos (nistagmo).

[0014] Síndrome de Leigh é um distúrbio neurometabólico

hereditário raro caracterizado por degeneração do sistema nervoso central onde os sintomas geralmente aparecem entre as idades de 3 meses e 2 anos e progredem rapidamente. Na maioria das crianças, os primeiros sinais podem ser capacidade de sucção fraca e perda de controle da cabeça e habilidades motoras. Estes sintomas podem ser acompanhados por perda de apetite, vômito, irritabilidade, choro contínuo, e convulsões. À medida que o distúrbio evolui, os sintomas também podem incluir fraqueza generalizada, falta de tono muscular, e episódios de acidose láctica, que podem levar ao enfraquecimento da função respiratória e renal. Problemas cardíacos também podem ocorrer.

[0015] Deficiência de coenzima Q10 é um distúrbio da cadeia respiratória, com síndromes tais como miopatia com intolerância ao exercício e mioglobina recorrente na urina manifestada por ataxia, convulsões ou retardamento mental e levando à insuficiência renal (Di Mauro et al., (2005) *Neuromusc. Disord.*, 15:311-315), "Childhood-onset cerebellar ataxia and cerebellar atrophy", (Masumeci et al., (2001) *Neurology* 56:849-855 e Lamperti et al., (2003) 60:1206:1208); e encefalomiopatia infantil associada à nefrose. Medição bioquímica de homogeneizados musculares de pacientes com deficiência de CoQ10 mostrou atividades severamente diminuídas dos complexos I e II + III da cadeia respiratória, enquanto que o complexo IV (COX) foi moderadamente diminuído (Gempel et al., (2007) *Brain*, 130(8):2037-2044).

[0016] Deficiência de Complexo I ou deficiência de NADH desidrogenase NADH-CoQ redutase é um distúrbio da cadeia respiratória, com sintomas classificados por três formas principais: (1) transtorno multissistêmico infantil fatal, caracterizado por retardo de desenvolvimento, fraqueza muscular, doença cardíaca, acidose láctica congênita, e insuficiência respiratória; (2) miopatia com início na infância

ou na vida adulta, manifestando-se como intolerância ao exercício ou fraqueza; e (3) encefalomioses mitocondriais (incluindo MELAS), que pode ter início na infância ou na vida adulta e consiste em combinações variáveis de sintomas e sinais, incluindo oftalmoplegia, convulsões, demência, ataxia, perda de audição, retinopatia pigmentar, neuropatia sensorial, e movimentos descontrolados.

[0017] Deficiência de Complexo II ou deficiência de succinato desidrogenase é um distúrbio da cadeia respiratória com sintomas incluindo encefalomioses e várias manifestações, incluindo insuficiência de crescimento, retardos de desenvolvimento, hipotonias, letargia, insuficiência respiratória, ataxia, acidose mioclônica e láctica.

[0018] Deficiência de Complexo III ou deficiência de ubiquinona-citocromo C oxidoreductase é um distúrbio da cadeia respiratória com sintomas classificados em quatro formas principais: (1) encefalomioses infantil fatal, acidose láctica congênita, hipotonias, postura distrófica, convulsões, e coma; (2) encefalomioses de início tardio (infância à vida adulta): várias combinações de fraqueza, baixa estatura, ataxia, demência, perda de audição, neuropatia sensorial, retinopatia pigmentar, e sinais piramidais; (3) miopatia, com intolerância ao exercício evoluindo para fraqueza fixa; e (4) cardiomiopatia histiocitoide infantil.

[0019] Deficiência de Complexo IV ou deficiência de citocromo C oxidase é um distúrbio da cadeia respiratória com sintomas classificados em duas formas principais: (1) encefalomioses, onde os pacientes são tipicamente normais durante os 6 a 12 primeiros meses de vida e depois disso apresentam regressão de desenvolvimento, ataxia, acidose láctica, atrofia óptica, oftalmoplegia, nistagmo, distonia, sinais piramidais, problemas respiratórios e convulsões frequentes; e (2) miopatia com duas variantes principais: (a) miopatia infantil fatal - pode começar logo após o nascimento e acompanhada por hipotonias,

fraqueza, acidose láctica, fibras rotas vermelhas, insuficiência respiratória, e problemas renais; e (b) miopatia infantil benigna - pode começar logo após o nascimento e acompanhada por hipotonia, fraqueza, acidose láctica, fibras rotas vermelhas, problemas respiratórios, mas (se a criança sobreviver) seguida por melhora espontânea.

[0020] Deficiência de Complexo V ou deficiência de ATP sintase é um distúrbio da cadeia respiratória incluindo sintomas tais como miopatia progressiva lenta.

[0021] CPEO ou síndrome de oftalmoplegia externa progressiva crônica é um distúrbio da cadeia respiratória incluindo sintomas tais como miopatia visual, retinite pigmentosa, ou disfunção do sistema nervoso central.

[0022] Síndrome de Kearns-Sayre (KSS) é uma doença mitocondrial caracterizada por uma tríade de aspectos que incluem: (1) início típico em pessoas com menos de 20 anos de idade; (2) oftalmoplegia externa progressiva crônica; e (3) degeneração pigmentar da retina. Além disso, KSS pode incluir defeitos de condução cardíaca, ataxia cerebelar, e níveis aumentos da proteína do líquido cerebroespinhal (CSF) (por exemplo, >100 mg/dL). Aspectos adicionais associados à KSS podem incluir miopatia, distonia, anormalidades endócrinas (por exemplo, diabetes, retardo de crescimento ou baixa estatura, e hipoparatireoidismo), surdez sensorineural bilateral, demência, cataratas, e acidose tubular renal proximal.

[0023] Diabetes e surdez herdados da mãe (MIDD) é um distúrbio mitocondrial caracterizado por diabetes e surdez sensorineural transmitidos pela mãe. Na maioria dos casos, MIDD é causado por uma mutação pontual no gene mitocondrial MT-TL1, que codifica o tRNA mitocondrial para leucina, e em casos raros nos genes MT-TE e MT-TK, que codificam os tRNAs mitocondriais para ácido glutâmico, e lisina,

respectivamente.

[0024] Além de distúrbios congênitos envolvendo mitocôndrias defeituosas herdadas, a disfunção mitocondrial adquirida contribui para doenças, particularmente distúrbios neurodegenerativos associados ao envelhecimento como mal de Parkinson, mal de Alzheimer, e doença de Huntington. A incidência de mutações somáticas no DNA mitocondrial surge exponencialmente com a idade; atividade diminuída da cadeia respiratória é encontrada universalmente nas pessoas idosas. Disfunção mitocondrial também está envolvida em lesão neuronal excitóxica, tal como aquela associada a acidentes cerebrovasculares, convulsões e isquemia.

[0025] Algumas das doenças acima parecem ser causadas por defeitos no Complexo I da cadeia respiratória. A transferência de elétrons do Complexo I para o resto da cadeia respiratória é mediada pelo composto coenzima Q (também conhecida como ubiquinona). A coenzima Q oxidada Q (CoQ_{ox} ou ubiquinona) é reduzida pelo Complexo I para a coenzima Q reduzida (CoQ_{red} ou ubiquinol). A coenzima Q reduzida então transfere seus elétrons para o Complexo III da cadeia respiratória, onde ela é reoxidada para CoQ_{ox} (ubiquinona). CoQ_{ox} pode então participar em outras iterações de transferência de elétrons.

[0026] Muito poucos tratamentos encontram-se à disposição de pacientes que sofrem dessas doenças mitocondriais. Recentemente, o composto Idebenone foi proposto para o tratamento de ataxia de Friedreich. Embora os efeitos clínicos da Idebenone tenham sido relativamente modestos, as complicações de doenças mitocondriais podem ser tão graves que mesmo terapias marginalmente úteis são preferíveis ao curso não tratado da doença. Um outro composto, MitoQ, fora proposto para o tratamento de distúrbios mitocondriais (vide Patente US N° 7.179.928); os resultados clínicos para MitoQ ainda não

foram reportados. Administração de coenzima Q10 (CoQ10) e suplementos vitamínicos mostrou apenas efeitos benéficos transitórios em casos individuais de KSS. Suplementação com CoQ10 também foi usada para o tratamento de deficiência de CoQ10 com resultados mistos.

[0027] Suspeita-se que o estresse oxidativo seja importante em doenças neurodegenerativas tais como doença do neurônio motor, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Machado-Joseph, ataxia espinocerebelar, esclerose múltipla (MS), mal de Parkinson, mal de Alzheimer, e doença de Huntington. Acredita-se que o estresse oxidativo esteja ligado a certas doenças cardiovasculares e também que tenha um papel na cascata isquêmica devido à lesão de reperfusão de oxigênio subsequente à hipoxia. Esta cascata inclui tanto derrames quanto ataques cardíacos.

[0028] A teoria do acúmulo de danos, também conhecida como teoria dos radicais livres do envelhecimento, invoca efeitos aleatórios dos radicais livres produzidos durante o metabolismo aeróbico que causam danos ao DNA, lipídios e proteínas e se acumulam ao longo do tempo. O conceito de radicais livres desempenhando um papel no processo de envelhecimento foi introduzido pela primeira vez por Himan D (1956), "Aging –A theory based on free-radical and radiation chemistry", *J. Gerontol.* 11, 298-300.

[0029] Segundo a teoria dos radicais livres do envelhecimento, o processo de envelhecimento começa com metabolismo de oxigênio (Valko et al., (2004), "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence", *Mol. Cell. Biochem.*, 266, 37-56). Mesmo em condições ideais, alguns elétrons "vazam" da cadeia de transporte de elétrons. Esses elétrons vazados interagem com oxigênio para produzir radicais superóxido, de modo que, em condições fisiológicas, cerca de 1-3% das moléculas de oxigênio nas mitocôndrias são convertidos em

superóxido. O sítio primário de dano no oxigênio de radical do radical superóxido é o DNA mitocondrial (mtDNA) (Cadenas *et al.*, (2000) Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging, *Free Radic. Res.*, 28, 601-609). A célula repara grande parte do dano causado ao DNA nuclear (nDNA) mas o reparo do mtDNA parece ser insuficiente. Por conseguinte, danos extensos do mtDNA acumulam-se ao longo do tempo e paralisam as mitocôndrias fazendo com que as células morram e o organismo envelheça.

[0030] Algumas das doenças associadas ao aumento da idade são câncer, diabetes melito, hipotensão, ateroscleroze, lesão de isquemia/reperfusão, artrite reumatoide, distúrbios neurodegenerativos tais como demência, mal de Alzheimer e mal de Parkinson. Doenças resultantes do processo de envelhecimento como um declínio fisiológico incluem diminuições na força muscular, função cardiopulmonar, visão e audição assim como rugas na pele e cabelo grisalho.

[0031] A habilidade de ajustar a produção biológica de energia tem aplicações além das doenças descritas acima. Vários outros distúrbios podem resultar em níveis subótimos de biomarcadores de energia (às vezes também chamados de indicadores da função energética), tais como níveis de ATP. Também são necessários tratamentos para esses distúrbios, para modular um ou mais biomarcadores de energia para melhorar a saúde do paciente. Em outras aplicações, pode ser desejável modular certos biomarcadores de energia além de seus valores normais em um indivíduo que não sofra de doença. Por exemplo, se um indivíduo estiver passando por um evento extremamente extenuante, pode ser desejável aumentar o nível de ATP nesse indivíduo.

[0032] Certas formas polimórficas ou amorfas de um fármaco podem ter características vantajosas em relação a outras formas; por exemplo, estabilidade aumentada, solubilidade aumentada, propriedades de manipulação melhores, falta de solventes tóxicos

associados, e pureza aumentada.

[0033] O Exemplo 16 do Pedido PCT N° PCT/US2008/082374, publicado como WO 2009/061744 em 14 de maio de 2009, descreve uma síntese para 2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida racêmica; esse Exemplo não descreve especificamente a síntese de qualquer forma polimórfica ou amorfa particular para (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida ou qualquer estereoisômero particular da mesma.

Breve Sumário da Invenção

[0034] Em um aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo é selecionado do grupo que consiste na Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V, e Forma VI descritas neste relatório.

[0035] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma I descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado na Figura 10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06, 17,03, e 17,26. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06, 17,03, e 17,26. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06,

15,33, 17,03, e 17,26. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, e 18,72. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, e 18,72. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 18,72, 20,04, e 23,92. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 18,72, 20,04, 20,64, 20,91, 21,14, 22,58, 23,13, 23,92, 24,19, 24,53, 27,21, e 27,56. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 5,48, 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 17,71, 17,94, 18,40, 18,72, 19,51, 20,04, 20,64, 20,91, 21,14, 21,55, 21,91, 22,25, 22,58, 23,13, 23,41, 23,92, 24,19, 24,53, 25,64, 26,13, 26,34, 27,21, 27,56, 28,01, 29,04, e 29,46. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas

modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas II-VI, onde as Formas II-VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 3-7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0036] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma V descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) ou b) da Figura 30. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, e 15,45. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, e 15,45. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, 15,45, e 23,96. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, 14,80, 15,45, 23,96. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições

angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, e 26,05. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, 12,93, 14,80, 15,45, 16,53, 23,96, 24,54, e 26,05. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,61, 11,49, 12,93, 14,80, 15,45, 16,10, 16,34, 16,53, 20,18, 22,52, 22,86, 23,96, 24,54, e 26,05. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,91, 7,72, 9,61, 11,49, 11,86, 12,93, 13,19, 13,87, 14,80, 15,45, 16,10, 16,34, 16,53, 17,14, 17,85, 19,12, 19,85, 20,18, 21,00, 22,06, 22,52, 22,86, 23,09, 23,96, 24,54, 25,26, 26,05, e 26,90. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas I-IV e -VI, onde as Formas I-IV e -VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2, ou 4-7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0037] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um hidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma III descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) ou b) da Figura 20. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 14,02, 15,23, e 21,10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 14,02, 15,23, e 21,10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 14,02, 15,23, e 21,10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 13,74, 14,02, 15,23, e 21,10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 14,02, 15,23, 21,10, e 22,69. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10, 22,69, e 23,90. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 11,81, 13,74,

14,02, 15,23, 17,35, 21,10, 22,69, 23,15, 23,90, e 26,10. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 11,53, 11,81, 12,68, 12,93, 13,74, 14,02, 15,23, 16,53, 17,35, 17,98, 18,54, 19,09, 20,23, 21,10, 21,93, 22,69, 23,15, 23,50, 23,90, 24,65, 25,09, 25,46, 25,79, 26,10, 27,79, 28,22, 28,93, e 29,33. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas I, II, IV, V, e VI, onde as Formas I, II, IV, V, e VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2-3 e 5-7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0038] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma II descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) ou b) da Figura 15. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições

angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 11,33, e 19,33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 11,33, 19,33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 11,33, 10,85, e 19,33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 11,33, 10,85, 19,33, e 17,3. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 10,85, 11,33, 13,47, e 19,33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 5,76, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 13,47, 14,75, 17,37, 17,71, e 19,33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 5,76, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 13,47, 14,75, 16,42, 16,89, 17,37, 17,71, 19,33, 22,89, e 24,59. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 5,76, 6,72, 7,57, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 12,38, 13,13, 13,47, 14,75, 15,28, 16,42, 16,89, 17,37, 17,71, 18,17, 18,66, 19,33, 20,01, 20,29, 20,67, 20,90, 21,36, 21,54, 21,80, 22,55, 22,89, 23,27, 23,54, 23,87, 24,35, 24,59, 24,87, 25,29, 25,55, 25,89, 26,44,

27,49, 28,01, 28,39, e 29,17. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas I, e III-VI, onde as Formas I, e III-VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2-4 e 6-7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0039] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma IV descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a), b), ou c) da Figura 25. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 12,97, e 13,20. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 12,97, 13,20. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo

menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 8,76, 12,97, e 13,20. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 0,2: 4,31, 8,76, 12,97, 13,20, 16,66. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 8,76, 12,97, 13,20, e 16,66. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 7,94, 8,76, 12,97, 13,20, 15,08, 16,66, 17,33, 19,09, 20,57, e 21,58. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,31, 5,77, 6,28, 7,53, 7,94, 8,76, 9,39, 9,87, 10,54, 11,07, 11,68, 12,02, 12,28, 12,97, 13,20, 13,52, 14,40, 15,08, 15,90, 16,66, 16,96, 17,33, 17,59, 18,77, 19,09, 19,74, 20,27, 20,57, 21,09, 21,58, 22,81, 23,23, 24,01, 24,65, e 25,60. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das

modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas I-III e V-VI, onde as Formas I-III e V-VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2-5 e 7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0040] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um polimorfo de um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, onde o polimorfo está na Forma VI descrita neste relatório. Em algumas modalidades, o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) da Figura 33. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 9,91, e 12,94. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 9,91, e 12,94. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 9,91, 12,94, e 15,71. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 9,91, 12,94, 15,71, e 19,13. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes

posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 9,41, 9,91, 12,94, e 13,29. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 6,27, 8,85, 9,41, 9,91, 12,94, 13,29, 16,67, e 19,13. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,39, 6,27, 8,85, 9,41, 9,91, 11,32, 12,94, 13,29, 14,03, 16,67, 19,13, 20,76, e 22,06. Em algumas modalidades, um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 4,39, 6,27, 7,00, 8,62, 8,85, 9,41, 9,91, 11,32, 11,50, 12,25, 12,56, 12,94, 13,29, 14,03, 14,82, 15,10, 15,44, 15,71, 16,01, 16,67, 16,91, 17,33, 17,59, 18,33, 18,75, 19,13, 20,25, 20,76, 21,68, 22,06, 22,27, 22,61, 22,94, 24,01, 24,33, 24,65, 25,48, 26,05, 28,63, e 29,18. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo é isolado. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde a composição é essencialmente livre das Formas I-V, onde as Formas I-V estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2-6, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o polimorfo está presente em uma composição, onde pelo

menos cerca de 95% da composição é o polimorfo, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0041] Em um outro aspecto da invenção encontra-se uma composição compreendendo (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida amorfia. Em algumas modalidades, a forma amorfia é isolada. Em algumas modalidades, a composição é essencialmente livre das Formas I-VI, onde as Formas I-VI estão descritas na Tabela A ou nas Tabelas 2-7, respectivamente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, pelo menos cerca de 95% da composição é (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida amorfia, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes.

[0042] Em um outro aspecto da invenção encontra-se uma composição farmacêutica compreendendo uma forma polimórfica ou amorfia de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, ou composição compreendendo tal forma, conforme descrito neste relatório, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes ou subsequentes, e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica I. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica II. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica III. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica IV. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica V. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica VI. Em algumas modalidades, a forma é amorfia. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica tem uma puraza por HPLC de mais de cerca de 95% para o anidrato, hidrato, ou solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes. Em algumas

modalidades, a composição farmacêutica tem uma puraza por HPLC de mais de cerca de 99% para o anidrato, hidrato, ou solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica tem uma puraza por HPLC de mais de cerca de 99,9% para o anidrato, hidrato, ou solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, exclusive quaisquer solventes, carreadores ou excipientes. % de puraza por HPLC refere-se à área proporcional do pico de HPLC de um composto dado em relação à área de todos os picos em um dado espectro de HPLC. A % de HPLC é calculada dividindo-se a área do pico de um composto pela área de todos os picos, em um espectro de HPLC, e multiplicando-se este quociente por cem.

[0043] Em um outro aspecto da invenção encontra-se uma composição farmacêutica compreendendo um agente ativo e um carreador farmaceuticamente aceitável, onde o agente ativo consiste em, ou consiste essencialmente em, uma forma polimórfica ou amorfá de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida descrita neste relatório. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica I. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica II. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica III. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica IV. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica V. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica VI. Em algumas modalidades, a forma é amorfá.

[0044] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um método para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo, modular um ou mais biomarcadores de energia, normalizar um ou mais

biomarcadores de energia, ou melhorar um ou mais biomarcadores de energia, comprising administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade eficaz de uma forma polimórfica ou amorfa de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, ou composição compreendendo tal forma, conforme descrito neste relatório, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes ou subsequentes. O método pode usar qualquer forma polimórfica ou amorfa individual da invenção descrita neste relatório, ou uma combinação das mesmas. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica I. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica II. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica III. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica IV. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica V. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórfica VI. Em algumas modalidades, a forma é amorfa. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o anidrato, hidrato, ou solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida é administrado em uma composição farmacêutica compreendendo a forma polimórfica ou amorfa e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a composição farmacêutica compreende um agente ativo consistindo essencialmente na forma polimórfica ou amorfa do anidrato, hidrato, ou solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o método é um método para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o

método é um método para tratar um transtorno associado ao estresse oxidativo. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o método é um método para suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é selecionado do grupo que consiste em: um distúrbio mitocondrial; uma doença mitocondrial hereditária; doença de Alpers; síndrome de Barth; um defeito de beta-oxidação; deficiência de carnitina-acil-carnitina; deficiência de carnitina; uma síndrome de deficiência de creatina; deficiência de coenzima Q10; deficiência de Complexo I; deficiência de Complexo II; deficiência de Complexo III; deficiência de Complexo IV; deficiência de Complexo V; deficiência de COX; oftalmoplegia externa progressiva crônica (CPEO); deficiência de CPT I; deficiência de CPT II; ataxia de Friedreich (FA); acidúria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre (KSS); acidose láctica; deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCAD); LCHAD; síndrome de Leigh; síndrome semelhante à de Leigh; neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON); cardiomiopatia infantil letal (LIC); doença de Luft; deficiência de acil-CoA desidrogenase múltipla (MAD); deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD); miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, derrame (MELAS); epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas(MERRF); síndrome de ataxia recessiva mitocondrial (MIRAS); citopatia mitocondrial, depleção de DNA mitocondrial; encefalopatia mitocondrial; miopatia mitocondrial; distúrbio mioneurogastrointestinal e encefalopatia (MNGIE); neuropatia, ataxia, e retinite pigmentosa (NARP); síndrome de Pearson; deficiência de piruvato carboxilase; deficiência de piruvato desidrogenase; uma mutação POLG; um distúrbio da cadeia respiratória; deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta (SCAD); SCHAD; deficiência de acil-CoA

desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD); uma miopatia; cardiomiopatia; encefalomioses; uma doença neurodegenerativa; mal de Parkinson; mal de Alzheimer; esclerose lateral amiotrófica (ALS); uma doença do neurônio motor; uma doença neurológica; epilepsia; uma doença associada à idade; degeneração macular; diabetes; síndrome metabólica; câncer; câncer cerebral; uma doença genética; doença de Huntington; um distúrbio de humor; esquizofrenia; transtorno bipolar; um distúrbio de desenvolvimento pervasivo; transtorno autístico; síndrome de Asperger; transtorno disintegrativo da infância (CDD); transtorno de Rett; PDD sem outra especificação (PDD-NOS); um acidente cerebrovascular; derrame; um enfraquecimento da visão; neuropatia óptica; atrofia óptica juvenil hereditária dominante; neuropatia óptica causada por um agente tóxico; glaucoma; distrofia macular de Stargardt; retinopatia diabética; maculopatia diabética; retinopatia de prematuridade; lesão da retina relacionada à reperfusão isquêmica; envenenamento por oxigênio; uma hemoglobinopatia; talassemia; anemia de células falciformes; convulsões; isquemia; acidose tubular renal; transtorno de deficiência atenção/hiperatividade (ADHD); um distúrbio neurodegenerativo que resulta em enfraquecimento da audição ou do equilíbrio; atrofia óptica dominante (DOA); diabetes e surdez herdados da mãe (MIDD); fadiga crônica; dano renal induzido por contraste; nefropatia induzida por contraste; abetalipoproteinemia; retinite pigmentosa; doença de Wolfram; síndrome de Tourette; defeito de cobalamina c; acidúria metilmalônica; glioblastoma; síndrome de Down; necrose tubular aguda; uma atrofia muscular; uma leucodistrofia; paralisia supranuclear progressiva; atrofia muscular espinhal; perda de audição; perda de audição induzida por ruído; traumatismo craniano; doença de Huntington juvenil; esclerose múltipla; NGLY1; atrofia de múltiplos sistemas; adrenoleucodistrofia; e adrenomieloneuropatia. Em algumas modalidades, o transtorno

associado ao estresse oxidativo é atrofia de múltiplos sistemas. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é câncer. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é transtorno bipolar. Em algumas modalidades, o transtorno associado ao estresse oxidativo é esquizofrenia. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é uma doença associada à idade. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é doença de Huntington. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é mal de Alzheimer. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é esclerose lateral amiotrófica (ALS). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é epilepsia. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é mal de Parkinson. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é convulsões. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é derrame. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é um distúrbio mitocondrial. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é uma doença mitocondrial hereditária. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo

é ataxia de Friedreich (FA). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é síndrome de Kearns-Sayre (KSS). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é síndrome de Leigh ou síndrome semelhante à de Leigh. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, derrame (MELAS). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é degeneração macular. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é câncer cerebral. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é transtorno autístico. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é transtorno de Rett. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é diabetes e surdez herdados da mãe (MIDD). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é fadiga crônica. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é dano renal induzido por contraste. Em algumas modalidades, incluindo

qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é nefropatia induzida por contraste. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o transtorno associado ao estresse oxidativo é defeito de cobalamina c. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o método é um método para modular um ou mais biomarcadores de energia, normalizar um ou mais biomarcadores de energia, ou melhorar um ou mais biomarcadores de energia, onde o um ou mais biomarcadores de energia são selecionados do grupo que consiste em: níveis de ácido láctico (lactato), seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de ácido pirúvico (piruvato), seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; relações lactato/piruvato, seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de glutatona total, reduzida ou oxidata, ou relação reduzida/oxidada de glutatona seja no sangue total, plasma, linfócitos, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de cisteína total, reduzida ou oxidata, ou relação de cisteína reduzida/oxidada seja no sangue total, plasma, linfócitos, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de fosfocreatina, níveis de NADH (NADH +H+); níveis de NADPH (NADPH+H+); níveis de NAD; níveis de NADP; níveis de ATP; níveis de coenzima Q reduzida (CoQ_{red}); níveis de coenzima Q oxidata (CoQ_{ox}); níveis de coenzima Q total (CoQ_{tot}); níveis de citocroma C oxido; níveis de citocroma C reduzido; relação de citocroma C oxido/ citocroma C reduzido; níveis acetoacetato; níveis de β hidróxi butirato; relação de acetoacetato/ β hidróxi butirato, níveis de 8-hidróxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); níveis de espécies de oxigênio reativo; níveis de consumo de oxigênio (VO₂); níveis de débito de dióxido de carbono (VCO₂); quociente respiratório (VCO₂/VO₂); tolerância ao exercício; e limiar anaeróbico. Os

biomarcadores de energia podem ser medidos no sangue total, plasma, fluido cerebroespinhal, fluido cerebroventricular, sangue arterial, sangue venoso, ou qualquer outro fluido corporal, gás corporal, ou outra amostra biológica útil para tal medição. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são modulados para um valor dentro de cerca de 2 desvios padrão do valor em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são modulados para um valor dentro de cerca de 1 desvio padrão do valor em um indivíduo saudável. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis em um indivíduo são alterados por pelo menos cerca de 10% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 20% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 30% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 40% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 50% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 75% acima ou abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, os níveis são alterados por pelo menos cerca de 100% acima ou pelo menos cerca de 90% abaixo do nível no indivíduo antes da modulação. Em algumas modalidades,

includo qualquer uma das modalidades precedentes, o indivíduo ou indivíduos nos quais um método para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo, modular um ou mais biomarcadores de energia, normalizar um ou mais biomarcadores de energia, ou melhorar um ou mais biomarcadores de energia é efetuado e/são selecionados do grupo que consiste em indivíduos que fazem atividade física extenuante ou prolongada; indivíduos com problemas energéticos crônicos; indivíduos com problemas respiratórios crônicos; mulheres grávidas; mulheres grávidas em trabalho de parto; recém-nascidos; recém-nascidos prematuros; indivíduos expostos a ambientes extremos; indivíduos expostos a ambientes quentes; indivíduos expostos a ambientes frios; indivíduos expostos a ambientes com teor de oxigênio mais baixo que a média; indivíduos expostos a ambientes com teor de dióxido de carbono mais alto que a média; indivíduos expostos a ambientes com níveis de poluição de ar mais altos que a média; passageiros de voos; comissários de bordo; indivíduos em altitudes elevadas; indivíduos que vivem em cidades com qualidade do ar mais baixa que a média; indivíduos que trabalham em ambientes fechados onde a qualidade do ar é degradada; indivíduos com doenças pulmonares; indivíduos com capacidade pulmonar mais baixa que a média; pacientes tuberculosos; pacientes com câncer de pulmão; pacientes com enfisema; pacientes com fibrose cística; indivíduos se recuperando de cirurgia; indivíduos se recuperando de alguma doença; indivíduos idosos; indivíduos idosos experimentando energia reduzida; indivíduos sofrendo de fadiga crônica; indivíduos sofrendo de síndrome da fadiga crônica; indivíduos experimentando trauma agudo; indivíduos em choque; indivíduos que requerem administração aguda de oxigênio; indivíduos que requerem administração crônica de oxigênio; indivíduos que requerem visualização de órgão via solução de contraste; ou outros indivíduos com demandas agudas, crônicas, ou contínuas de energia

que podem beneficiar-se da melhora de biomarcadores de energia.

[0045] Em um outro aspecto da invenção encontra-se o uso de uma forma polimórfica ou amorfada de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida descrita neste relatório, incluindo qualquer uma das modalidades anteriormente ou subsequentemente descritas, para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica I. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas II. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica III. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas IV. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica V. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas VI. Em algumas modalidades, a forma é amorfada. Em um outro aspecto da invenção encontra-se the use of uma forma polimórfica ou amorfada de um anidrato, um hidrato, ou um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida descrita neste relatório, incluindo qualquer uma das modalidades anteriormente ou subsequentemente descritas, na produção de um medicamento para uso no tratamento ou na supressão de um transtorno associado ao estresse oxidativo. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica I. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas II. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica III. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas IV. Em algumas modalidades, a forma é a Forma polimórfica V. Em algumas modalidades, a forma é a Form polimórficas VI. Em algumas modalidades, a forma é amorfada.

[0046] Para todas as composições descritas nesta invenção, e todos os métodos que usam uma composição descrita nesta invenção, as composições ou podem compreender os componentes ou etapas

listados, ou podem "consistir essencialmente nos" componentes ou etapas listados. Quando se descreve que uma composição "consiste essencialmente nos" componentes listados, a composição contém os componentes listados, e pode compreender outros componentes que não afetam substancialmente a condição sendo tratada, mas não contêm quaisquer outros componentes que afetem substancialmente a condição sendo tratada além daqueles componentes expressamente listados; ou, se a composição não contém componentes extras além daqueles listados que afetam substancialmente a condição sendo tratada, a composição não contém uma concentração ou quantidade suficiente dos componentes extras para afetar substancialmente a condição sendo tratada. Quando se descreve um método como "consistindo essencialmente nas" etapas listadas, o método contém as etapas listadas, e pode conter outras etapas que não afetem substancialmente a condição sendo tratada, mas o método não contém quaisquer outras etapas que afetem substancialmente a condição sendo tratada além daquelas etapas expressamente listadas. Como um exemplo específico não limitativo, quando se descreve uma composição como 'consistindo essencialmente em' um componente, a composição pode conter adicionalmente qualquer quantidade de carreadores, veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis e outros tais componentes que não afetem substancialmente a condição sendo tratada.

[0047] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um processo para a preparação da Forma polimórfica I de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, onde o processo compreende as etapas: (a) contactar (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida com um líquido compreendendo IPA; e (b) remover o líquido. Em algumas modalidades, a etapa (a) compreende dissolver a

(R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida no líquido. Em algumas modalidades, a etapa (a) compreende suspender a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida no líquido. Em algumas modalidades, a suspensão na etapa (a) pode ser feita por pelo menos cerca de 24 horas. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o líquido é 100% IPA. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o líquido é 98% IPA/2% água (v/v). Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, o processo compreende ainda a etapa (a)(i): adicionar heptano ao líquido. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) compreende filtrar a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a mistura na etapa (a) ou na etapa (a)(i) pode ser semeada com cristais na Forma I. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida na etapa (a) é pelo menos cerca de 95% pura. Em várias modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida na etapa (a) é pelo menos cerca de 96%, pelo menos cerca de 97%, pelo menos cerca de 98%, pelo menos cerca de 99%, pelo menos cerca de 99,5%, pelo menos cerca de 99,9% pura. Em um outro aspecto da invenção encontra-se um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida preparada pelo processo descrito acima.

[0048] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um processo para a preparação da Forma polimórfica II de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-

dienil)butanamida, onde o processo compreende as etapas: (a) dissolver a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida em EtOAc, (b) esfriar rapidamente a mistura de (a), e (c) isolar a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. Em algumas modalidades, a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida inicial está na Forma I. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (a) é realizada a cerca de 60°C. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) compreende esfriar rapidamente a mistura em um banho de gelo. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a mistura na etapa (b) pode ser semeada com cristais na Forma II. Em um outro aspecto da invenção encontra-se um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida preparada pelo processo descrito acima.

[0049] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um processo para a preparação da Forma polimórfica III de um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, onde o processo compreende as etapas: (a) combinar (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e 0,5% de MC/2% de Tween 80 em água para criar uma suspensão; (b) suspender a mistura de (a), e (c) remover o detergente 0,5% de MC/2% de Tween 80 em água. Conforme usado neste relatório, "MC" refere-se a metil celulose e "Tween 80" refere-se a um tensoativo não-iônico do tipo polissorbato comercialmente disponível. Em algumas modalidades, a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida inicial é a Forma I. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) é realizada por pelo menos cerca de 24 horas.

Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) é realizada à temperatura ambiente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a mistura na etapa (b) pode ser semeada com cristais na Forma III. Em um outro aspecto da invenção encontra-se um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida preparada pelo processo descrito acima.

[0050] Em um outro aspecto da invenção encontra-se um processo para a preparação da Forma polimórfica III de um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, onde o processo compreende as etapas: (a) combinar (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e 0,5% de MC em água para criar uma suspensão; (b) suspender a mistura de (a), e (c) remover o detergente 0,5% de MC em água. Em algumas modalidades, a (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida inicial é a Forma I, II, IV, V ou VI. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) é realizada à temperatura ambiente. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a etapa (b) pode ser realizada por pelo menos cerca de 7 dias. Em algumas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades precedentes, a mistura na etapa (b) pode ser semeada com cristais na Forma III. Em um outro aspecto da invenção encontra-se um solvato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida preparada pelo processo descrito acima.

Breve Descrição das Figuras

[0051] A Figura 1 mostra um gráfico superposto de XRPD de experiências de suspensão de curto prazo de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) Padrão C, a

partir da suspensão em 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80, b) Padrão B, de suspensão em tetra-hidrofuran (THF), e c) material de partida, Padrão A.

[0052] A Figura 2 mostra uma sobreposição de XRPD de lotes de amostras de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) material de partida, Padrão A, e b) Padrão D subsequente à cristalização evaporativa a partir de 2-metiltetra-hidrofuran (2-MeTHF).

[0053] A Figura 3 mostra uma sobreposição de XRPD de experiências de cristalização de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) material de partida, Padrão A, b) Padrão D subsequente à cristalização evaporativa a partir de 2-MeTHF (Exemplo 4), c) de cristalização evaporativa em 2-MeTHF (Exemplo 5, resfriamento rápido), e d) de cristalização evaporativa em 2-MeTHF (Exemplo 5, resfriamento lento).

[0054] A Figura 4 mostra um gráfico superposto de XRPD de todas as formas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) material de partida, Padrão A, b) Padrão B, c) Padrão C, d) Padrão D, e) Padrão E de cristalização com resfriamento rápido em etil acetato (EtOAc), e f) Padrão F, de cristalização com resfriamento rápido em 2-MeTHF.

[0055] A Figura 5 mostra um gráfico superposto de XRPD de formas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) Padrão E de cristalização com resfriamento rápido em EtOAc (Exemplo 5), e b) de cristalização com resfriamento rápido escalonado em EtOAc (Exemplo 6).

[0056] A Figura 6 mostra um gráfico superposto de XRPD de formas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) Padrão B a partir de suspensão em THF (Exemplo 3), e b) de suspensão escalonada em THF (Exemplo 6).

[0057] A Figura 7 mostra um gráfico superposto de XRPD de formas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) Padrão C de suspensão em 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80 (Exemplo 3), e b) de suspensão escalonada em 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80 (Exemplo 6).

[0058] A Figura 8 mostra um gráfico superposto de XRPD de amostras de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) 24 horas depois de suspensão competitiva em 0,5% de metil celulose em água, b) material de partida, Padrão A, c) Padrão C, e d) 7 dias depois de suspensão competitiva em 0,5% de metil celulose em água.

[0059] A Figura 9 mostra um gráfico superposto de XRPD de amostras de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, a) 24 horas depois de suspensão competitiva em IPA, b) 7 dias depois de suspensão competitiva em IPA, c) material de partida, Padrão A, d) 24 horas depois de suspensão competitiva em isopropanol (IPA)/2% de água, e) 7 dias depois de suspensão competitiva em IPA/2% de água.

[0060] A Figura 10 mostra um XRPD do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0061] A Figura 11 mostra uma imagem de microscopia óptica do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0062] A Figura 12 mostra um termograma de DSC do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0063] A Figura 13 mostra um termograma de TGA do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0064] A Figura 14 mostra um gráfico de sorção-dessorção de umidade do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0065] A Figura 15 mostra um gráfico superposto de XRPD de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão E isolada a partir de experiências de resfriamento rápido com um único solvente, a) da escala de 50 mg e b) de escalonamento para 300 mg.

[0066] A Figura 16 mostra uma imagem de microscopia óptica de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão E.

[0067] A Figura 17 mostra um termograma de DSC de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão E.

[0068] A Figura 18 mostra um termograma de TGA de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão E.

[0069] A Figura 19 mostra um gráfico de sorção-dessorção de umidade de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão E.

[0070] A Figura 20 mostra um gráfico superposto de XRPD de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão C da suspensão em 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80, a) da escala de 50 mg e b) de escalonamento para 300 mg.

[0071] A Figura 21 mostra uma imagem de microscopia óptica de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão C.

[0072] A Figura 22 mostra um termograma de DSC de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida,

Padrão C.

[0073] A Figura 23 mostra um termograma de TGA de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão C.

[0074] A Figura 24 mostra um gráfico de sorção-dessorção de umidade de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão C.

[0075] A Figura 25 mostra um gráfico superposto de XRPD de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão B da suspensão em THF, a) da escala de 50 mg e b) de escalonamento para 300 mg.

[0076] A Figura 26 mostra uma imagem de microscopia óptica de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão B.

[0077] A Figura 27 mostra um termograma de DSC de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão B.

[0078] A Figura 28 mostra um termograma de TGA de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão B.

[0079] A Figura 29 mostra um gráfico de sorção-dessorção de umidade de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão B.

[0080] A Figura 30 mostra um gráfico superposto de XRPD de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão D de cristalização evaporativa em 2-MeTHF, a) do Exemplo 4, b) Exemplo 5 (resfriamento rápido), c) Exemplo 5 (resfriamento lento) e d) material de partida Padrão A.

[0081] A Figura 31 mostra um termograma de DSC de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida,

Padrão D.

[0082] A Figura 32 mostra um termograma de TGA de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão D.

[0083] A Figura 33 mostra um gráfico superposto de XRPD de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão F de cristalização a partir de um único solvente em 2-MeTHF, a) do Exemplo 6, b) subsequente à análise de sorção de umidade (partindo do Padrão F do Exemplo 6) e c) Padrão E.

[0084] A Figura 34 mostra uma imagem de microscopia óptica de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão F.

[0085] A Figura 35 mostra um termograma de DSC de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão F.

[0086] A Figura 36 mostra um termograma de TGA de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão F.

[0087] A Figura 37 mostra um gráfico de sorção-dessorção de umidade de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão F.

[0088] A Figura 38 mostra inter-relações de formas polimórficas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

[0089] A Figura 39 mostra um gráfico superposto de XRPD de formas polimórficas de Edison de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

[0090] A Figura 40 mostra um espectro de ^1H RMN do material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão A.

[0091] A Figura 41 mostra um espectro de ^1H RMN de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão B.

[0092] A Figura 42 mostra um espectro de ^1H RMN de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida Padrão C

[0093] A Figura 43 mostra um espectro de ^1H RMN de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão D.

[0094] A Figura 44 mostra um espectro de ^1H RMN de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão E

[0095] A Figura 45 mostra um espectro de ^1H RMN de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, Padrão F.

Descrição Detalhada

[0096] A invenção abrange formas polimórficas e amorfas de anidratos, hidratos, e solvatos de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida úteis no tratamento ou na supressão de doenças, retardos de desenvolvimento e sintomas relacionados ao estresse oxidativo tais como distúrbios mitocondriais, distúrbios de processamento de energia prejudicado, doenças neurodegenerativas e doenças de envelhecimento, e métodos de uso de tais composições para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo, ou para modular, normalizar, ou melhorar um ou mais (por exemplo, um, dois, três, ou mais) biomarcadores de energia. A invenção abrange ainda métodos para produzir tais formas polimórficas e amorfas.

[0097] As abreviações usadas neste relatório têm seu significado convencional nas ciências química e biológica, a menos que

especificado em contrário.

[0098] Referência a "cerca de" um valor ou parâmetro neste relatório inclui (e descreve) variações que são voltadas para aquele valor ou parâmetro per se. Por exemplo, uma descrição que se refere a "cerca de X" inclui a descrição de "X".

[0099] Os termos "um" ou "uma", conforme usado neste relatório, significa um ou mais, a menos que nitidamente indicado em contrário pelo contexto.

[00100] Por "pessoa", "indivíduo", ou "paciente" entende-se um organismo individual, preferivelmente vertebrado, mais preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente ainda um ser humano.

[00101] A (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida pode existir nas formas de anidrato, hidrato, e solvato. A menos que especificado em contrário ou nítido a partir do contexto, conforme usado neste relatório, o termo "(R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida" abrange as formas de anidrato, hidrato, e solvato do composto.

[00102] O termo "substancialmente conforme mostrado em" quando se refere, por exemplo, a um padrão de XRPD, um termograma de DSC, ou um gráfico de TGA inclui um padrão, termograma ou gráfico que não é necessariamente idêntico àqueles representados neste relatório, mas que se enquadra dentro dos limites de erro ou desvios experimentais quando considerado por um especialista na técnica. Por exemplo, em um padrão de XRPD, a intensidade relativa dos picos no padrão de difração pode variar, por exemplo, devido às condições de preparação da amostra. Além disso, variações na temperatura (quando são gerados os dados de XRPD) podem afetar o formato e a localização dos picos. Os padrões de XRPD dados neste relatório foram gerados à temperatura ambiente (~25°C). Em algumas modalidades, o padrão de XRPD é gerado a cerca de 15°C até cerca de 30°C. Em algumas

modalidades, o padrão de XRPD é gerado a cerca de 20°C até cerca de 30°C. Em algumas modalidades, o padrão de XRPD é gerado a cerca de 23°C até cerca de 27°C. Em algumas modalidades, o padrão de XRPD é gerado a cerca de 24°C até cerca de 26°C. Em algumas modalidades, o padrão de XRPD é gerado a cerca de 25°C.

[00103] Similarmente, quando um polimorfo é descrito pelos picos característicos (por exemplo, posições angulares dos picos), deve ficar entendido que a localização dos picos pode variar dependendo da preparação da amostra, da temperatura, etc. Os picos característicos de XRPD dados neste relatório foram gerados à temperatura ambiente (~25°C). Em algumas modalidades, os dados de XRPD são gerados a cerca de 15°C até cerca de 30°C. Em algumas modalidades, os dados de XRPD são gerados a cerca de 20°C até cerca de 30°C. Em algumas modalidades, os dados de XRPD são gerados a cerca de 23°C até cerca de 27°C. Em algumas modalidades, os dados de XRPD são gerados a cerca de 24°C até cerca de 26°C. Em algumas modalidades, os dados de XRPD são gerados a cerca de 25°C.

[00104] Uma forma polimórfica ou amorfia que é "isolada" é usada neste relatório para indicar que uma forma que é pelo menos 90% daquela forma particular (i.e., menos de 10% do material é compreendido de outras formas ou outros compostos, incluindo, porém sem limitação, (S)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida.

[00105] Uma composição polimórfica que é "essencialmente livre de" um componente(s) particular(es) indica que a composição contém menos de cerca de 5% dos componentes particulares. Como um exemplo não limitativo, uma composição polimórfica que é essencialmente livre da Forma polimórfica II indica uma composição que contém menos de cerca de 5% da Forma II. Em algumas modalidades, "essencialmente livre de" indica que a composição contém menos de

cerca de 4%, menos de cerca de 3%, menos de cerca de 2%, ou menos de cerca de 1% dos componentes particulares, ou onde os componentes particulares não estão presentes dentro do limite de detecção.

[00106] "Posições angulares" indica Ângulo, 2 teta.

[00107] "Tratamento" de um distúrbio com os compostos, composições, e métodos discutidos neste relatório é definido como a administração de um ou mais dos compostos ou composições discutidos nesta invenção, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, a fim de reduzir ou eliminar seja o distúrbio ou um ou mais sintomas do distúrbio, ou para retardar a evolução do distúrbio ou de um ou mais sintomas do distúrbio, ou para reduzir a severidade do distúrbio ou de um ou mais sintomas do distúrbio. "Supressão" de um distúrbio com os compostos, composições, e métodos discutidos neste relatório é definida como a administração de um ou mais dos compostos ou composições discutidos nesta invenção, com ou sem agentes terapêuticos adicionais, a fim de suprimir a manifestação clínica do distúrbio, ou para suprimir a manifestação de sintomas adversos do distúrbio. A diferença entre tratamento e supressão é o tratamento ocorre depois que sintomas adversos do distúrbio se manifestaram em um indivíduo, ao passo que a supressão ocorre antes de sintomas adversos do distúrbio se manifestarem em um indivíduo. A supressão pode ser parcial, substancialmente total, ou total. Como alguns dos distúrbios são herdados, rastreamento genético pode ser usado para identificar pacientes com risco do distúrbio. Os compostos, composições, e métodos da invenção podem ser administrados a pacientes assintomáticos com risco de desenvolverem os sintomas clínicos do distúrbio, a fim de suprimir o aparecimento de quaisquer sintomas adversos.

[00108] "Uso terapêutico" dos compostos e composições discutidos

nesta invenção é definido como o uso de um ou mais dos compostos ou das composições discutidos nesta invenção para tratar ou suprimir um distúrbio, como definido acima. Uma "quantidade eficaz" de um composto ou composição é uma quantidade do composto ou composição suficiente para modular, normalizar, ou melhorar um ou mais biomarcadores de energia (onde modulação, normalização, e melhora estão definidos abaixo). Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto ou composição é uma quantidade do composto ou composição, que, quando administrada a um indivíduo, é suficiente para reduzir ou eliminar seja um distúrbio ou um ou mais sintomas de um distúrbio, ou para retardar a evolução de um distúrbio ou de um ou mais sintomas de um distúrbio, ou para reduzir a severidade de um distúrbio ou de um ou mais sintomas de um distúrbio, ou para suprimir a manifestação clínica de um distúrbio, ou para suprimir a manifestação de sintomas adversos de um distúrbio. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser dada em uma ou mais administrações. Uma "quantidade eficaz" de um composto ou composição abrange tanto uma quantidade terapeuticamente eficaz, quanto uma quantidade eficaz para modular, normalizar, ou melhorar um ou mais biomarcadores de energia em um indivíduo.

[00109] "Modulação" de, ou "modular", um biomarcador de energia significa alterar o nível do biomarcador de energia para um valor desejado, ou alterar o nível do biomarcador de energia em uma direção desejada (por exemplo, aumentar ou diminuir). Modulação pode incluir, porém sem limitação, normalização e melhora segundo definido abaixo.

[00110] "Normalização" de, ou "normalizar", um biomarcador de energia é definida como alteração do nível do biomarcador de energia de um valor patológico para um valor normal, onde o valor normal do biomarcador de energia pode ser 1) o nível do biomarcador de energia em uma pessoa ou indivíduo saudável, ou 2) um nível do biomarcador

de energia que alivia um ou mais sintomas indesejáveis na pessoa ou indivíduo. Isto é, normalizar um biomarcador de energia que está deprimido em um estado de doença significa aumentar o nível do biomarcador de energia em direção ao valor normal (saudável) ou em direção a um valor que alivia um sintoma indesejável; normalizar um biomarcador de energia que está elevado em um estado de doença significa diminuir o nível do biomarcador de energia em direção ao valor normal (saudável) ou em direção a um valor que alivia um sintoma indesejável.

[00111] "Melhora" de, ou "melhorar", biomarcadores de energia significa alterar intencionalmente o nível de um ou mais biomarcadores de energia seja para um valor além do valor normal, ou do valor antes da melhora, a fim de obter um efeito benéfico ou desejado. Por exemplo, em uma situação na qual demandas de energia significativas são impostas a um indivíduo, pode ser desejável aumentar o nível de ATP naquele indivíduo para um nível acima do nível normal de ATP naquele indivíduo. A melhora também pode ter um efeito benéfico em um indivíduo que sofre de uma doença ou patologia tal como, por exemplo, um distúrbio mitocondrial, pelo fato de que a normalização de um biomarcador de energia pode não atingir o desfecho ideal para o indivíduo; nestes casos, a melhora de um ou mais biomarcadores de energia pode ser benéfica, por exemplo, níveis de ATP mais altos que o normal, ou níveis de ácido láctico (lactato) mais baixos que o normal podem ser benéficos para aquele indivíduo.

[00112] Por modular, normalizar, ou melhorar o biomarcador de energia coenzima Q significa modular, normalizar, ou melhorar a variante ou variantes de coenzima Q que são predominantes na espécie de interesse. Por exemplo, a variante de coenzima Q que predomina em seres humanos é a coenzima Q10. Se uma espécie ou indivíduo tiver mais de uma variante de coenzima Q presente em quantidades

significativas (i.e., presentes em quantidades que, quando moduladas, normalizadas, ou melhoradas, podem ter um efeito benéfico na espécie ou indivíduo), modular, normalizar, ou melhorar a coenzima Q pode indicar modular, normalizar ou melhorar qualquer um ou todas variantes de coenzima Q presentes na espécie ou indivíduo.

[00113] Por "distúrbio da cadeia respiratória" entende-se um distúrbio que resulta na utilização diminuída de oxigênio por uma mitocôndria, célula, tecido, ou indivíduo, devido a um defeito ou distúrbio em uma proteína ou outro componente contido na cadeia respiratória mitocondrial. Por "proteína ou outro componente contido na cadeia respiratória mitocondrial" entende-se os componentes (incluindo, porém sem limitação, proteínas, tetrapirróis, e citocromas) que compreende o complexo mitocondrial I, II, III, IV, e/ou V. "Proteína da cadeia respiratória" refere-se aos componentes proteicos desses complexos, e "distúrbio de proteínas da cadeia respiratória" significa um distúrbio que resulta na utilização diminuída de oxigênio por uma mitocôndria, célula, tecido, ou indivíduo, devido a um defeito ou distúrbio em uma proteína ou outro componente contido na cadeia respiratória mitocondrial.

[00114] Os termos "mal de Parkinson", (também chamado de "parkinsonismo" e "síndrome parkinsoniana") ("PD") destinam-se a incluir não só o mal de Parkinson, mas também parkinsonismo induzido por fármacos e parkinsonismo pós-encefalítico. O mal de Parkinson também é conhecido como paralisia com agitação ou paralisia trêmula. Ela é caracterizada por tremor, rigidez muscular e perda de reflexos posturais. A doença normalmente evolui lentamente transcorrendo intervalos de 10 a 20 anos antes de os sintomas causaram incapacidade. Devido ao seu mimetismo de efeitos do mal de Parkinson, o tratamento de animais com metanfetamina ou MPTP vem sendo usado para gerar modelos para mal de Parkinson. Estes modelos animais são usados para avaliar a eficácia de várias terapias para mal

de Parkinson.

[00115] O termo "ataxia de Friedreich" destina-se a abranger outras ataxias relacionadas, e às vezes também é chamada de ataxia hereditária, ataxia familiar, ou tabes de Friedreich.

[00116] O termo "ataxia" é uma manifestação clínica específica que sugere disfunção de partes do sistema nervoso que coordenam o movimento, tal como o cerebelo. As pessoas com ataxia têm problemas com a coordenação porque partes do sistema nervoso que controlam o movimento e o equilíbrio são afetadas. A ataxia pode afetar os dedos, as mãos, os braços, as pernas, o corpo, a fala, e os movimentos dos olhos. A palavra ataxia frequentemente é usada para descrever um sintoma de falta de coordenação que pode estar associado a infecções, lesões, outras doenças, ou alterações degenerativas no sistema nervoso central. Ataxia também é usado para denotar um grupo de doenças degenerativas específicas do sistema nervoso denominadas ataxias hereditárias e esporádicas. Ataxias também são frequentemente associadas à audição prejudicada.

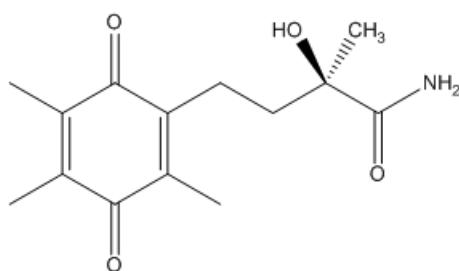
[00117] Existem três tipos de ataxia, ataxia, cerebelar incluindo disfunção vestibulocerebelar, disfunção espinocerebelar, e disfunção cerebrocerebelar; ataxia sensorial; e ataxia vestibular. Exemplos das doenças que são classificáveis em ataxia espinocerebelar ou atrofia de múltiplos sistemas são atrofia olivopontocerebelar hereditária, atrofia cortico-cerebelar hereditária, ataxia de Friedreich, doenças de Machado-Joseph, síndrome de Ramsay Hunt, atrofia dentatorubro-palidoluisiana hereditária, paraplegia espástica hereditária, síndrome de Shy-Drager, atrofia cortico-cerebelar, degeneração estriatonigral, síndrome de Marinesco-Sjogren, atrofia cortico-cerebelar alcoólica, atrofia cerebelar paraneoplásica associada a tumor maligno, atrofia cerebelar tóxica causada por substâncias tóxicas, deficiência de vitamina E devida à mutação de uma proteína de transferência de

tocoferol (aTTP) ou distúrbio de absorção de lipídios tais como abetalipoproteinemia, atrofia cerebelar associada a um distúrbio endócrino, entre outros.

[00118] Exemplos de sintomas de ataxia são ataxia motora, ataxia do tronco, ataxia dos membros, entre outras, distúrbios autônomos tais como hipotensão ortostática, disúria, hipoidrose, apneia do sono, síncope ortostática, entre outros, rigidez da extremidade inferior, nistagmo ocular, distúrbio do nervo oculomotor, disfunção do trato piramidal, sintomas extrapiramidais mptoms (disfunção de ajuste postural, rigidez muscular, acinesia, tremores), disfagia, atrofia lingual, sintoma de funículo posterior, atrofia muscular, fraqueza muscular, hiper-reflexia profunda, distúrbio sensorial, escoliose, cifoescoliose, deformidades nos pés, anartria, demência, estado maníaco, motivação diminuída para reabilitação, entre outros.

[00119] Formas polimórficas e amorfas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida

[00120] São oferecidas nesta invenção várias formas cristalinas e amorfas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida:



(R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dien-1-il)butanamida.)

e métodos para produzir tais formas, e métodos de uso de tais formas.

[00121] A Tabela 1 abaixo oferece um resumo de certas formas polimórficas da invenção de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

Tabela 1: Resumo da caracterização de formas polimórficas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-

dienil)butanamida

XRPD [Padrão] (Condições)	Designação da Forma	DSC [°C]	TGA [% de perda de peso]	¹ H RMN [Solvente Residual]	KF [% em peso de água]	Microscopia Óptica
Cristalina [Padrão A] (Material de partida)	Forma I (Anidrato)	152,9	0,0	Consistente com a estrutura [0,28% em peso de IPA]	0,1	Birrefringente
Cristalina [Padrão B] (suspensão à temperatura ambiente em THF)	Forma IV (THF Solvato)	70,5, 89,1, 149,7	4,7	Consistente com a estrutura [6,9% em peso de THF]	0,3	Birrefringente
Cristalina [Padrão C] (suspensão à temperatura ambiente em 0,5% de MC/ 2% de Tween 80)	Forma III (Hidrato)	72,0, 150,7	2,5, 2,3	Consistente com a estrutura	4,3	Birrefringente
Cristalina [Padrão D] (cristalização evaporativa em 2-MeTHF)	Forma V (2-MeTHF Solvato)	67,2, 92,2, 150,6	2,7, 5,3	Consistente com a estrutura [6,1% em peso 2-MeTHF]	-	Birrefringente
Cristalina [Padrão E] (cristalização com resfriamento rápido em um único solvente em EtOAc)	Forma II (Anidrato)	133,9, 151,3	0,4	Consistente com a estrutura [0,4% em peso EtOAc]	0,1	Birrefringente
Cristalina [Padrão F] (escalonamento, cristalização com resfriamento rápido em um único solvente em 2-MeTHF)	Forma VI (2-MeTHF Solvato)	93,2, 135,2, 151,0	1,1, 0,2	Consistente com a estrutura [3,9% em peso 2-MeTHF]	0,1	Birrefringente

[00122] A Figura 38 apresenta um diagrama mostrando inter-relações entre as várias formas polimórficas para (R)-2-hidróxi-2-metil-

4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. A Figura 39 mostra um gráfico superposto de XRPD de formas polimórficas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

[00123] A Tabela A oferece várias modalidades de posições angulares de certos picos característicos na difração de raios-X por pó para as formas polimórficas da invenção. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,02$.
 Tabela A. Posições angulares de certos picos característicos em difração de raios-X por pó para as Formas I-VI

Forma	Posições angulares de certos picos característicos (Ângulo, 2 theta) (all $\pm 0,2$)
I	Modalidade 1. 12,06, 17,03, 17,26 Modalidade 2. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, 18,72 Modalidade 3. 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 18,72, 20,04, 23,92 Modalidade 4. 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 18,72, 20,04, 20,64, 20,91, 21,14, 22,58, 23,13, 23,92, 24,19, 24,53, 27,21, 27,56 Modalidade 5. 5,48, 7,67, 10,75, 12,06, 15,33, 16,41, 17,03, 17,26, 17,71, 17,94, 18,40, 18,72, 19,51, 20,04, 20,64, 20,91, 21,14, 21,55, 21,91, 22,25, 22,58, 23,13, 23,41, 23,92, 24,19, 24,53, 25,64, 26,13, 26,34, 27,21, 27,56, 28,01, 29,04, 29,46 Modalidade 6. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26. Modalidade 7. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, 18,72, 23,92. Modalidade 8. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, 18,72, 23,92, 16,41 Modalidade 9. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, 18,72, 23,92, 16,41, 10,75 Modalidade 10. 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, 18,72, 23,92, 16,41, 10,75, 20,64
V	Modalidade 1. 9,61, 11,49, 15,45 Modalidade 2. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, 23,96, 26,05 Modalidade 3. 9,61, 11,49, 12,93, 14,80, 15,45, 16,53, 23,96, 24,54, 26,05 Modalidade 4. 9,61, 11,49, 12,93, 14,80, 15,45, 16,10, 16,34, 16,53, 20,18, 22,52, 22,86, 23,96, 24,54, 26,05 Modalidade 5. 6,91, 7,72, 9,61, 11,49, 11,86, 12,93, 13,19, 13,87, 14,80, 15,45,

	16,10, 16,34, 16,53, 17,14, 17,85, 19,12, 19,85, 20,18, 21,00, 22,06, 22,52, 22,86, 23,09, 23,96, 24,54, 25,26, 26,05, 26,90 Modalidade 6. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45 Modalidade 7. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, 23,96 Modalidade 8. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, 14,80 Modalidade 9. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, 7,72 Modalidade 10. 9,61, 11,49, 12,93, 15,45, 7,72, 16,53
III	Modalidade 1. 14,02, 15,23, 21,10 Modalidade 2. 9,16, 14,02, 15,23, 21,10, 22,69 Modalidade 3. 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10, 22,69, 23,90 Modalidade 4. 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 17,35, 21,10, 22,69, 23,15, 23,90, 26,10 Modalidade 5. 9,16, 11,53, 11,81, 12,68, 12,93, 13,74, 14,02, 15,23, 16,53, 17,35, 17,98, 18,54, 19,09, 20,23, 21,10, 21,93, 22,69, 23,15, 23,50, 23,90, 24,65, 25,09, 25,46, 25,79, 26,10, 27,79, 28,22, 28,93, 29,33 Modalidade 6. 9,16, 14,02, 15,23, 21,10 Modalidade 7. 9,16, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10 Modalidade 8. 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10 Modalidade 9. 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10, 23,90 Modalidade 10. 9,16, 11,81, 13,74, 14,02, 15,23, 21,10, 22,69, 23,90
II	Modalidade 1. 9,63, 11,33, 19,33 Modalidade 2. 9,63, 10,85, 11,33, 13,47, 19,33 Modalidade 3. 5,76, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 13,47, 14,75, 17,37, 17,71, 19,33 Modalidade 4. 5,76, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 13,47, 14,75, 16,42, 16,89, 17,37, 17,71, 19,33, 22,89, 24,59 Modalidade 5. 5,76, 6,72, 7,57, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 12,38, 13,13, 13,47, 14,75, 15,28, 16,42, 16,89, 17,37, 17,71, 18,17, 18,66, 19,33, 20,01, 20,29, 20,67, 20,90, 21,36, 21,54, 21,80, 22,55, 22,89, 23,27, 23,54, 23,87, 24,35, 24,59, 24,87, 25,29, 25,55, 25,89, 26,44, 27,49, 28,01, 28,39, 29,17 Modalidade 6. 9,63, 11,33, 10,85 Modalidade 7. 9,63, 11,33, 10,85, 19,33 Modalidade 8. 9,63, 11,33, 10,85, 19,33, 17,37 Modalidade 9. 9,63, 11,33, 10,85, 19,33, 17,37, 13,47 Modalidade 10. 9,63, 11,33, 10,85, 19,33, 17,37, 13,47, 11,97
IV	Modalidade 1. 4,31, 12,97, 13,20 Modalidade 2. 4,31, 8,76, 12,97, 13,20, 16,66 Modalidade 3. 4,31, 7,94, 8,76, 12,97, 13,20, 16,66, 17,33, 20,57 Modalidade 4. 4,31, 7,94, 8,76, 12,97, 13,20, 15,08, 16,66, 17,33, 19,09, 20,57,

	<p>21,58</p> <p>Modalidade 5. 4,31, 5,77, 6,28, 7,53, 7,94, 8,76, 9,39, 9,87, 10,54, 11,07, 11,68, 12,02, 12,28, 12,97, 13,20, 13,52, 14,40, 15,08, 15,90, 16,66, 16,96, 17,33, 17,59, 18,77, 19,09, 19,74, 20,27, 20,57, 21,09, 21,58, 22,81, 23,23, 24,01, 24,65, 25,60</p> <p>Modalidade 6. 12,97, 13,20, 8,76</p> <p>Modalidade 7. 12,97, 13,20, 8,76, 16,66</p> <p>Modalidade 8. 12,97, 13,20, 8,76, 16,66, 4,31</p> <p>Modalidade 9. 12,97, 13,20, 8,76, 16,66, 4,31, 17,33</p> <p>Modalidade 10. 12,97, 13,20, 8,76, 16,66, 4,31, 17,33, 20,57</p>
VI	<p>Modalidade 1. 6,27, 9,91, 12,94</p> <p>Modalidade 2. 6,27, 9,41, 9,91, 12,94, 13,29</p> <p>Modalidade 3. 6,27, 8,85, 9,41, 9,91, 12,94, 13,29, 16,67, 19,13</p> <p>Modalidade 4. 4,39, 6,27, 8,85, 9,41, 9,91, 11,32, 12,94, 13,29, 14,03, 16,67, 19,13, 20,76, 22,06</p> <p>Modalidade 5. 4,39, 6,27, 7,00, 8,62, 8,85, 9,41, 9,91, 11,32, 11,50, 12,25, 12,56, 12,94, 13,29, 14,03, 14,82, 15,10, 15,44, 15,71, 16,01, 16,67, 16,91, 17,33, 17,59, 18,33, 18,75, 19,13, 20,25, 20,76, 21,68, 22,06, 22,27, 22,61, 22,94, 24,01, 24,33, 24,65, 25,48, 26,05, 28,63, 29,18</p> <p>Modalidade 6. 6,27, 9,91, 12,94, 15,71</p> <p>Modalidade 7. 6,27, 9,91, 12,94, 15,71, 19,13</p> <p>Modalidade 8. 6,27, 9,91, 12,94, 15,71, 16,91, 19,13</p> <p>Modalidade 9. 6,27, 9,41, 9,91, 12,94, 15,71, 16,91, 19,13</p> <p>Modalidade 10. 6,27, 8,85, 9,41, 9,91, 12,94, 15,71, 16,91, 19,13</p>

[00124] As Tabelas 2-7 oferecem modalidades adicionais de posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para as formas polimórficas da invenção. Em algumas modalidades, uma forma polimórfica é caracterizada pelas posições angulares dos picos característicos mostrados na Tabela A. Em algumas modalidades, a forma polimórfica é caracterizada por 3 ou mais (por exemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais de 10) posições angulares dos picos característicos em difração de raios-X por pó mostrados nas Tabelas 2-7 abaixo. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,1$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar por $\pm 0,05$. Em algumas modalidades, as posições angulares podem variar

por $\pm 0,02$.

[00125] Como um exemplo não limitativo, a Forma polimórfica I pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas na Tabela 2.

[00126] Tabela 2. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão A (Anidrato Forma I)

[00127] A Forma polimórfica I pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 theta	espaçamento d, Å	Ângulo, 2 theta	espaçamento d, Å
5,48	16,1	21,55	4,1
7,67	11,5	21,91	4,1
10,75	8,2	22,25	4,0
12,06	7,3	22,58	3,9
15,33	5,8	23,13	3,8
16,41	5,4	23,41	3,8
17,03	5,2	23,92	3,7
17,26	5,1	24,19	3,7
17,71	5,0	24,53	3,6
17,94	4,9	25,64	3,5
18,40	4,8	26,13	3,4
18,72	4,7	26,34	3,4
19,51	4,5	27,21	3,3
20,04	4,4	27,56	3,2
20,64	4,3	28,01	3,2
20,91	4,2	29,04	3,1
21,14	4,2	29,46	3,0

[00126] Em alguns exemplos, a Forma polimórfica I é caracterizada por pelo menos 3 ou mais posições angulares. Em certos exemplos, estas posições angulares incluem 12,06, 17,03, e 17,26 $\pm 0,2$. Em alguns exemplos, a Forma polimórfica I é caracterizada por pelo menos 4 ou mais posições angulares. Em certos exemplos, estas pelo menos quatro posições angulares incluem 12,1, 17,0, 17,3, e 15,33 $\pm 0,2$. Em certos exemplos, estas pelo menos quatro posições angulares incluem 12,1, 17,0, 17,3, 15,33, e 18,72 $\pm 0,2$.

Tabela 3. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão D (solvato em 2-MeTHF Forma V)

[00127] A Forma polimórfica V pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A		Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A
6,91	12,8		17,85	5,0
7,72	11,4		19,12	4,6
9,61	9,2		19,85	4,5
11,49	7,7		20,18	4,4
11,86	7,5		21,00	4,2
12,93	6,8		22,06	4,0
13,19	6,7		22,52	3,9
13,87	6,4		22,86	3,9
14,80	6,0		23,09	3,8
15,45	5,7		23,96	3,7
16,10	5,5		24,54	3,6
16,34	5,4		25,26	3,5
16,53	5,4		26,05	3,4
17,14	5,2		26,90	3,3

Tabela 4. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão C (Hidrato Forma III)

[00128] A Forma polimórfica III pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A		Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A
9,16	9,6		21,93	4,0
11,53	7,7		22,69	3,9
11,81	7,5		23,15	3,8
12,68	7,0		23,50	3,8
12,93	6,8		23,90	3,7
13,74	6,4		24,65	3,6
14,02	6,3		25,09	3,5
15,23	5,8		25,46	3,5
16,53	5,4		25,79	3,5
17,35	5,1		26,10	3,4
17,98	4,9		27,79	3,2
18,54	4,8		28,22	3,2
19,09	4,6		28,93	3,1
20,23	4,4		29,33	3,0
21,10	4,2			

Tabela 5. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão E (Anidrato II)

[00129] A Forma polimórfica II pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A		Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A
5,76	15,3		20,67	4,3
6,72	13,2		20,90	4,2
7,57	11,7		21,36	4,2
8,04	11,0		21,54	4,1
9,63	9,2		21,80	4,1
10,85	8,1		22,55	3,9
11,33	7,8		22,89	3,9
11,97	7,4		23,27	3,8
12,38	7,1		23,54	3,8
13,13	6,7		23,87	3,7
13,47	6,6		24,35	3,7
14,75	6,0		24,59	3,6
15,28	5,8		24,87	3,6
16,42	5,4		25,29	3,5
16,89	5,2		25,55	3,5
17,37	5,1		25,89	3,4
17,71	5,0		26,44	3,4
18,17	4,9		27,49	3,2
18,66	4,8		28,01	3,2
19,33	4,6		28,39	3,1
20,01	4,4		29,17	3,1
20,29	4,4			

Tabela 6. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão B (Solvato em THF Forma IV)

[00130] A Forma polimórfica IV pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A		Ângulo, 2 teta	Espaçamento d, A
4,31	20,5		15,90	5,6
5,77	15,3		16,66	5,3
6,28	14,1		16,96	5,2
7,53	11,7		17,33	5,1
7,94	11,1		17,59	5,0
8,76	10,1		18,77	4,7

9,39	9,4		19,09	4,6
9,87	9,0		19,74	4,5
10,54	8,4		20,27	4,4
11,07	8,0		20,57	4,3
11,68	7,6		21,09	4,2
12,02	7,4		21,58	4,1
12,28	7,2		22,81	3,9
12,97	6,8		23,23	3,8
13,20	6,7		24,01	3,7
13,52	6,5		24,65	3,6
14,40	6,1		25,60	3,5
15,08	5,9			

Tabela 7. Posições angulares de picos característicos em difração de raios-X por pó para o Padrão F (solvato em 2-MeTHF Forma VI)

[00131] A Forma polimórfica VI pode ser caracterizada por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou mais posições angulares mostradas abaixo:

Ângulo, 2 theta	Espaçamento d, Å	Ângulo, 2 theta	Espaçamento d, Å
4,39	20,1	16,91	5,2
6,27	14,1	17,33	5,1
7,00	12,6	17,59	5,0
8,62	10,3	18,33	4,8
8,85	10,0	18,75	4,7
9,41	9,4	19,13	4,6
9,91	8,9	20,25	4,4
11,32	7,8	20,76	4,3
11,50	7,7	21,68	4,1
12,25	7,2	22,06	4,0
12,56	7,0	22,27	4,0
12,94	6,8	22,61	3,9
13,29	6,7	22,94	3,9
14,03	6,3	24,01	3,7
14,82	6,0	24,33	3,7
15,10	5,9	24,65	3,6
15,44	5,7	25,48	3,5
15,71	5,6	26,05	3,4
16,01	5,5	28,63	3,1
16,67	5,3	29,18	3,1

[00132] Certas formas polimórficas ou amorfas de um fármaco

podem ter características vantajosas em relação a outras formas, que podem afetar a desejabilidade do fármaco de uma perspectiva farmacêutica e/ou de produção, por exemplo: estabilidade aumentada, solubilidade aumentada, melhores propriedades de manipulação, falta de solventes indesejados associados (por exemplo, solvatos com solventes tóxicos), pureza aumentada, tamanho e/ou distribuição de partículas melhor, densidade de massa melhorada, e facilidade de produção.

[00133] As Formas I, II, III e a forma amorfa são anidratos ou hidratos, vantajosamente não são solvatos com solventes indesejados (por exemplo, THF e 2-MeTHF).

[00134] Foi mostrado que as Formas I-IV e VI possuem boas solubilidades em água (cada uma $>1,3$ mg/ml), com a Forma I tendo a solubilidade aquosa mais alta a 1,74 mg/ml (Exemplo 10). Além disso, foi mostrado que a Forma I é solúvel em uma variedade de solventes polares e não-polares (Exemplo 2), indicando capacidade de ser administrada usando-se uma variedade de solventes. Em algumas modalidades, é vantajoso que um fármaco tenha o log D fisiológico próximo de zero; a solubilidade em solventes polares e não polares indica, portanto, um log D fisiológico mais favorável. Foi ainda mostrado que a Forma I tem solubilidade aumentada em um detergente simples (0,5% de MC/2% de Tween 80) (Exemplo 2); cada solubilidade em detergentes simples pode ser vantajosa, uma vez que estas condições podem mimetizar condições intestinas para administração oral do fármaco. A Forma III (hidrato) é formada em condições de detergente simples, e, portanto, a Forma III pode ser a forma do fármaco que será produzido no intestino.

[00135] As Formas I, II, e III vantajosamente demonstraram estabilidade à umidade elevada (Exemplo 8). A Forma I também foi testada por trituração, e mostrou estabilidade à trituração (Exemplo 9).

Como mostrado nos exemplos, as experiências realizadas indicaram que a Forma I era altamente estável.

[00136] As Formas que são não higroscópicas são mais fáceis de serem manipuladas de uma perspectiva de produção; como mostrado nos Exemplo 11, as Formas I, II, IV, e VI eram não higroscópicas.

[00137] Certos formatos e tamanhos de partícula podem ser vantajosos: partículas que são mais próximas do formato esférico podem ser preferidas, com placas e agulhas menos preferidas. Como mostrado no Exemplo 11, as Formas I, II, e III tinham formatos mais favoráveis, ao passo que a Forma VI tinha o formato de placa, e a Forma IV o formato de agulha. Quanto ao tamanho de partícula, tamanhos menores e mais homogêneos podem ser preferidos. Partículas menores podem ter biodisponibilidade aumentada, podem ser de dissolução mais fácil, e podem ser mais fáceis de manipular devido aos tempos de secagem reduzidos. Além disso, partículas menores podem não requerer uma etapa de micronização que pode ser necessária para partículas maiores. Como mostrado nas Figuras, as Formas I-III tinham tamanhos de partícula mais favoráveis que as IV e VI.

[00138] Pontos de fusão mais altos podem indicar uma forma com características de manipulação melhoradas (por exemplo, mais fáceis e secar e processar) e mais estabilidade térmica. A Forma I tinha o ponto de fusão mais alto entre as Formas I-VI. Além disso, um único pico pode em algumas modalidades ser preferido, uma vez que múltiplos picos podem indicar conversão em uma forma diferente. A Forma I tinha um único pico de DSC, todas as outras tinham dois ou três.

[00139] As várias formas (polimórficas e amorfas) de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida também podem ser utilizadas como intermediários na confecção de uma forma desejada. Como um exemplo não limitativo, se um método de

síntese preferido para fazer (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida resultar em uma forma não preferida, a forma não preferida pode ser utilizada como um intermediário para fazer a forma desejada.

[00140] Doenças passíveis de tratamento ou supressão com as composições e os métodos da invenção

[00141] Acredita-se que uma variedade de distúrbios/doenças são causados ou agravados pelo estresse oxidativo que afeta o fluxo normal de elétrons nas células, tais como distúrbios mitocondriais, distúrbios de processamento de energia prejudicado, doenças neurodegenerativas e doenças de envelhecimento, e podem ser tratadas ou suprimidas com o uso das formas polimórficas e amorfas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e dos métodos da invenção.

[00142] Exemplos não limitativos de distúrbios associados ao estresse oxidativo incluem, por exemplo, distúrbios mitocondriais (incluindo doenças mitocondriais hereditárias) tais como doença de Alpers, síndrome de Barth, defeito de beta-oxidações, deficiência de carnitina-acil-carnitina, deficiência de carnitina, síndromes de deficiência de carnitina, deficiência de coenzima Q10, deficiência de Complexo I, deficiência de Complexo II, deficiência de Complexo III, deficiência de Complexo IV, deficiência de Complexo V, deficiência de COX, oftalmoplegia externa progressiva crônica (CPEO), deficiência de CPT I, deficiência de CPT II, ataxia de Friedreich (FA), acidúria glutárica tipo II, síndrome de Kearns-Sayre (KSS), acidose láctica, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCAD), LCHAD, doença ou síndrome de Leigh, síndrome semelhante à de Leigh, neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON, também chamada de doença de Leber, atrofia óptica de Leber (LOA), ou neuropatia óptica de Leber (LON)), cardiomiopatia infantil letal (LIC), doença de Luft, deficiência de acil-CoA

desidrogenase múltipla (MAD), deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD), miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, derrame (MELAS), epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF), síndrome de ataxia recessiva mitocondrial (MIRAS), citopatia mitocondrial, depleção de DNA mitocondrial, encefalopatia mitocondrial, miopatia mitocondrial, distúrbio mioneurogastrointestinal e encefalopatia (MNGIE), neuropatia, ataxia, e retinite pigmentosa (NARP), síndrome de Pearson, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência de piruvato desidrogenase, mutações de POLG, distúrbio da cadeia respiratória, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta (SCAD), SCHAD, deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD); miopatias such as cardiomiopatia e encefalomiotopia; doenças neurodegenerativas tais como mal de Parkinson, mal de Alzheimer, e esclerose lateral amiotrófica (ALS, também conhecida como doença de Lou Gehrig); doenças do neurônio motor; doenças neurológicas tais como epilepsia; doenças associadas à idade, particularmente doenças para as quais CoQ10 forá proposta para tratamento, tais como degeneração macular, diabetes (por exemplo, diabetes melito tipo 2), síndrome metabólica, e câncer (por exemplo, câncer cerebral); doenças genéticas tais como doença de Huntington (que também é uma doença neurológica); distúrbios de humor tais como esquizofrenia e transtorno bipolar; distúrbios de desenvolvimento pervasivo tais como transtorno autístico, síndrome de Asperger, transtorno disintegrativo da infância (CDD), transtorno de Rett, e PDD sem outra especificação (PDD-NOS); acidentes cerebrovasculares tais como derrame; enfraquecimentos da visão tais como aqueles causados por doenças neurodegenerativas tais como neuropatia óptica, neuropatia óptica hereditária de Leber, atrofia óptica juvenil hereditária dominante, neuropatia óptica causada por agentes tóxicos, glaucoma, degeneração macular associada à idade

(tanto degeneração macular "seca" ou não-exudativa quanto degeneração macular "molhada" ou exudativa), distrofia macular de Stargardt, retinopatia diabética, maculopatia diabética, retinopatia de prematuridade, ou lesão da retina relacionada à reperfusão isquêmica; distúrbios causados por enfraquecimento da energia incluem doenças devidas à privação, envenamento ou toxicidade de oxigênio, e rompimento qualitativo ou quantitativo no transporte de oxigênio tais como hemoglobionopatias, por exemplo, talassemia ou anemia de células falciformes; outras doenças nas quais uma disfunção mitocondrial está envolvida tais como lesão neuronal excitóxica, tal como aquela associada a convulsões, derrame e isquemia; e outros distúrbios que incluem acidose tubular renal; transtorno de deficiência atenção/hiperatividade (ADHD); distúrbios neurodegenerativos que resultam no enfraquecimento da audição ou do equilíbrio; atrofia óptica dominante (DOA); diabetes e surdez herdados da mãe (MIDD); fadiga crônica; dano renal induzido por contraste; nefropatia induzida por contraste; abetalipoproteinemia; retinite pigmentosa; doença de Wolfram; síndrome de Tourette; defeito de cobalamina c; acidúria metilmalônica; glioblastoma; síndrome de Down; necrose tubular aguda; distrofias musculares; leucodistrofias; paralisia supranuclear progressiva; atrofia muscular espinhal; perda de audição (por exemplo, perda de audição induzida por ruído); traumatismo craniano; doença de Huntington juvenil; esclerose múltipla; NGLY1; atrofia de múltiplos sistemas; adrenoleucodistrofia; e adrenomieloneuropatia. Deve ficar entendido que certas doenças ou distúrbios específicos podem se enquadrar em mais de uma categoria; por exemplo, doença de Huntington é uma doença genética bem como uma doença neurológica. Além disso, certas doenças e distúrbios associados ao estresse oxidativo também podem ser considerados distúrbios mitocondriais.

[00143] Para alguns distúrbios passíveis de tratamento com os

compostos e os métodos da invenção, a causa primária do distúrbio deve-se a um defeito na cadeia respiratória ou a um outro defeito que impede a utilização normal de energia nas mitocôndrias, células, ou tecidos. Exemplos não limitativos de distúrbios que se enquadram nesta categoria incluem doenças mitocondriais hereditárias, tais como epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF), miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, e derrame (MELAS), neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON, também chamada de doença de Leber, atrofia óptica de Leber (LOA), ou neuropatia óptica de Leber (LON)), doença de Leigh ou síndrome de Leigh, síndrome de Kearns-Sayre (KSS), e ataxia de Friedreich (FA). Para alguns distúrbios passíveis de tratamento com os compostos e os métodos da invenção, a causa primária do distúrbio não se deve a defeitos na cadeia respiratória ou a outros defeitos que impedem a utilização normal de energia nas mitocôndrias, células, ou tecidos; exemplos não limitativos de distúrbios que se enquadram nesta categoria incluem derrame, câncer, e diabetes. No entanto, estes últimos distúrbios são particularmente agravados por enfraquecimentos de energia, e são particularmente passíveis de tratamento com os compostos da invenção a fim de melhorar a condição. Exemplos pertinentes de tais distúrbios derrame isquêmico e derrame hemorrágico, onde a causa primária do distúrbio deve-se ao fornecimento prejudicado de sangue para o cérebro. Embora um episódio isquêmico causado por uma trombose ou embolia, ou um episódio hemorrágico causado por um vaso sanguíneo rompido, não seja primariamente causado por um defeito na cadeia respiratória ou por outro defeito metabólico que impede a utilização normal de energia, o estresse oxidativo desempenha um papel na cascata isquêmica devido à lesão de reperfusão de oxigênio subsequente à hipoxia (esta cascata ocorre em ataques cardíacos assim como em derrames). Por conseguinte, tratamento com os

compostos e os métodos da invenção vai mitigar os efeitos da doença, distúrbio ou condição. A modulação de um ou mais biomarcadores de energia, normalização de um ou mais biomarcadores de energia, ou melhora de um ou mais biomarcadores de energia também pode se mostrar benéfica em tais distúrbios tanto como uma medida terapêutica quanto como uma medida profilática. Por exemplo, para um paciente programado para passar por um reparo não emergencial de um aneurismo, a melhora de biomarcadores de energia antes e durante o pré-operatório pode melhorar o prognóstico do paciente caso haja ruptura do aneurisma antes de um reparo bem-sucedido.

[00144] Os termos "distúrbio associado ao estresse oxidativo" ou "doença associada ao estresse oxidativo" abrangem tanto doenças causadas pelo estresse oxidativo como doenças agravadas pelo estresse oxidativo. Os termos "distúrbio associado ao estresse oxidativo" ou "doença associada ao estresse oxidativo" abrangem tanto doenças quanto distúrbios em que a causa da doença deve-se a um defeito na cadeia respiratória ou a outro defeito que impede a utilização normal de energia nas mitocôndrias, células, ou tecidos, e também doenças e distúrbios nos quais a causa primária da doença não se deve a um defeito na cadeia respiratória ou a outro defeito que impede a utilização normal de energia nas mitocôndrias, células, ou tecidos. O primeiro grupo de doenças pode ser chamado de "distúrbios primários associados ao estresse oxidativo", enquanto que o último pode ser chamado de "distúrbios secundários associados ao estresse oxidativo". Deve ser observado que a distinção entre "doenças causadas pelo estresse oxidativo" e "doenças agravadas pelo estresse oxidativo" não é absoluta; uma doença pode ser tanto uma doença causada pelo estresse oxidativo como uma doença agravada pelo estresse oxidativo. O limite entre "distúrbio primário associado ao estresse oxidativo" e um "distúrbio secundário associado ao estresse oxidativo" é mais distinto,

contanto que haja apenas uma causa primária de uma doença ou distúrbio e que a causa primária seja conhecida.

[00145] Tendo em mente o limite um tanto fluido entre doenças causadas pelo estresse oxidativo e doenças agravadas pelo estresse oxidativo, doenças ou distúrbios mitocondriais e doenças e distúrbios de processamento de energia enfraquecido tendem a se enquadrar na categoria de doenças causadas pelo estresse oxidativo, ao passo que distúrbios neurodegenerativos e doenças de envelhecimento tendem a se enquadrar na categoria de doenças agravadas pelo estresse oxidativo. Doenças ou distúrbios mitocondriais e doenças e distúrbios de processamento de energia enfraquecido geralmente são distúrbios primários associados ao estresse oxidativo, ao passo que distúrbios neurodegenerativos e doenças de envelhecimento podem ser distúrbios primários ou secundários associados ao estresse oxidativo.

Avaliação clínica do estresse oxidativo e eficácia da terapia

[00146] Diversos marcadores clínicos facilmente mensuráveis são usados para avaliar o estado metabólico de pacientes com distúrbios associados ao estresse oxidativo. Esses marcadores também podem ser usados como indicadores da eficácia de uma dada terapia, uma vez que o nível de um marcador é deslocado do valor patológico para o valor saudável. Esses marcadores clínicos incluem, porém sem limitação, biomarcadores de energia tais como níveis de ácido láctico (lactato), seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de ácido pirúvico (piruvato), seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinal, ou fluido ventricular cerebral; relações de lactato/piruvato, seja no sangue total, plasma, fluido cerebroespinal, ou fluido ventricular cerebral; total, níveis de glutatona reduzida ou oxidada, ou relação de glutatona reduzida/oxidada seja no sangue total, plasma, linfócitos, fluido cerebroespinal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de cisteína total, reduzida ou oxidada, ou

relação de cisteína reduzida/oxidada seja no sangue total, plasma, linfócitos, fluido cerebroespinhal, ou fluido ventricular cerebral; níveis de fosfocreatina, níveis de NADH ($\text{NADH} +\text{H}^+$) ou NADPH ($\text{NADPH}+\text{H}^+$); níveis de NAD ou NADP; níveis de ATP; limiar anaeróbico; níveis de coenzima Q reduzida (CoQ_{red}); níveis de coenzima Q oxidada (CoQ_{ox}); níveis de coenzima Q total (CoQ_{tot}); níveis de citocroma C oxidado; níveis de citocroma C reduzido; relação de citocroma C oxidado/citocroma C reduzido; níveis de acetoacetato, níveis de β -hidróxi butirato, relação de acetoacetato/ β -hidróxi butirato, níveis de 8-hidróxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG); níveis de espécies reativas de oxibênio; e níveis de consumo de oxigênio (VO_2), níveis de débito de dióxido de carbono (VCO_2), e quociente respiratório (VCO_2/VO_2). Vários desses marcadores clínicos são medidos rotineira em laboratórios de fisiologia do exercício, e fornecem avaliações convenientes do estado metabólico de um indivíduo. Em uma modalidade da invenção, o nível de um ou mais biomarcadores de energia em um paciente que sofre de um transtorno associado ao estresse oxidativo, tais como ataxia de Friedreich, neuropatia óptica hereditária de Leber, MELAS, KSS ou deficiência de CoQ10, é melhorado é melhorado em dois desvios padrão do nível médio em um indivíduo saudável. Em uma outra modalidade da invenção, o nível de um ou mais desses biomarcadores de energia em um paciente que sofre de um transtorno associado ao estresse oxidativo, tais como ataxia de Friedreich, neuropatia óptica hereditária de Leber, MELAS, KSS ou deficiência de CoQ10 é melhorado em um desvio padrão do nível médio em um indivíduo saudável. A intolerância ao exercício também pode ser usada como um indicador da eficácia de uma terapia dada, onde uma melhorada na tolerância ao exercício (i.e., uma diminuição na intolerância ao exercício) indica eficácia de uma terapia dada.

[00147] Já foram usados diversos biomarcadores metabólicos para

avaliar a eficácia de CoQ10, e esses biomarcadores metabólicos podem ser monitorados como biomarcadores de energia para uso nos métodos da presente invenção. Lactato, um produto do metabolismo anaeróbico de glicose, é removido por redução para piruvato em um cenário aeróbico ou por metabolismo oxidativo, que é dependente de uma cadeia respiratória mitocondrial funcional. Disfunção da cadeia respiratória pode levar à remoção inadequada de lactato e piruvato da circulação e relações elevadas de lactato/piruvato são observadas em citopatias mitocondriais (vide Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; e Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)). A relação de lactato/piruvato no sangue (Chariot et al., Arch. Pathol. Lab. Med. 118(7):695-7 (1994)) é, portanto, amplamente usada como um teste não invasivo para detecção de citopatias mitocondriais (vide, mais uma vez, Scriver CR, The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed., New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1995; e Munnich et al., J. Inherit. Metab. Dis. 15(4):448-55 (1992)) e miopatias mitocondriais tóxicas (Chariot et al., Arthritis Rheum. 37(4):583-6 (1994)). Alterações no estado de redox de mitocôndrias do fígado também podem ser investigadas medindo-se a relação corporal de cetona arterial (acetoacetato/3-hidroxibutirato: AKBR) (Ueda et al., J. Cardiol. 29(2):95-102 (1997)). Excreção urinária de 8-hidróxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) é frequentemente usada como um biomarcador para avaliar a extensão do reparo do dano de DNA induzido por ROS em cenários tanto clínicos como ocupacionais (Erhola et al., FEBS Lett. 409(2):287-91 (1997); Honda et al., Leuk. Res. 24(6):461-8 (2000); Pilger et al., Free Radic. Res. 35(3):273-80 (2001); Kim et al. Environ Health Perspect 112(6):666-71 (2004)).

[00148] Espectroscopia por ressonância magnética (MRS) tem sido

útil nos diagnósticos de citopatia mitocondrial demonstrando elevações no nível de fluido cerebroespinhal (CSF) e lactato na substância branca cortical usando MRS de prótons (¹H-MRS) (Kaufmann et al., Neurology 62(8):1297-302 (2004)). MRS de fósforo (³¹P-MRS) tem sido usada para demonstrar níveis baixos de fosfocreatina cortical (PCr) (Matthews et al., Ann. Neurol. 29(4):435-8 (1991)), e um retardado na cinética de recuperação de PCr subsequente ao exercício no músculo esquelético (Matthews et al., Ann. Neurol. 29(4):435-8 (1991); Barbiroli et al., J. Neurol. 242(7):472-7 (1995); Fabrizi et al., J. Neurol. Sci. 137(1):20-7 (1996)). Uma PCr baixa no músculo esquelético também foi confirmada em pacientes com citopatia mitocondrial por medições bioquímicas diretas.

[00149] O teste ergométrico é particularmente útil como uma ferramenta de avaliação e rastreamento em miopatias mitocondriais. Uma das características marcantes das miopatias mitocondriais é uma redução no consumo máximo de oxigênio pelo corpo inteiro (VO₂max) (Taivassalo et al., Brain 126(Pt 2):413-23 (2003)). Dado que o VO₂max é determinado pelo débito cardíaco (Qc) e pela diferença de extração de oxigênio periférico (teor de oxigênio arterial-venoso total), algumas citopatias mitocondriais afetam a função cardíaca onde a distribuição pode ser alterada; no entanto, a maioria das miopatias mitocondriais mostram uma deficiência característica na extração de oxigênio periférico (diferença A-V O₂) e uma distribuição melhorada de oxigênio (circulação hipercinética) (Taivassalo et al., Brain 126(Pt 2):413-23 (2003)). Isto pode ser demonstrado por uma falta de desoxigenação induzida por exercício do sangue venoso com medições diretas do equilíbrio de AV (Taivassalo et al., Ann. Neurol. 51(1):38-44 (2002)) e de forma não invasiva por espectroscopia perto do infravermelho (Lynch et al., Muscle Nerve 25(5):664-73 (2002); van Beekvelt et al., Ann. Neurol. 46(4):667-70 (1999)).

[00150] Vários desses biomarcadores de energia estão discutidos mais detalhadamente a seguir. Deve ser enfatizado que, embora certos biomarcadores de energia sejam discutidos e enumerados neste relatório, a invenção não se limita à modulação, normalização ou melhora apenas desses biomarcadores de energia enumerados.

[00151] Níveis de ácido láctico (lactato): Disfunção mitocondrial resulta tipicamente em níveis de anormais de ácido láctico, já que os níveis de piruvato aumentam e o piruvato é convertido em lactato para manter a capacidade para glicólise. Disfunção mitocondrial também pode resultar em níveis anormais de NADH +H+, NADPH+H+, NAD, ou NADP, já que os nicotinamida adenina dinucleotídeos reduzidos não são eficientemente processados pela cadeia respiratória. Os níveis de lactato podem ser medidos em amostras de fluidos corporais apropriados tais como sangue total, plasma, ou fluido cerebroespinhal. Com o uso de ressonância magnética, os níveis de lactato podem ser medidos em virtualmente qualquer volume desejado do corpo, tal como o cérebro.

[00152] A medição de acidose láctica cerebral usando ressonância magnética em pacientes com MELAS está descrita por Kaufmann et al., Neurology 62(8):1297 (2004). Estão apresentados valores dos níveis de ácido láctico nos ventrículos laterais do cérebro para duas mutações que resultam em MELAS, A3243G e A8344G. Os níveis de lactato no sangue total, plasma, e fluido cerebroespinhal podem ser medidos por equipamentos comercialmente disponíveis tais como o analisador de glicose e lactato YSI 2300 STAT Plus (YSI Life Sciences, Ohio).

[00153] Níveis de NAD, NADP, NADH e NADPH: A medição de NAD, NADP, NADH (NADH +H+) ou NADPH (NADPH+H+) pode ser feita por uma variedade de técnicas fluorescentes, enzimáticas, ou eletroquímicas, por exemplo, pelo ensaio eletroquímico descrito no documento US 2005/0067303.

[00154] Níveis de GSH, GSSG, Cys, e CySS: Resumidamente, os níveis plasmáticos de GSH, GSSG, Cys, e CySS são usados para os valores de E_h in vivo. As amostras são coletadas usando-se o procedimento de Jones et al. (2009 Free Radical Biology & Medicine 47(10) págs. 1329-1338), e bromobimano é usado para alquilar os tióis livres e HPLC e seja eletroquímica ou MSMS para separar, detectar, e quantifica as moléculas. Como descrito mais detalhadamente no Pedido PCT N° PCT/US2013/058568, foi desenvolvido um método para diferentes parâmetros experimentais para analisar os monotióis e dissulfetos (cistina, cisteína, (GSH) reduzido e glutationa oxidada (GSSG)) mais comuns presentes no plasma humano, e usando ácido dissulfônico da batofenantrolina como o padrão interno (IS). A separação completa de todos os analitos alvo e IS a 35°C em uma coluna C18 RP (250 mm × 4,6 mm, 3 mícrons) foi obtida usando-se 0,2% de TFA:acetonitrila como uma fase móvel bombeada a uma taxa de 0,6 ml min⁻¹ usando um detector eletroquímico no modo DC com um potencial do detector de 1475 mV.

[00155] Consumo de oxigênio (vO₂ ou VO₂), débito de dióxido carbono (vCO₂ ou VCO₂), e quociente respiratório (VCO₂/VO₂): vO₂ normalmente é medido seja em repouso (vO₂ em repouso) ou na intensidade máxima de exercício (vO₂ max). Idealmente, os dois valores serão medidos. No entanto, para pacientes gravemente incapacitados, a medição de vO₂ max pode ser inviável. A medição das duas formas de vO₂ é feita facilmente com o uso de equipamento tradicional proveniente de uma variedade de fornecedores, por exemplo, Korr Medical Technologies, Inc. (Salt Lake City, Utah). O VCO₂ também pode ser facilmente medido, a relação de VCO₂ para VO₂ nas mesmas condições (VCO₂/VO₂, seja em repouso ou na intensidade máxima de exercício) fornece o quociente respiratório (RQ).

[00156] Citocroma C oxidado, citocroma C reduzido, e relação de

citocroma C oxidado para citocroma C reduzido: parâmetros do citocroma C, tais como níveis de citocroma C oxidado (Cyt C_{ox}), níveis de citocroma C reduzido (Cyt C_{red}), e a relação de citocroma C oxidado/citocroma C reduzido (Cyt C_{ox})/(Cyt C_{red}), podem ser medidos por espectroscopia perto do infravermelho in vivo. Vide, por exemplo, Rolfe, P., "In vivo near-infrared spectroscopy", Annu. Rev. Biomed. Eng. 2:715-54 (2000) e Strangman et al., "Non-invasive neuroimaging using near-infrared light" Biol. Psychiatry 52:679-93 (2002).

[00157] Tolerância ao exercício/Intolerância ao exercício: Intolerância ao exercício é definida como "a habilidade reduzida para desempenhar atividades que envolvem movimento dinâmico dos músculos esqueléticos grandes por causa de sintomas de dispneia ou fadiga" (Piña et al., Circulation 107:1210 (2003)). Intolerância ao exercício frequentemente é acompanhada por mioglobinuria, devido ao colapso do tecido muscular e subsequente excreção de mioglobina muscular na urina. É possível usar várias medidas de intolerância ao exercício, tais como o tempo gasto andando ou correndo em uma esteira antes da exaustão, o tempo gasto em uma bicicleta ergométrica (bicicleta parada) antes da exaustão, entre outros. Tatamento com os compostos, composições, ou métodos da invenção pode resultar em uma melhora de cerca de 10% ou mais na tolerância ao exercício (por exemplo, um aumento de cerca de 10% ou mais no tempo até a exaustão, por exemplo, de 10 minutos a 11 minutos), uma melhora de cerca de 20% ou mais na tolerância ao exercício, uma melhora de cerca de 30% ou mais na tolerância ao exercício, uma melhora de cerca de 40% ou mais na tolerância ao exercício, uma melhora de cerca de 50% ou mais na tolerância ao exercício, uma melhora de cerca de 75% ou mais na tolerância ao exercício, ou uma melhora de cerca de 100% ou mais na tolerância ao exercício. Embora a tolerância ao exercício não seja, estritamente falando, um biomarcador de energia, para os efeitos

da invenção, modulação, normalização, ou melhora de biomarcadores de energia inclui modulação, normalização, ou melhora da tolerância ao exercício.

[00158] Similarmente, testes para valores normais e anormais de níveis de ácido pirúvico (piruvato), relação de lactato/piruvato, níveis de ATP, limiar anaeróbico, níveis de coenzima Q reduzida (CoQ_{red}), níveis de coenzima Q oxidada (CoQ_{ox}), níveis de coenzima Q total (CoQ_{tot}), níveis de citocroma C oxidado, níveis de citocroma C reduzido, relação de citocroma C oxidado/citocroma C reduzido, níveis e relação de GSH e cisteína reduzidos, oxidados, e totais, níveis de acetoacetato, níveis de β -hidróxi butirato, relação de acetoacetato/ β -hidróxi butirato, níveis de 8-hidróxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), e níveis de espécies reativas de oxigênio são conhecidos na literatura e podem ser usados para avaliar a eficácia dos compostos, composições, e métodos da invenção. (Para os efeitos da invenção, modulação, normalização, ou melhora de biomarcadores de energia inclui modulação, normalização, ou melhora do limiar anaeróbico.)

[00159] A Tabela 8 a seguir ilustra o efeito que várias disfunções pode ter na bioquímica e nos biomarcadores de energia. Ela também indica o efeito físico (tal como um sintoma de doença ou outro efeito da disfunção) tipicamente associado a uma disfunção dada. Deve ser observado que qualquer um dos biomarcadores de energia listados na tabela, além dos biomarcadores de energia enumerados em outros trechos, também pode ser modulado, melhorado, ou normalizado pelos compostos, composições, e métodos da invenção. RQ = quociente respiratório; BMR = taxa metabólica basal; HR (CO) = frequência cardíaca (débito cardíaco); T = temperatura do corpo (medida preferivelmente como temperatura central); AT = limiar anaeróbico; pH = pH do sangue (venoso e/ou arterial).

Tabela 8

Sítio da disfunção	Evento bioquímico	Biomarcador de energia mensurável	Efeito físico
Cadeia respiratória	↑ NADH	Δ lactato, relação de Δ lactato: piruvato; e relação de Δ acetoacetato: β-hidróxi butirato	Discrasia metabólica e fadiga
Cadeia respiratória	↓ Gradiente de H ⁺	Δ ATP	Disfunção órgão-dependente
Cadeia respiratória	↓ Fluxo de elétrons	Δ VO ₂ , RQ, BMR, ΔT, AT, pH	Discrasia metabólica e fadiga
Mitocôndria e citosol	↓ ATP, ↓ VO ₂	Δ trabalho, ΔHR (CO)	Intolerância ao exercício
Mitocôndria e citosol	↓ ATP	Δ PCr	Intolerância ao exercício
Cadeia respiratória	↓ Cyt C _{Ox/Red}	Δ λ ~700 – 900 nm (Espectroscopia perto do infravermelho)	Intolerância ao exercício
Metabolismo Intermediário	↓ Catabolismo	Δ substratos marcados com C ¹⁴	Discrasia metabólica e fadiga
Cadeia respiratória	↓ Fluxo de elétrons	Δ VO ₂ venoso misto	Discrasia metabólica e fadiga
Mitocôndrias e citosol	↑ Estresse oxidativo	Δ Tocoferol e Tocotrienóis, CoQ10, ácido docosahexanoico	Incerto
Mitocôndrias e citosol	↑ Estresse oxidativo	Δ Glutationa	Incerto
Mitocôndrias e citosol	Oxidação de ácidos nucleicos	Δ 8-hidróxi 2-desoxi guanosina	Incerto
Mitocôndrias e citosol	Oxidação de lipídios	Δ Isoprostanos(s), eicosanoides	Incerto
Membranas celulares	Oxidação de lipídios	Δ Etano (hálito)	Incerto
Membranas celulares	Oxidação de lipídios	Δ Malondialdeído	Incerto

[00160] Tratamento de um indivíduo acometido de um transtorno associado ao estresse oxidativo de acordo com os métodos da invenção pode resultar na indução de uma redução ou alívio dos sintomas no indivíduo, por exemplo, para interromper a evolução do distúrbio.

[00161] Supressão parcial ou completa do transtorno associado ao estresse oxidativo pode resultar em uma redução da severidade de um ou mais dos sintomas que de outra forma o indivíduo teria experimentado. Por exemplo, a supressão parcial de MELAS poderia resultar na redução do número de episódios semelhantes a derrame ou de convulsão sofridos.

[00162] Qualquer um ou qualquer combinação dos biomarcadores de energia descritos nesta invenção oferece referências convenientemente mensuráveis por meio das quais calcular a efetividade do tratamento ou terapia supressora. Adicionalmente, outros biomarcadores de energia são conhecidos pelos especialistas na técnica e podem ser monitorados para avaliar a eficácia do tratamento ou terapia supressora.

Uso dos compostos ou composições para modulação de biomarcadores de energia

[00163] Além do monitoramento de biomarcadores de energia para avaliar o status de tratamento ou supressão de doenças associadas ao estresse oxidativo, os compostos ou composições da invenção podem ser usados em indivíduos ou pacientes para modular um ou mais biomarcadores de energia. Modulação de biomarcadores de energia pode ser feita para normalizar biomarcadores de energia em um indivíduo, ou para melhorar biomarcadores de energia em um indivíduo.

[00164] Normalização de um ou mais biomarcadores de energia é definida seja como restauração do nível de um ou mais desses biomarcadores de energia para níveis normais ou quase normais em um indivíduo cujos níveis de um ou mais biomarcadores de energia apresentam diferenças patológicas em relação aos níveis normais (i.e.,

níveis em um indivíduo saudável), ou como alteração dos níveis de um ou mais biomarcadores de energia para aliviar sintomas patológicos em um indivíduo. Dependendo da natureza do biomarcador de energia, esses níveis podem apresentar valores medidos seja acima ou abaixo de um valor normal. Por exemplo, um nível patológico de lactato é tipicamente mais alto que o nível de lactato em uma pessoa normal (i.e., saudável), e uma diminuição no nível pode ser desejável. Um nível patológico de ATP é tipicamente mais baixo que o nível de ATP em uma pessoa normal (i.e., saudável), e um aumento no nível de ATP pode ser desejável. Por conseguinte, a normalização de biomarcadores de energia pode envolver restauração do nível de biomarcadores de energia em cerca de pelo menos dois desvios padrão do normal em um indivíduo, mais preferivelmente em cerca de pelo menos um desvio padrão do normal em um indivíduo, em cerca de pelo menos meio desvio padrão do normal, ou em cerca de pelo menos um quarto do desvio padrão do normal.

[00165] Melhora do nível de um ou mais biomarcadores de energia é definida como alteração dos níveis existentes de um ou mais biomarcadores de energia em um indivíduo para um nível que proporcione efeitos benéficos ou desejados para o indivíduo. Por exemplo, uma pessoa que faça esforço extenuante ou atividade física vigorosa prolongada, tal como escalar montanhas, poderia beneficiar-se de níveis aumentados de ATP ou níveis reduzidos de lactato. Como descrito acima, normalização de biomarcadores de energia pode não atingir o estado ideal para um indivíduo com uma doença associada ao estresse oxidativo, e esses indivíduos também podem se beneficiar da melhora de biomarcadores de energia. Exemplos de indivíduos que poderiam se beneficiar de níveis melhorados de um ou mais biomarcadores de energia incluem, porém sem limitação, indivíduos que fazem atividade física extenuante ou prolongada, indivíduos com

problemas energéticos crônicos, ou indivíduos com problemas respiratórios crônicos. Tais indivíduos incluem, porém sem limitação, mulheres grávidas, particularmente mulheres grávidas em trabalho de parto; recém-nascidos, particularmente recém-nascidos prematuros; indivíduos expostos a ambientes extremos, tais como ambientes quentes (temperaturas rotineiramente ultrapassando cerca de 85-86 graus Fahrenheit ou cerca de 30 graus Celsius por cerca de 4 horas diarimanete ou mais), ambientes frios (temperaturas rotineiramente abaixo de cerca de 32 graus Fahrenheit ou cerca de 0 graus Celsius por cerca de 4 horas diarimanete ou mais), ou ambientes com teor de oxigênio mais baixo que a média, teor de dióxido de carbono mais alto que a média, ou níveis de poluição do ar mais altos que o normal (passageiros de voos, comissários de bordo, indivíduos em altitudes elevadas, indivíduos que vivem em cidades com qualidade do ar mais baixa que a média, indivíduos que trabalham em ambientes fechados onde a qualidade do ar é degradada); indivíduos com doenças pulmonares ou com capacidade pulmonar mais baixa que a média, tais como pacientes tuberculosos, pacientes com câncer de pulmão, pacientes com enfisema, e pacientes com fibrose cística; indivíduos se recuperando de cirurgia ou de alguma doença; indivíduos idosos, incluindo indivíduos idosos experimentando energia reduzida; indivíduos sofrendo de fadiga crônica; indivíduos sofrendo de fadiga crônica, incluindo síndrome da fadiga crônica; indivíduos experimentando trauma agudo; indivíduos em choque; indivíduos que requerem administração aguda de oxigênio; indivíduos que requerem administração crônica de oxigênio; ou outros indivíduos com demandas agudas, crônicas, ou contínuas de energia que podem beneficiar-se da melhora de biomarcadores de energia.

[00166] Assim sendo, quando um aumento em um nível de um ou mais biomarcadores de energia é benéfico para um indivíduo, melhora

do um ou mais biomarcadores de energia pode envolver aumento do nível do respectivo biomarcador ou biomarcadores de energia em cerca de pelo menos um quarto do desvio padrão acima do normal, cerca de pelo menos metade do desvio padrão acima do normal, cerca de pelo menos um desvio padrão acima do normal, ou cerca de pelo menos dois desvios padrão acima do normal. Alternativamente, o nível do um ou mais biomarcadores de energia pode ser aumentado em cerca de pelo menos 10% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 20% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 30% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 40% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 50% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 75% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, ou em cerca de pelo menos 100% acima do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora.

[00167] Quando se deseja uma diminuição em um nível de um ou mais biomarcadores de energia para melhorar um ou mais biomarcadores de energia, o nível do um ou mais biomarcadores de energia pode ser diminuído em uma quantidade de cerca de pelo menos um quarto do desvio padrão do normal em um indivíduo, decreased em cerca de pelo menos metade do desvio padrão do normal em um indivíduo, diminuído em cerca de pelo menos um desvio padrão do normal em um indivíduo, ou diminuído em cerca de pelo menos dois desvios padrão do normal em um indivíduo. Alternativamente, o nível do um ou mais biomarcadores de energia pode ser diminuído em cerca

de pelo menos 10% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 20% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 30% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 40% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 50% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, em cerca de pelo menos 75% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora, ou em cerca de pelo menos 90% abaixo do nível do respectivo um ou mais biomarcadores de energia no indivíduo antes da melhora.

Uso dos compostos ou composições em aplicações em pesquisa, sistemas experimentais, e ensaios

[00168] Os compostos ou composições da invenção também podem ser usados em aplicações em pesquisa. Eles podem ser usados em experiências in vitro, in vivo, ou ex vivo para modular um ou mais biomarcadores de energia em um sistema experimental. Tais sistemas experimentais podem ser amostras de células, amostras de tecidos, componentes celulares ou misturas de componentes celulares, órgãos parciais, órgãos inteiros, ou organismos. Qualquer um ou mais dos compostos ou composições podem ser usados em sistemas experimentais ou aplicações em pesquisa. Tais aplicações em pesquisa podem incluir, porém sem limitação, uso de reagentes de ensaios, elucidação de rotas bioquímicas, ou avaliação dos efeitos de outros agentes no estado metabólico do sistema experimental na presença/ausência de um ou mais compostos ou composições da invenção.

[00169] Adicionalmente, os compostos ou composições da invenção podem ser usados em testes ou ensaios bioquímicos. Tais testes podem incluir incubação de um ou mais compostos ou composições da invenção com uma amostra de tecido ou célula de um indivíduo para avaliar uma resposta em potencial do indivíduo (ou a resposta de um subconjunto específico de indivíduos à administração dos referidos um ou mais compostos ou composições, ou para determinar qual composto ou composição da invenção produz o efeito ideal em um indivíduo específico ou subconjunto de indivíduos. Um teste ou ensaio desse tipo envolveria 1) obter uma amostra de célula ou uma amostra de tecido de um indivíduo na qual a modulação de um ou mais biomarcadores de energia possa ser analisada; 2) administrar um ou mais compostos ou composições da invenção à amostra de célula ou amostra de tecido; e 3) determinar a quantidade de modulação do um ou mais biomarcadores de energia depois da administração do um ou mais compostos ou composições, em comparação com o status do biomarcador de energia antes da administração do um ou mais compostos ou composições. Um outro teste ou ensaio desse tipo envolveria 1) obter uma amostra de célula ou uma amostra de tecido de um indivíduo na qual modulação de um ou mais biomarcadores de energia possa ser analisada; 2) administrar pelo menos dois compostos ou composições da invenção à amostra de célula ou amostra de tecido; e 3) determinar a quantidade de modulação do um ou mais biomarcadores de energia depois da administração dos pelo menos dois compostos ou composições, em comparação com o status do biomarcador de energia antes da administração dos pelo menos dois compostos ou composições, e 4) selecionar um composto ou composição para uso no tratamento, supressão, ou modulação com base na quantidade de modulação determinada na etapa 3.

[00170] Em certas modalidades, são oferecidos nesta invenção

métodos para o uso de um polimorfo de Forma I-VI para tratar ou proteger contra lesões ou danos causados por exposição à radiação e métodos de uso de tais compostos para tratar ou proteger contra lesões ou danos causados por exposição à radiação. Em certas modalidades, os métodos de tratamento ou proteção contra lesões ou danos causados por exposição à radiação compreendem administrar a uma célula ou células, a um tecido ou tecidos, ou a um indivíduo com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade profilaticamente eficaz de um polimorfo de Forma I-VI ou composição divulgada nesta invenção. Em uma modalidade, o polimorfo de Forma I-VI é usado terapeuticamente durante, depois, ou durante e depois de exposição à radiação. Em uma outra modalidade, um polimorfo de Forma I-VI é usado profilaticamente antes de exposição à radiação. Em uma outra modalidade, um polimorfo de Forma I-VI é administrado concomitantemente com exposição à radiação. Em uma outra modalidade, o um ou mais compostos são administrados depois de exposição à radiação.

[00171] Em certas modalidades, são oferecidos nesta invenção métodos para o uso de um polimorfo de Forma I-VI para tratar lesões ou danos causados por exposição à radiação e métodos de uso de tais compostos para tratar ou proteger contra lesões ou danos causados por exposição à radiação. Em certas modalidades, os métodos de tratamento de uma lesão ou dano causado por exposição à radiação compreendem administrar a uma célula ou células, a um tecido ou tecidos, ou a um indivíduo com necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade profilaticamente eficaz de um polimorfo de Forma I-VI ou composição divulgada nesta invenção. Em uma modalidade, o polimorfo de Forma I-VI é usado terapeuticamente durante, depois, ou durante e depois de exposição à radiação. Em uma outra modalidade, um polimorfo de Forma I-VI é

usado profilaticamente antes de exposição à radiação. Em uma outra modalidade, um polimorfo de Forma I-VI é administrado concomitantemente com exposição à radiação. Em uma outra modalidade, um ou mais compostos são administrados depois de exposição à radiação.

Formulações farmacêuticas

[00172] Os compostos ou composições descritos nesta invenção podem ser formulados como composições farmacêuticas por formulação com aditivos tais como excipientes farmaceuticamente aceitáveis, carreadores farmaceuticamente aceitáveis, e veículos farmaceuticamente aceitáveis. Excipientes, carreadores e veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem agentes de processamento e modificadores e melhoradores da distribuição de fármacos, tais como, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, monossacarídeos, dissacarídeos, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose sódica, dextrose, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidinona, ceras de baixo ponto de fusão, resinas trocadoras de íons, entre outros, assim como combinações de quaisquer dois ou mais dos mesmos. Outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados estão descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991), e "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia, 20th edition (2003) e 21st edition (2005), aqui incorporados a título de referência.

[00173] Uma composição farmacêutica pode compreender uma formulação de dose unitária, onde a dose unitária é uma dose suficiente para ter um efeito terapêutico ou supressor ou uma quantidade eficaz para modular, normalizar, ou melhorar um biomarcador de energia. A dose unitária pode ser suficiente como uma dose única para ter um efeito terapêutico ou supressor ou uma quantidade eficaz para modular,

normalizar, ou melhorar um biomarcador de energia. Alternativamente, a dose unitária pode ser uma dose administrada periodicamente no curso de um tratamento ou supressão de um distúrbio, ou para modular, normalizar, ou melhorar um biomarcador de energia.

[00174] As composições farmacêuticas contendo os compostos ou composições da invenção podem estar em qualquer forma adequada para o método de administração pretendido, incluindo, por exemplo, uma solução, uma suspensão, ou uma emulsão. Carreadores líquidos são tipicamente usados no preparo de soluções, suspensões, e emulsões, carreadores líquidos contemplados para uso na prática da presente invenção incluem, por exemplo, água, solução salina, solventes orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, óleos ou gorduras farmaceuticamente aceitáveis, entre outros, assim como misturas de dois ou mais dos mesmos. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmaceuticamente aceitáveis adequados tais como solubilizantes, emulsificantes, nutrientes, tampões, conservantes, agentes suspensores, agentes espessantes, reguladores de viscosidade, estabilizantes, entre outros. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, álcoois mono-hídricos, tais como etanol, e álcoois poli-hídricos, tais como glicóis. Óleos adequados incluem, por exemplo, óleo de soja, óleo de coco, óleo de oliva, óleo de açafrão, óleo de semente de algodão, entre outros. Para administração parenteral, o carreador também pode usar um éster oleoso tal como oleato de etila, miristato de isopropila, entre outros. As composições da presente invenção também podem estar na forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados lipossômicos, entre outros, assim como combinações de quaisquer dois ou mais dos mesmos.

[00175] Podem ser usados sistemas de distribuição de liberação lenta ou de liberação controlada, tais como um sistema de matriz controlada por difusão ou um sistema erodível, como descrito, por

exemplo, em: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", págs. 155-198 e Ron e Langer, "Erodible Systems", págs. 199-224, em "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. A matriz pode ser, por exemplo, um material biodegradável que pode degradar esponjaneamente *in situ* e *in vivo*, por exemplo, por hidrólise ou clivagem enzimática, por exemplo, por proteases. O sistema de distribuição pode ser, por exemplo, um polímero ou copolímero natural ou sintético, por exemplo, na forma de um hidrogel. Polímeros exemplificativos com ligações cliváveis incluem poliésteres, poliorthoésteres, polianidridos, polissacarídeos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) e poli(fosfazenos).

[00176] Os compostos ou composições da invenção podem ser administrados por via entérica, oral, parenteral, sublingual, por inalação (por exemplo, como névoas ou sprays), retal, ou tópica em formulações de dosagem unitária contendo carreadores, adjuvantes, e veículos farmaceuticamente aceitáveis atóxicos convencionais, conforme desejado. Por exemplo, modos de administração adequados incluem administração oral, subcutânea, transdérmica, transmucosa, iontoporética, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por exemplo, via mucosa nasal), subdural, retal, gastrointestinal, entre outras, e diretamente em um órgão ou tecido específico ou afetado. Para distribuição para o sistema nervoso central, é possível usar administração espinhal e epidural, ou administração nos ventrículos cerebrais. A administração tópica pode envolver o uso de administração transdérmica tal como emplastos transdérmicos ou dispositivos de iontoporese. O termo parenteral, conforme usado neste relatório, inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intrasternal, ou técnicas de infusão. Os compostos ou composições são misturados com carreadores, adjuvantes, e veículos farmaceuticamente aceitáveis apropriados para a via de administração

desejada. Administração oral é uma via de administração preferida, e formulações adequadas para administração oral são formulações preferidas. Os compostos descritos para uso nesta invenção podem ser administrados na forma sólida, na forma líquida, ou na forma de aerossol, ou na forma de comprimidos, pílulas, misturas em pó, cápsulas, grânulos, injetáveis, cremes, soluções, supositórios, enemas, irrigações colônicas, emulsões, dispersões, pré-misturas de alimentos, e em outras formas adequadas. Os compostos ou composições podem ser administrados em formulações lipossômicas. Os compostos também podem ser administrados como profármacos, onde o profármaco sobre transformação no indivíduo tratado resultando em uma forma que é terapeuticamente eficaz. Métodos de administração adicionais são conhecidos na literatura.

[00177] Em algumas modalidades da invenção, especialmente aquelas modalidades nas quais uma formulação é usada para injeção ou outra administração parenteral incluindo as vias listadas neste relatório, porém também incluindo modalidades usadas para administração oral, gástrica, gastrointestinal, ou entérica, as formulações e preparações usadas nos métodos da invenção são estéreis. Formulações farmacêuticas estéreis são compostas ou produzidas de acordo com padrões de esterilização de grau farmacêutico (Farmacopeia Americana Capítulos 797, 1072, e 1211; California Business & Professions Code 4127,7; 16 California Code of Regulations 1751, 21 Code of Federal Regulations 211) conhecidos pelos especialistas na técnica.

[00178] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis, podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes suspensores adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um

diluente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em propileno glico. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio suspensor. Para tanto, pode ser empregado qualquer óleo fixo incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como ácido oleico, são úteis na preparação de injetáveis.

[00179] Formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose, ou amido. Tais formas de dosagem também podem compreender substâncias adicionais além de diluentes inertes, por exemplo, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes. Comprimidos e pílulas podem ser adicionalmente preparados com revestimentos entéricos.

[00180] Formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmaceuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como água. Tais composições também podem compreender adjuvantes, tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, ciclodextrinas, e agentes adoçantes, flavorizantes, e perfumantes.

[00181] Os compostos ou composições da presente invenção também podem ser administrados na forma de lipossomas. Como conhecido na técnica, lipossomas são geralmente derivados de fosfolipídios ou outras substâncias lipídicas. Lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados monolamelares ou multilamelares que

são dispersados em um meio aquoso. Qualquer lipídio atóxico fisiologicamente aceitável e metabolisável capaz de formar lipossomas pode ser usado. As presentes composições na forma de lipossomas podem conter, além de um composto da presente invenção, estabilizantes, conservantes, excipientes, entre outros. Os lipídios preferidos são os fosfolipídios e as fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturais quanto sintéticos. Métodos para formar lipossomas são conhecidos na literatura. Vide, por exemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., pág. 33 et seq (1976).

[00182] A invenção também oferece artigos de manufatura e kits contendo materiais úteis para tratar ou suprimir distúrbios associados ao estresse oxidativo. A invenção também oferece kits compreendendo qualquer um ou mais compostos ou composições descritos nesta invenção. Em algumas modalidades, o kit da invenção compreende um recipiente adequado.

[00183] Em outros aspectos, os kits podem ser usados para qualquer um dos métodos descritos nesta invenção, incluindo, por exemplo, para tratar um indivíduo com um distúrbio mitocondrial, ou para suprimir um distúrbio mitocondrial em um indivíduo.

[00184] A quantidade de princípio ativo que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem individual vai variar dependendo do hospedeiro ao qual o princípio ativo é administrado e do modo de administração particular. Ficará entendido, no entanto, que o nível específico de dose para qualquer paciente particular vai depender de uma variedade de fatores que incluem a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a área do corpo, o índice de massa corporal (BMI), o estado geral de saúde, o sexo, a alimentação, o tempo de administração, a via de administração, a taxa de excreção, a combinação de fármacos, e o tipo,

a evolução, e a severidade da doença particular em terapia. A dosagem unitária farmacêutica normalmente é produzida e administrada para fornecer uma concentração final definida de fármaco no sangue, tecidos, órgãos, ou outra região alvo do corpo. A quantidade terapeuticamente eficaz ou quantidade eficaz para uma dada situação pode ser facilmente determinação por experimentação de rotina e está dentro das habilidades e critério do clínico comum.

[00185] Exemplos de dosagens que podem ser usadas são uma quantidade terapeuticamente eficaz ou uma quantidade eficaz dentro da faixa de dosagem de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 30 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 10 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 50 mg/kg a cerca de 150 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 100 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 150 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 200 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso corporal, ou dentro de cerca de 250 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso corporal. Os compostos ou composições da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em dosagens fracionadas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

[00186] Embora os compostos ou composições da invenção possam ser administrados como o único agente farmacêutico ativo, eles também podem ser usados em combinação com um ou mais outros agentes usados no tratamento ou na supressão de distúrbios. Agentes representativos úteis em combinação com os compostos ou composições da invenção para o tratamento ou a supressão de doenças

mitocondriais incluem, porém sem limitação, coenzima Q, vitamina E, idebenone, MitoQ, vitaminas, NAC, e compostos antioxidantes.

[00187] Quando agentes ativos adicionais são usados em combinação com os compostos ou composições da presente invenção, os agentes ativos adicionais geralmente podem ser empregados em quantidades terapêuticas como indicado em Physicians' Desk Reference (PDR) 53rd Edition (1999), ou em quantidades terapeuticamente úteis como aquelas conhecidas pelo especialista na técnica.

[00188] Os compostos ou composições da invenção e os outros agentes terapeuticamente ativos podem ser administrados na dosagem clínica máxima recomendada ou em doses mais baixas. Os níveis de dosagem dos compostos ativos nas composições da invenção podem ser variados de modo a obter uma resposta terapêutica desejada dependendo da via de administração, da severidade da doença e da resposta do paciente. Quando administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são dadas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser dados como uma composição única.

[00189] A invenção será ainda entendida por meio dos exemplos não limitativos que se seguem.

Preparação das Composições da Invenção

[00190] As composições desta invenção podem ser preparadas a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde são dadas condições processuais típicas ou preferidas (i.e., temperaturas de reação, tempos, relações molares de reagentes, solventes, pressões, etc.), outras condições processuais também podem ser usadas, a menos que indicado em contrário. As condições

reacionais ideais podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas pelo especialista na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

Parâmetros das Reações de Síntese

[00191] Os solventes empregados na síntese dos compostos e composições da invenção incluem, por exemplo, metanol ("MeOH"), acetona, água, acetonitrila, 1,4-dioxano, dimetilformamida ("DMF"), benzeno, tolueno, xileno, tetra-hidrofuran ("THF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou dichlorometano, ("DCM")), éter dietílico, piridina, 2-metil-tetra-hidrofuran ("2-MeTHF"), dimetilacetamida ("DMA"), acetato de etila ("EtOAc"), etanol ("EtOH"), álcool isopropílico ("IPA"), acetato de isopropila ("IPAc"), metil celulose ("MC"), acetonitrila ("MeCN"), metanol (MeOH), éter metil ter-butílico ("MTBE"), solução salina tamponada com fosfato ("PBS"), tetra-hidrofuran ("THF"), entre outros, assim como misturas dos mesmos.

[00192] O termo "q.s." significa adicionar uma quantidade suficiente para obter uma função estipulada, por exemplo, levar uma solução até o volume desejado (i.e., 100%).

[00193] Os compostos e composições desta invenção são sintetizados por uma combinação apropriada de métodos de síntese geralmente bastante conhecidos. Técnicas úteis na síntese dos compostos e composições desta invenção são facilmente aparentes e acessíveis aos especialistas na técnica à luz dos ensinamentos descritos neste relatório. A discussão abaixo é oferecida para ilustrar alguns dos diversos métodos disponíveis para uso na montagem dos compostos e composições desta invenção. No entanto, a discussão não se destina a definir o escopo das reações ou sequências de reações que são úteis na preparação dos compostos e composições desta invenção.

[00194] Outros métodos para a produção dos compostos e

composições da invenção serão aparentes para o especialista na técnica tendo em vista os ensinamentos oferecidos neste relatório.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Síntese de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (Forma I)

Exemplo 1A. Extração da base livre de (1S, 2S)-(+)-pseudoefedrina.

[00195] A uma suspensão de sal de cloridrato de (1S, 2S)-(+)-pseudoefedrina (300 g, espectro) em 2-MeTHF (1,5 L, 5 vol) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH a 20% (750 mL, 2,5 vol) e a mistura foi agitada por 30 minutos (alguns sólidos não dissolveram) e transferida para um funil separador. A camada aquosa inferior foi drenada junto com os sólidos que ficaram na interfase e novamente extraída com 2-MeTHF (750 mL, 2,5 vol), os sólidos não dissolvidos dissolveram completamente, formando duas camadas límpidas. As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas até a secura em um rotavaporizador e os sólidos obtidos foram secados em um forno a vácuo a 50°C por uma noite para dar 240,3 g da base livre como um sólido branco (97,7% de recuperação).

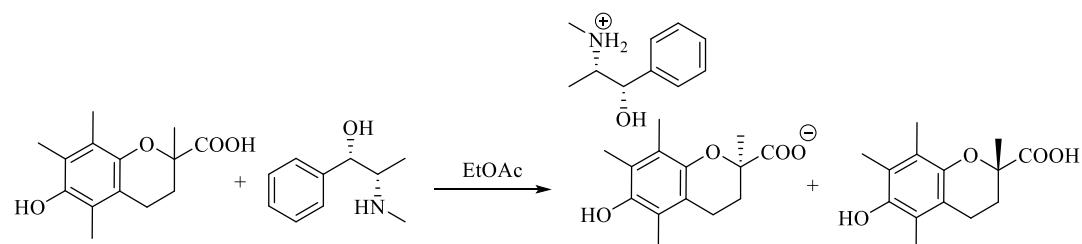
Exemplo 1B. Precipitação de (1S,2S)-pseudoefedrina a partir de 2-MeTHF/heptano

[00196] (1S,2S)-pseudoefedrina (Sigma-Aldrich, sku#212464, 8,2 g) foi dissolvida a 50°C em 2-MeTHF (41 ml, 5 vol). A solução resultante foi diluída com heptano (82 ml, 10 vol) e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma noite. A (1S,2S)-pseudoefedrina cristalizada foi removida por filtração a 40° a vácuo, dando 6,4 g (78%) de um material cristalino branco. O filtrado foi descartado no rejeito geral.

[00197] O rendimento de cristalização relativamente baixo (78%) requereu uma experiência de cristalização adicional com uma relação mais alta de heptano para 2-MeTHF. A (1S,2S)-pseudoefedrina

cristalina obtida na experiência acima foi dissolvido a 50°C em 2-MeTHF (32 ml, 5 vol). A solução resultante foi diluída com heptano (32 ml, 5 vol) e a suspensão resultante foi extraída com heptano (3×50 ml) em um evaporador giratório até a relação molar de 2-MeTHF para heptano ficar mais baixa que 6% por RMN. A suspensão resultante foi removida por filtração e o produto foi secado por uma noite a 40° a vácuo, dando 6,3 g (98%) de um material cristalino branco.

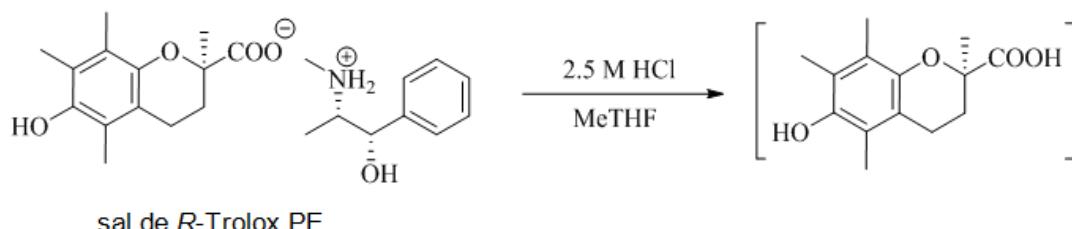
Exemplo 1C. Resolução quiral de Trolox usando (1S, 2S)-(+)-pseudoefedrina.



[00198] Trolox racêmico (316,6 g, 1,27 mol) e a base livre de (1S, 2S)-(+)-pseudoefedrina descrita no Exemplo 1A (240,0 g, 1,46 mol) foram carregados em um reator encamisado de 4 L equipado com um agitador suspenso, uma sonda de temperatura e uma purga de nitrogênio. Acetato de etila (EtOAc, 1585 mL, 5 vol) foi carregado e a suspensão foi aquecida até 50°C resultando em uma solução límpida. (Precipitação prematura (antes da dissolução completa do *rac*-trolox) do sal de (*R*)-trolox-pseudoefedrina foi ocasionalmente observada a 40°. Se ocorresse precipitação prematura, a mistura reacional era aquecida (usualmente até a temperatura de refluxo) até atingir dissolução completa.) A mistura reacional foi resfriada durante a noite para a temperatura ambiente quando então foi observada precipitação macia. A mistura foi resfriada para 10°C durante 30 minutos e mantida a esta temperatura por 2 horas. Os sólidos formados foram recolhidos por filtração, a torta molhada foi lavada com EtOAc (1,9 L, 6 Vol) e a torta de filtrado foi secado em um forno a vácuo a 25-30 °C até atingir um peso constante para dar 188,1 g (71,3% com base no (*R*)-trolox) de um

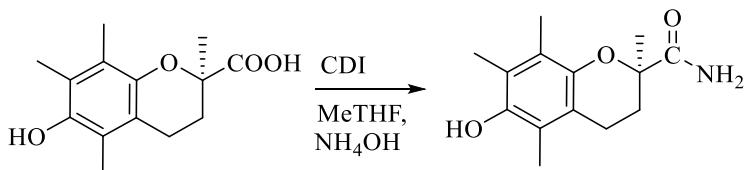
sólido branco. Os dados de HPLC quiral indicaram praticamente 100% de pureza enantiomérica.

Exemplo 1D. Recuperação de (*R*)-Trolox a partir de seu sal com (1*S*, 2*S*)-(+)-pseudoefedrina.



[00199] O sal de (*R*)-Trolox PE resultante (187,3 g, 0,45 mol) foi carregado em um balão de fundo redondo de 2 L seguido por 2-MeTHF (570 ml, 3 vol.) para formar uma suspensão. Ácido clorídrico (2,5 M, 325 ml, 0,81 mol, 1,75 eq) foi adicionado aos poucos, com a temperatura sendo mantida abaixo de 25°C. O sal de trolox-PE foi dissolvido e o (*R*)-Trolox foi extraído em uma fase orgânica. Uma cortina preta pequena foi observada na interface e foi mantida na camada aquosa. A fase aquosa foi adicionalmente extraída com 2-MeTHF (2×200 ml). A fase orgânica combinada foi então lavada com NaCl a 15% (200 ml) seguido por água (200 ml). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro (150 g), filtrada e evaporada até a secura para dar um sólido branco que foi secado em um forno a vácuo 30°C até atingir um peso constante de 128,3 g, que é uma quantidade superestequimétrica.

Exemplo 1E. Preparação de (*R*)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida.



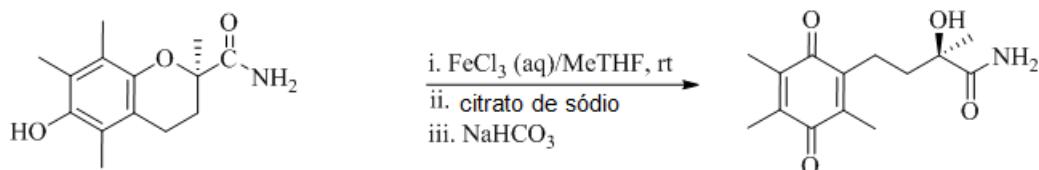
[00200] CDI (Sigma-Aldrich) (188 g, 1,16 mol) foi carregado em um RBF de 2 L com 3 gargalos, equipado com um agitador suspenso, uma entrada de nitrogênio e uma sonda de temperatura. 2-MeTHF (290 mL) foi adicionado para dar uma suspensão agitável seguido pela lenta

adição de (*R*)-trolox (126,0 g, 504 mmol) em 2-MeTHF (500 ml) a menos de 30°C. Uma reação levemente exotérmica acompanhada por desprendimento de CO₂ foi observada. O desprendimento de gás começou após a adição de aproximadamente um terço do (*R*)-trolox. Dissolução completa dos materiais de partida foi observada em aproximadamente 15 minutos.

[00201] O conteúdo do frasco foi lentamente adicionado a uma amônia aquosa a 28-30% (380 ml) pré-resfriada para 5°C, com a temperatura sendo mantida abaixo de 30°C. A suspensão bifásica resultante foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por HPLC. A reação mostrou-se completa em 36 horas e foi ainda processada depois de 48 horas.

[00202] A mistura reacional foi acidificada até atingir pH 1-2 com ácido sulfúrico (1:4 v/v) (850 ml), com a temperatura sendo mantida ≤ 28°C, a reação foi altamente exotérmica. A camada aquosa (pH=1) foi removida e a camada orgânica foi lavada com NaCl (15% aquoso p/v, 250 mL), NaHCO₃ (1 M, 250 mL), NaCl (15% aquoso, p/v, 250 mL) e água (250 ml). A maior parte da camada orgânica foi usada nas etapas subsequentes.

Exemplo 1F. Preparação de (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.



[00203] Uma solução de (*R*)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida (708 ml) que contém ~ 0,39 mole da amida intermediária e água (126 ml) foram carregas em um RBF de 2 L com 3 gargalos, equipado com um agitador suspenso e um termoelemento.

[00204] Uma solução de estoque de FeCl₃ ×6H₂O (480 g, 1,78 mol)

em água (336 ml) foi dividido em 4 partes iguais (204 g cada) e um quarto da solução de cloreto de ferro (III) foi adicionado ao balão de reação. Uma exoterma fraca (~3°C) foi observada, e a cor da camada orgânica ficou quase preta e então clareou para castanho escuro. A mistura reacional bifásica foi vigorosamente agitada por 40 minutos à temperatura ambiente. Depois da remoção da fase aquosa de cor clara uma outra porção de cloreto de ferro (III) foi adicionada e agitada por 40 minutos. A operação foi repetida mais uma vez e a fase orgânica foi armazenada por uma noite à temperatura ambiente. O quarto tratamento com $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ foi feito na manhã seguinte. Foi observada a conversão praticamente completa (99,44%) da (R)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida em (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. A extração inicial de ferro foi efetuada com uma solução 1 M de citrato trissódico (2×350 ml); a AUC% da (R)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida aumentou para 0,84%. O pH da fase orgânica permaneceu bastante ácido (pH=1). Uma alíquota de 1 ml da fase orgânica foi tratada com NaHCO_3 1 M, resultando em precipitação maciça de Fe(OH)_3 vermelho. Com base nesta observação, mais uma lavagem com citrato trissódico (175 ml) foi feita (0,74% de (R)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida). O teste repetido da alíquota de 1 ml com NaHCO_3 1 M não apresentou precipitação na camada aquosa e a cor da camada aquosa foi amarela, e não vermelha, indicando remoção completa ou quase completa do ferro.

[00205] A camada orgânica foi aquecida até 40°C para prevenir precipitação prematura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e lavada com uma solução 1 M de bicarbonato de sódio (175 ml). A separação de fases não foi imediata, mas estava completa em 15 minutos, formando duas camadas amarelas límpidas. A camada orgânica (0,30% de (R)-6-hidróxi-2,5,7,8-

tetrametilcromano-2-carboxamida) foi adicionalmente lavada com água (350 ml) dando 0,22% de (R)-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxamida. Evaporação da camada orgânica deu 96 g de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

[00206] As camadas de bicarbonato/água combinadas foram novamente extraída com 2×250 ml de 2-MeTHF. Evaporação desses extratos deu separadamente 4,0 e 0,9 g de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

[00207] Os sólidos combinados (100,9 g – (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida bruta, 84% de rendimento com base no sal de (*R*)-trolox-pseudoefedrina) foram dissolvidos em isopropanol (600 ml) a 70°C e a solução amarela resultante foi carregada em um RBF de 2 L com 3 gargalos, equipado com um agitador suspenso, uma manta de aquecimento e um termoelemento.

[00208] Heptano (600 ml) foi adicionado, e não foi observada precipitação. A mistura reacional foi reaquecida até 55°C e lentamente resfriada para a temperatura ambiente. Sementes do polimorfo desejado (0,2 g) foram adicionadas e a mistura reacional foi agitada por uma noite à temperatura ambiente. Precipitação maciça foi observada durante a noite. A mistura reacional foi resfriada para 7°C e agitada por mais 8 horas. O produto foi filtrado, lavado com isopropanol-heptano 1:1 v/v (2×75 ml) e secado durante o fim de semana a 40°C. Rendimento de 69,4 g de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (58% com base no sal de (*R*)-trolox – pseudoefedrina). Os dados de XRPD para o produto corresponderam à Forma I desejada.

Exemplo 2. Medição da Solubilidade do Padrão A

[00209] (*R*)-Trolox foi produzido a partir de Trolox racêmico via

resolução dupla de metilbenzil amina de maneira similar àquela descrita no Exemplo 29 da Patente US N° 4.026.907. Esse (R)-Trolox foi usado para sintetizar o material de partida (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. Este material de partida, designado Padrão A, foi usado para a medição da solubilidade.

[00210] Uma quantidade excessiva de sólido foi suspensa em 17 sistemas solventes tendo diversas propriedades por um mínimo de 3 dias. A suspensão foi centrifugada e a solução límpida foi usada em um método gravimétrico. O composto mostrou solubilidade elevada em MeOH, EtOH à temperatura ambiente, e IPA, acetona, MeOH, EtOH e 2-MeTHF a 50°C. Solubilidade moderada foi observada em EtOAc, THF, IPA, acetona, 2-MeTHF, MeCN, 0,5% de metil celulose/ 2% de Tween 80, IPAc e 4% de DMA em PBS à temperatura ambiente e a 50 °C. Solubilidade limitada foi observada a partir de heptano, tolueno, MTBE, água e 0,5% de metil celulose em água à temperatura ambiente e a temperaturas elevadas. A Tabela 9 apresenta os dados da solubilidade medida. Um erro de ±10% é esperado.

Tabela 9: Solubilidade de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida em vários sistemas solventes (Material de partida, Padrão A usado)

Solvente	mg/mL a 25°C	mg/mL a 50°C
Heptano	6	6
Tolueno	3	<18
MTBE	10	16
EtOAc	22	38
THF	28.	33
IPA	20	53
Acetona	39	90
EtOH	40	>121
MeOH	>101	>112
2-MeTHF	35	59
MeCN	20	38
Água	3	3

¹ Água	2	6
0,5% MC/2% de Tween 80*	26	30
IPAc	13	16
0,5% MC em água*	7	4
4% DMA em PBS*	10	13

* Parte da concentração refere-se aos constituintes solventes

[00211] Como mostrado na Tabela 9, o Padrão A é solúvel em uma variedade de solventes polares e não polares, e ainda tem solubilidade aumentada em um detergente simples (0,5% MC/2% de Tween 80).

Exemplo 3. Experiências de Suspensão de Curto Prazo

[00212] Experiências de suspensão de curto prazo do material de partida, Padrão A, foram feitas por um mínimo de 3 dias em 17 sistemas solventes diferentes tendo diversas propriedades em duas temperaturas diferentes (25 e 50°C). Um bloco reacional Chemglass de 48 posições foi usado para aquecer e agitar as suspensões que estavam em frascos de HPLC de 2 mL. Depois do devido tempo, os frascos foram centrifugados e os sólidos molhados foram usados para difração de raios-X. A Tabela 10 mostra os resultados das experiências de suspensão. Esses resultados demonstram que o sólido Padrão A era relativamente estável se suspendido na maioria desses solventes por um curto período de tempo. No entanto, suspender o sólido Padrão A em THF e 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80 resultou em dois novos padrões de raios-X designados Padrões B e C, respectivamente (Figura 1).

Tabela 10: Resumo de uma suspensão de no mínimo 3 dias de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (Material de partida, Padrão A usado)

Solvente	Forma inicial	Forma resultante, molhada	25 °C	50 °C
			Forma resultante, seca	Forma resultante, molhada
Heptano	A	A		A
Tolueno	A	A		A
MTBE	A	A		A

EtOAc	A	A		A
THF	A	B	B	-
IPA	A	A		A
Acetona	A	A		A
EtOH	A	A		-
MeOH	A	-		-
2-MeTHF	A	A		A
MeCN	A	A		A
Água	A	A		A
¹ Água	A	A		A
0,5% MC/2% de Tween 80	A	C	C	A
IPAc	A	A		A
0,5% MC em água	A	A		A
4% DMA em PBS	A	A		A

Exemplo 4. Experiências de cristalização evaporativa

[00213] Experiências de cristalização evaporativa de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida foram feitas usando as amostras geradas durante a determinação de solubilidade gravimétrica (Exemplo 2). Análise por XRPD da maioria das amostras deu o Padrão A. No entanto, uma análise por XRPD dos sólidos isolados de 2-MeTHF a 25 °C mostrou um padrão cristalino único, designado Padrão D como mostrado na Figura 2. Análise por XRPD de amostras de IPAc, 0,5% MC em água e 4% DMA em PBS apresentou principalmente padrões amorfos, à exceção de IPAc a 50 °C, que mostrou um padrão cristalino consistente com o Padrão A. Todos os resultados estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11: Resumo das experiências de cristalização evaporativa de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (Material de partida, Padrão A usado)

Solvente	Forma inicial	Forma resultante, molhada	25 °C	50 °C
			Forma resultante, seca	Forma resultante, molhada
Heptano	A	-		-
Tolueno	A	A		A

MTBE	A	Oleosa		Amorfa
EtOAc	A	A		A
THF	A	Amorfa		A
IPA	A	Amorfa		Amorfa
Acetona	A	A		A
EtOH	A	A		A
MeOH	A	A		A
2-MeTHF	A	D	NA	A
MeCN	A	A		A
Água	A	A		A
¹ Água	A	A		A
0,5% MC/2% de Tween 80	A	Oleosa		Oleosa
IPAc	A	Amorfa		A
0,5% MC em água	A	Amorfa		-
4% DMA em PBS	A	Amorfa		Amorfa

NA- Secagem não realizada porque a amostra secou durante a noite

Exemplo 5. Experiências de Cristalização

[00214] Experiências de cristalização em um único solvente de resfriamento rápido e lento foram feitas em tolueno, EtOAc, IPA, acetona, EtOH, 2-MeTHF, e IPA com 2% de água (Tabela 12). Um bloco reacional Chemglass de 48 posições foi usado para aquecer e agitar que foram feitas em frascos de 4 mL. Cada frasco foi carregado com 50-80 mg de material de partida (Padrão A) equipado com uma barra de agitação magnética. O solvente primário foi acrescentado e aquecido com agitação até ser dissolvido. Depois de completamente dissolvido, a amostra foi resfriada lentamente por resfriamento radioativo ou resfriada bruscamente com o uso de um banho de gelo seguido de equilíbrio com agitação por uma noite. Para cristalizações em solventes binários, um anti-solvente (heptano) foi apresentado em dois métodos (Tabela 13). No método um, o antissolvente foi adicionado em gotas à amostra até que fosse observada uma leve precipitação. O método dois usou uma adição reversa da solução de amostra a um anti-solvente aquecido em uma proporção de 2:1 antes de ser deixada esfriar. As amostras que produziram sólidos depois do equilíbrio durante a noite foram isoladas

por filtração e as amostras que não precipitaram foram evaporadas sob uma corrente suave de nitrogênio. Todas as amostras foram secadas por uma noite em um forno a vácuo em condições ambientes e analisadas por XRPD para verificar se houve mudança de forma. Todos os detalhes e resultados experimentais estão resumidos nas Tabelas 12-13.

[00215] Análise por XRPD de todos os sólidos isolados mostrou principalmente padrões cristalinos consistentes com o material de partida, Padrão A. No entanto, não foi observado que cristalizações em um único solvente feitas em 2-MeTHF com perfis de resfriamento rápido e lento produzissem sólidos mediante resfriamento e foram evaporadas até a secura em uma atmosfera de nitrogênio. Foi constatado que esses sólidos evaporados produzem padrões de XRPD consistentes com o Padrão D previamente observado (Figura 3). Cristalização de resfriamento rápido feita em EtOAc produziu sólidos cristalinos singulares por XRPD que foram comparados com todas as formas conhecidas e designados Padrão E (Figura 4). Cristalizações em solventes binários com perfis de resfriamento rápido e lento feitas em EtOH/heptano e acetona/heptano deram padrões de XRPD consistentes com o Padrão A.

Tabela 12: Resumo das experiências de cristalização em um único solvente de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (Material de partida, Padrão A usado)

Material de partida (Padrão A) (mg)	Solvente primário		Temperatura (C)	Taxa de resfriamento	Isolamento	XRPD [Padrão]
	Solvente	Vol (mL)				
49,7	Tolueno	2,75	60	Rápida	NA	-
52,3	EtOAc	1	60	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão E]
55,9	IPA	1	60	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]

50,9	Acetona	0,5	60	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]
82,0	EtOH	0,5	60	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]
51,1	2-MeTHF	1	60	Rápida	Evaporação	Cristalino [Padrão D]
48,9	IPA com 2% de água	0,5	60	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]
50,2	Tolueno	2,75	60	Lenta	NA	-
49,2	EtOAc	1	60	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
54,9	IPA	1	60	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
51,9	Acetona	0,5	60	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
82,7	EtOH	0,5	60	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
54,6	2-MeTHF	1	60	Lenta	Evaporação	Cristalino [Padrão D]
54	IPA com 2% de água	0,5	60	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]

Tabela 13: Resumo das experiências de cristalização em solventes binários de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida (Material de partida, Padrão A usado)

Material de partida (Padrão A) (mg)	Solvente primário		Temperatura (°C)	Antissolvente		Taxa de adição de antis solvente	Isolamento	XRPD [Padrão]
	Solvente	Vol (mL)		Solvente	Vol (mL)			
84,5	EtOH	0,5	60	Heptano	2,5	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
53,7	Acetona	0,5	60	Heptano	1,5	Lenta	Filtração	Cristalino [Padrão A]
82,2	EtOH	0,5	60	Heptano	1,0	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]

56,1	Acetona	0,5	60	Heptano	1,0	Rápida	Filtração	Cristalino [Padrão A]
------	---------	-----	----	---------	-----	--------	-----------	-----------------------------

Exemplo 6. Experiências de Escalonamento

[00216] Experiências de escalonamento foram feitas em uma escala de 300 mg por cristalizações de resfriamento rápido em um único solvente em 2-MeTHF, EtOAc, e suspensões THF e 0,5% de metil celulose/2 % de Tween 80 na tentativa de isolar os Padrões D, E, B e C, respectivamente, previamente observados para caracterização adicional. Os detalhes e resultados experimentais estão resumidos nas Tabelas 14-15.

[00217] Experiências de cristalização em um único solvente de resfriamento rápido foram feitas em 2-MeTHF e EtOAc (Tabela 14). Um bloco reacional Chemglass de 48 posições foi usado para aquecer e agitar que foram feitas em frascos de 4 mL. Cada frasco foi carregado com aproximadamente 300 mg de material de partida equipado com uma barra de agitação magnética. 6 mL de solvente primário foram acrescentados e aquecidos até 60°C com agitação até dissolverem. Depois de totalmente dissolvida, a amostra foi (resfriada bruscamente) transferida para um banho de gelo e semeada com uma ponta de espátula cheia de Padrão D ou E, seguido por uma noite de equilíbrio à temperatura ambiente com agitação. As amostras que forneceram sólidos depois da noite de equilíbrio foram isoladas por filtração e as amostras que não precipitaram foram evaporadas sob uma corrente suave de nitrogênio. Todas as amostras foram secadas por uma noite a vácuo em condições ambientes e análise por XRPD foi efetuada verificar se houve mudança de forma.

[00218] Experiências de suspensão foram feitas em THF e 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80 (Tabela 15). Um bloco reacional Chemglass de 48 posições foi usado para aquecer e agitar que foram feitas em frascos de 4 mL. Cada frasco foi carregado com

aproximadamente 300 mg de material de partida equipado com uma barra de agitação magnética. Até 2 mL de solvente de suspensão foram acrescentados em condições ambientes e deixado entrar em equilíbrio por 30 minutos antes da adição de uma ponta de espátula cheia de Padrão B ou C.

[00219] Análise por XRPD dos sólidos isolados a partir de cristalizações em um único solvente efetuadas em 2-MeTHF com perfis de resfriamento rápido e, forneceram um padrão de XRPD singular, designado Padrão F (Figura 4). Cristalização de resfriamento rápido em EtOAc produziu sólidos cristalinos consistentes com o Padrão E por XRPD (Figura 5). Foi constatado que as experiências de suspensão realizadas em THF e 0,5% de metil celulose/2 % de Tween 80 forneceram os Padrões B e C, respectivamente, depois de 24 horas de equilíbrio (Figura 6-7).

Tabela 14: Resumo das experiências de escalonamento de cristalização em um único solvente de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

Material de partida (Padrão A) (mg)	Solvente primário		Temperatura (°C)	Taxa de resfriamento	Semeadura mediante resfriamento [mg]	Isolamento	XRPD [Padrão]
	Solvente	Vol (mL)					
312,0	2-MeTHF	6,0	60	Rápida	[~10]	Evaporação	Cristalino [Padrão F]
300,7	EtOAc	6,0	60	Rápida	[~10]	Filtração	Cristalino [Padrão E]

Tabela 15: Resumo das experiências de escalonamento de suspensão de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

Material de partida (Padrão A) (mg)	Solvente primário		Temperatura da suspensão (°C)	Formação de suspensão	Semeadura mediante suspensão [mg]	XRPD [Padrão]
	Solvente	Vol (mL)				24 hr
305,7	THF	2	Ambiente	Sim	[~10]	Cristalino [Padrão B]
308,3	0,5% MC/2% Tween 80 em água	2	Ambiente	Sim	[~10]	Cristalino [Padrão C]

Exemplo 7. Suspensões Competitivas

[00220] Experiências de suspensões competitivas dos Padrões A, B, C, D, E e F foram iniciadas em IPA, IPA/2% de água e 0,5% de metil celulose em água em condições ambientes, conforme resumido na Tabela 16. Aproximadamente 100 mg do material de partida, Padrão A, foram acrescentados a um frasco de vidro equipado com uma barra de agitação magnética. Solvente foi adicionado ao frasco e deixado suspender com o Padrão A por 15 minutos antes de aproximadamente 10-20 mg de cada Padrão relativo (B, C, D, E e F) ser acrescentado a cada frasco. As amostras foram deixadas entrar em equilíbrio com agitação e depois de 24 horas ou do equilíbrio, análise por XRPD mostrou que os sólidos isolados da suspensão em 0,5% de metil celulose em água eram uma mistura dos Padrões A/C (Figura 8). Todos os outros sólidos isolados a partir de IPA e IPA/2% de água foram consistentes com o material de partida, Padrão A (Figura 9). Entretanto, depois de 7 dias de equilíbrio foi observada conversão total da suspensão em 0,5% de metil celulose em água em Padrão C (Figura 8), onde os sólidos isolados a partir da suspensão competitiva em IPA e IPA/2% de água foram consistentes com o Padrão A (Figura 9).

Tabela 16: Resumo das experiências de suspensões competitivas de

(R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida em 2 mL de solvente.

Solvente			Padrão (mg)			XRPD		
	Padrão A	Padrão B	Padrão C	Padrão D	Padrão E	Padrão F	24 horas	7 dias
IPA	101,9*	~ 10	~ 10	~ 10	~ 10	~ 10	A	A
IPA:água (98:2)	107,3*	~10	~10	~10	~10	~10	A	A
0,5% MC / água	103,9*	~10	~10	~10	~10	~10	A/C	C

*- Usado para saturar o solvente e fazer uma suspensão fina de Padrão A

Exemplo 8. Estudos de Umidade Elevada

[00221] Experiências de umidade aquosa elevada de 7 dias foram realizadas em todos os Padrões A, B, C, D, E e F em condições ambientais a > 95 %RH (Tabela 17). Aproximadamente 30 mg de cada padrão foram introduzidos em um frasco de vidro de 4 ml. O frasco de vidro de 4 ml destampado foi inserido em um frasco de cintilação de 20 ml semicheelo de água e foi tampado. Depois de 24 horas de equilíbrio, foi feita uma inspeção visual para verificar se havia mudanças no aspecto físico, entretanto, nenhuma mudança foi observada. Depois de 7 dias de equilíbrio a uma umidade elevada, a amostra não apresentou alterações físicas e foi analisada por XRPD para verificação da forma. Os Padrões A, C e E não apresentaram mudança de forma depois de 7 dias de equilíbrio; no entanto, o Padrão B foi convertido em uma mistura de Padrões A/B. Foi constatado que o Padrão D foi convertido em uma mistura de Padrões D/B e o Padrão F foi convertido no Padrão E a > 95 %RH. Todos os detalhes e resultados experimentais estão resumidos na Tabela 17.

Tabela 17: Resumo das experiências de umidade aquosa elevada de 7 dias de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida

[mg]	Condições de armazenamento	Padrão inicial	Observações visuais		XRPD [Padrão]
			1 dia	7 dias	7 dias
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	A	Sólidos amarelos	Sólidos Amarelos	Cristalino [Padrão A]
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	B	Sólidos amarelos	Sólidos amarelos	Cristalino [Mistura de Padrões A/B]
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	C	Sólidos amarelos	Sólidos amarelos	Cristalino [Padrão C]
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	D	Sólidos amarelos	Sólidos amarelos	Cristalino [Mistura de Padrões D/B]
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	E	Sólidos amarelos	Sólidos amarelos	Cristalino [Padrão E]
~ 30	> 95 %RH à temperatura ambiente	F	Sólidos amarelos	Sólidos amarelos	Cristalino [Padrão E]

Exemplo 9. Experiências de Trituração

[00222] Experiências de trituração do material de partida foram realizadas por trituração a seco e trituração em gotas de solventes em IPA e água utilizando um pilão (Tabela 18). Depois de leve trituração do padrão A, não foi observada qualquer mudança na forma cristalina por análise por XRPD.

Tabela 18: Resumo das experiências de trituração de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida

Peso da amostra (mg)	Solvente	Trituração	Condições	XRPD
30-50	-	sim	RT	Padrão A
30-50	IPA (2 gotas)	sim	RT	Padrão A
30-50	H2O (2 gotas)	sim	RT	Padrão A

Exemplo 10. Solubilidade Aquosa

[00223] A solubilidade aquosa dos Padrões A, B, C, E e F foi efetuada usando-se um sistema de HPLC Agilent. Aproximadamente 10-20 mg de cada forma foram carregados em um frasco de vidro de 2 mL com uma barra de agitação magnética e acrescidos de 2 mL de água. As amostras foram deixadas agitar por uma noite em condições ambientes. Depois de 24 horas de equilíbrio, as amostras foram centrifugadas e decantadas em frascos de HPLC. Uma curva de calibração foi gerada com base no Padrão A em MeOH a 0,05, 0,1, 0,5 e 1,0 mg/mL. Subsequente à injeção da curva padrão, as amostras foram analisadas no estado em que se encontravam. Todos os detalhes e resultados experimentais estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19: Resumo das experiências de solubilidade aquosa de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida

(mg)	Água (mL)	Padrão	Forma designada	% AUC	Solubilidade (mg/mL)
15,0	2	F	solvato em 2-MeTHF Forma VI	6813	1,36
12,1	2	E	Anidrato Forma II	6602	1,32
12,3	2	B	Solvato em THF Forma IV	6514	1,30
13,5	2	C	Hidrato Forma III	6646	1,32
21,5	2	A	Anidrato Forma I	8729	1,74

Exemplo 11. Caracterização das Formas

[00224] A caracterização de formas sólidas das formas polimórficas de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida foi concluída por XRPD, DSC, TGA, ¹H RMN, Karl Fischer, microscopia óptica, e sorção de umidade. Os resultados estão resumidos na Tabela 1.

Padrão A (Anidrato, Forma I)

[00225] Utilizando o material de partida mencionado no Exemplo 2, foi constatado por análise por XRPD que o material de partida amarelo

produziu um padrão cristalino, designado Padrão A (Figura 10). A cristalinidade observada por XRPD foi confirmada pela exibição de birregringência observada por microscopia óptica. Foi determinado que a morfologia dos cristais tinha formato irregular com uma certa agregação, como mostrado na Figura 11.

[00226] Análise térmica por DSC mostrou um único evento endotérmico no pico de 152,9°C, seguido por degradação depois de 200°C (Figura 12).

[00227] Análise por TGA não mostrou perda de peso entre 45-160°C, no entanto, perda de peso devido à decomposição foi observada a partir de 160-300°C (Figura 13). O teor de umidade mínima foi confirmado por análise de Karl Fischer que mostrou que os materiais continham aproximadamente 0,12% em peso de água.

[00228] Análise adicional por ^1H RMN mostrou que o material de partida era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e continha 0,28% em peso residual de IPA. Vide Figura 40.

[00229] Análise de sorção de umidade do material de partida foi realizada equilibrando-se a amostra a 25°C e 50% RH para simular condições laboratoriais ambientes. A umidade diminuiu então para 0% RH, aumentou de 0 para 95% RH, diminuiu de 95 para 0% RH, aumentou de 0 para 95 %RH e então diminuiu de 95 para 50% RH. Cada ponto representa o peso assintótico estimado para cada umidade ou peso. Foi constatado que o material de partida era não-igroscópico, adsorvendo 0,1% de água a 90 %RH. Não foi observada histerese mediante dessorção (Figura 14). Análise por XRPD da amostra subsequente à análise de sorção de umidade mostrou-se consistente com o material de partida, Padrão A.

Padrão E (Anidrato, Forma II)

[00230] O Padrão E (Anidrato, Forma II) foi observado durante

cristalizações em um único solvente (Exemplos 5 e 6) usando um perfil de resfriamento rápido na escala de 50 mg e novamente no escalonamento de 300 mg. Análise por XRPD dos sólidos forneceu um padrão cristalino único, designado Padrão E (Figura 15). A cristalinidade observada por XRPD foi confirmada pela exibição de birrefringência observada por microscopia óptica. Foi determinado que a morfologia dos cristais tinha formato irregular com uma certa agregação, como mostrado na Figura 16.

[00231] Análise térmica do lote na escala de 50 mg por DSC mostrou dois eventos endotérmicos nos picos de 133,9°C e 151,3°C, seguido por degradação depois de 200°C (Figura 17).

[00232] Análise por TGA do lote na escala de 50 mg, mostrou uma perda de peso de 0,4% entre 120-140°C, provavelmente atribuída à perda de EtOAc, seguida por decomposição (Figura 18). O teor de umidade mínimo foi confirmado por análise de Karl Fischer, que mostrou que os materiais continham aproximadamente 0,1% em peso de água.

[00233] Análise adicional do Padrão E (do lote na escala de 300 mg) por ¹H RMN mostrou que o material era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e continha 0,4% em peso de EtOAc residual. Vide Figura 44.

[00234] Análise de sorção de umidade do Padrão E (do lote na escala de 300 mg) foi realizada equilibrando-se a amostra a 25°C e 50% RH para simular condições laboratoriais ambientes. A umidade foi então diminuída para 0% RH, aumentada de 0 para 95% RH, reduzida de 95 para 0% RH, aumentada de 0 para 95 %RH e então diminuída de 95 para 50% RH. Cada ponto representa o peso assintótico estimado para cada umidade ou peso. Foi constatado que o Padrão E era não higroscópico, adsorvendo 0,2% de água a 95 %RH. Não foi observada histerese mediante dessorção (Figura 19). Análise por XRPD da

amostra subsequente à análise de sorção de umidade mostrou-se consistente com o Padrão E.

Padrão C (Hidrato, Forma III)

[00235] O Padrão C (Hidrato, Forma III) foi observado durante suspensão de curto prazo em 0,5% de metil celulose/2% de Tween 80 na escala de 50 mg e novamente no escalonamento de 300 mg (Exemplos 3 e 6, respectivamente). Análise por XRPD dos sólidos forneceu um padrão cristalino único, designado Padrão C (Figura 20). A cristalinidade observada por XRPD foi confirmada pela exibição de birrefringência observada por microscopia óptica. Foi determinado que a morfologia dos cristais tinha formato irregular com uma certa agregação, como mostrado na Figura 21.

[00236] Análise térmica do lote de 50 mg por DSC mostrou dois eventos endotérmicos nos picos de 72°C e 150,7°C, seguido por degradação depois de 200°C (Figura 22).

[00237] Análise por TGA do lote de 50 mg mostrou uma perda de peso de 2,5% entre 20-60°C, seguida por uma perda de peso de 2,3% a partir de 60-125°C, provavelmente atribuída à desidratação, seguida por decomposição (Figura 23). O teor de umidade foi confirmado por análise de Karl Fischer que mostrou que os materiais continham aproximadamente 4,3% em peso de água, levemente menor que um mono-hidrato.

[00238] Análise adicional do Padrão C (lote de 300 mg) por ¹H RMN mostrou que o material era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. Vide Figura 42.

[00239] Análise de sorção de umidade do Padrão C (300 mg lot) foi realizada equilibrando-se a amostra a 25°C e 50% RH para simular condições laboratoriais ambientes. A umidade foi então diminuída para 0% RH, aumentada de 0 para 95% RH, reduzida de 95 para 0% RH,

aumentada de 0 para 95 %RH e então diminuída de 95 para 50% RH. Cada ponto representa o peso assintótico estimado para cada umidade ou peso. Foi constatado que o Padrão C era levemente higroscópico, adsorvendo 2% de água a 95 %RH. Isto aumentou a água total para cerca de 6% que é o teor de água de mono-hidrato. Entretanto, com a redução da umidade relativa, o sólido perde sua água. Por conseguinte, este poderia ser um canal hidratado. Não foi observada histerese mediante dessorção (Figura 24). Análise por XRPD da amostra subsequente à análise de sorção de umidade mostrou-se consistente com o Padrão C.

Padrão B (THF Solvato, Forma IV)

[00240] O Padrão B (THF Solvato, Forma IV) foi observado durante suspensão de curto prazo em THF na escala de 50 mg e novamente no escalonamento de 300 mg (Exemplos 3 e 6, respectivamente). Análise por XRPD dos sólidos forneceu um padrão cristalino único, designado Padrão B (Figura 25). A cristalinidade observada por XRPD foi confirmada pela exibição de birrefringência observada por microscopia óptica. Foi determinado que a morfologia dos cristais tinha formato de agulha com uma certa agregação, como mostrado na Figura 26.

Análise térmica do lote de 50 mg por DSC mostrou três eventos endotérmicos nos picos de 70,5, 89,1°C e 149,7°C, seguido por degradação depois de 200°C (Figura 27).

[00241] Análise por TGA do lote de 300 mg mostrou uma perda de peso de 4,7% entre 25-115 °C, provavelmente atribuída à perda de THF, seguida por decomposição (Figura 28). O teor de umidade foi confirmado por análise de Karl Fischer que mostrou que os materiais continham aproximadamente 0,3% em peso de água.

[00242] Análise adicional do Padrão B (lote de 300 mg) por ¹H RMN mostrou que o material era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e

contain 6,9% em peso residual THF. Vide Figura 41.

[00243] Análise de sorção de umidade do Padrão B (lote de 300 mg) foi realizada equilibrando-se a amostra a 25°C e 50% RH para simular condições laboratoriais ambientes. A umidade diminuiu então para 0% RH, aumentou de 0 para 95% RH, reduziu 95 para 0% RH, aumentou de 0 para 95% RH e então diminuiu de 95 para 50% RH. Cada ponto representa o peso assintótico estimado para cada umidade ou peso. Foi constatado que o Padrão B era não higroscópico, mostrando perda de peso provavelmente devido à liberação de THF residual (Figura 29). A grande perda de peso no início deve-se à perda de solvente. Análise por XRPD da amostra subsequente à análise de sorção de umidade mostrou-se consistente com o Padrão A.

Padrão D (solvato em 2-MeTHF, Forma V)

[00244] O Padrão D (solvato em 2-MeTHF, Forma V) foi observado durante cristalizações evaporativas em 2-MeTHF (Exemplos 4 e 5). Análise por XRPD dos sólidos forneceu um padrão cristalino único, designado Padrão D (Figura 30).

[00245] Análise térmica do Padrão D do Exemplo 5 (resfriamento lento), por DSC mostrou quatro eventos endotérmicos nos picos de 67-2, 92,2, 132,6 e 150,6°C, seguido por degradação depois de 220°C (Figura 31).

[00246] Análise por TGA do lote de resfriamento lento do Exemplo 5 mostrou uma perda de peso de 2,7% entre 40-60°C seguida por uma perda de peso de 5,3% a partir de 60-115 °C, provavelmente atribuída à perda de 2-MeTHF, seguida por decomposição (Figura 32).

[00247] Análise adicional do Padrão D (lote de resfriamento lento do Exemplo 5) by ¹H RMN mostrou que o material era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e continha 6,1% em peso de 2-MeTHF residual. Vide Figura 43.

Padrão F (solvato em 2-MeTHF, Forma VI)

[00248] O Padrão F (solvato em 2-MeTHF, Forma VI) foi observado durante experiências de escalonamento de cristalização em um único solvente 2-MeTHF na escala de 300 mg (Exemplo 6). Análise por XRPD dos sólidos forneceu um padrão cristalino único, designado Padrão F (Figura 33). A cristalinidade observada por XRPD foi confirmada pela exibição de birrefringência observada por microscopia óptica. Foi determinado que a morfologia dos cristais tinha formato de placas com alguma agregação, como mostrado na Figura 34.

[00249] Análise térmica do Padrão F (do Exemplo 6) por DSC mostrou três eventos endotérmicos nos picos de 93,2, 135,2°C e 151,0°C, seguido por degradação depois de 220°C (Figura 35).

[00250] Análise por TGA do Padrão F (do Exemplo 6), mostrou uma perda de peso de 1,1% entre 30-110°C, seguida por uma perda de peso de 0,2% a partir de 110-160°C, provavelmente atribuída à perda de 2-MeTHF, seguida por decomposição (Figura 36). O teor de umidade foi confirmado por análise de Karl Fischer que mostrou que os materiais continham aproximadamente 0,1% em peso de água.

[00251] Análise adicional do Padrão F (do Exemplo 6) por ¹H RMN mostrou que o material era consistente com a estrutura de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida e continha 3,9% em peso residual 2-MeTHF. Vide Figura 45.

[00252] Análise de sorção de umidade do Padrão F (do Exemplo 6) foi realizada equilibrando-se a amostra a 25°C e 50% RH para simular condições laboratoriais ambientes. A umidade foi então diminuída para 0% RH, aumentada de 0 para 95% RH, reduzida de 95 para 0% RH, aumentada de 0 para 95 %RH e então diminuída de 95 para 50% RH. Cada ponto representa o peso assintótico estimado para cada umidade ou peso. O Padrão F mostrou-se não higroscópico, mostrando perda de peso possivelmente devido à liberação de 2-MeTHF residual (Figura

37). A grande perda de peso no início deve-se à perda de solvente. Análise por XRPD da amostra subsequente à análise de sorção de umidade mostrou-se consistente com o Padrão E (Figura 15).

Exemplo 12. Rastreamento de compostos da invenção em fibroblastos dérmicos humanos a partir de pacientes com ataxia de Friedreich

[00253] Foi feito um rastreamento inicial para identificar compostos eficazes para a melhora de distúrbios de redox. Amostras de teste foram testadas quanto a sua capacidade de resgatar de fibroblastos FRDA estressados pela adição de L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), como descrito em Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17:1972-4 (2003), e Pedido de Patente Internacional WO 2004/003565. Fibroblastos dérmicos humanos de pacientes com ataxia de Friedreich mostraram-se hipersensíveis à inibição da síntese de novo de glutationa (GSH) com L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), um inibidor específico de GSH sintetase (Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002)).

[00254] MEM (um meio enriquecido em aminoácidos e vitaminas, catálogo n° 1-31F24-I) e meio 199 (M199, catálogo n° 1-21F22-I) com sais balanceados de Earle, sem vermelho de fenol, foram adquiridos na Bioconcept. Soro de bezerro fetal foi adquirido no PAA Laboratories. Fator de crescimento de fibroblastos básico e fator de crescimento epidérmico foram adquiridos no PeproTech. A mistura de penicilina-estreptomicina-glutamina, L-butionina (S,R)-sulfoximina, e insulina de pâncreas bovino foram adquiridas na Sigma. Calceína AM foi adquirida na Anaspec. O meio de cultura de células foi feito combinando-se 125 ml de M199 EBS, 50 ml de soro de bezerro fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 micrograma/ml de estreptomicina, 2 mM de glutamina, 10 micrograma/ml de insulina, 10 ng/ml de EGF, e 10 ng/ml de bFGF; MEM EBS foi acrescentado para levar o volume até 500 ml. Durante o curso

das experiências, esta solução foi armazenada a +4°C. As células foram adquiridas no Coriell Cell Repositories (Camden, NJ; repositório número GM04078) e cultivadas em placas de cultura de tecido de 10 cm. A cada três dias, elas eram separadas em uma proporção de 1:3.

[00255] As amostras de teste foram apresentadas em frascos de vidro de 1,5 ml. Os compostos foram diluídos com DMSO, etanol ou PBS para resultar em uma solução de estoque 5 mM. Depois de dissolvidos, eles foram armazenados a -20°C.

[00256] As amostras de teste foram rastreadas de acordo com o seguinte protocolo:

[00257] Uma cultura com fibroblastos FRDA foi iniciada a partir de um frasco de 1 ml com aproximadamente 500.000 células armazenadas em nitrogênio líquido. As células foram propagadas em pratos de cultura de células de 10 cm sendo separadas a cada três dias em uma relação de 1:3 até que nove placas estivessem disponíveis. Uma vez confluentes, os fibroblastos foram recolhidos. Para 54 placas de microtitulação (MTP de 96 poços) um total de 14,3 milhões de células (passagem oito) foram ressuspensas em 480 ml de meio, correspondendo a 100 microlitros de meio com 3.000 células/poço. As células remanescentes foram distribuídas em placas de cultura de células de 10 cm (500.000 células/placa) para propagação. As placas foram incubadas por uma noite a 37°C em uma atmosfera com 95% de umidade e 5% de CO₂ para permitir a fixação das células à placa de cultura.

[00258] DMSO a 10% (242,5 microlitros) foram adicionados a um poço da placa de microtitulação. Os compostos de teste foram descongelados, e 7,5 microlitros de uma solução de estoque 5 mM foram dissolvidos no poço contendo 242,5 microlitros de DMSO a 10%, resultando em uma solução mestra 150 micromolar. Diluições seriadas foram feitas a partir da solução mestra. O período entre as etapas de

diluição individuais foi mantido o mais curto possível (geralmente menos de 30 segundos). Pelo menos 4 horas depois da fixação em MTP, as células foram então tratadas com as várias diluições dos compostos.

[00259] As placas foram mantidas por uma noite na incubadora de cultura de células. No dia seguinte, uma solução contendo BSO foi adicionada aos poços, de maneira similar àquela descrita em Jauslin et al., Hum. Mol. Genet. 11(24):3055 (2002), Jauslin et al., FASEB J. 17:1972-4 (2003), e Pedido de Patente Internacional WO 2004/003565. Quarenta e oito horas depois, três placas foram examinadas em um microscópio de contraste de fases para verificar se as células no controle negativo (poços E1-H1) estavam nitidamente mortas. O meio proveniente de todas as placas foi descartado, e o líquido remanescente foi removido batendo-se suavemente na placa invertida sobre um papel-toalha. As placas foram lavadas duas vezes com 100 uL de PBS contendo cálcio e magnésio.

[00260] 100 microlitros de PBS +Ca +Mg contendo calceína AM 1,2 micromolar foram então acrescentados a cada poço. As placas foram incubadas por 30 minutos a 37C. Depois desse tempo, a fluorescência (comprimentos de onda de excitação/emissão de 485 nm e 525 nm, respectivamente) foi lida em uma leitora de fluorescência Gemini fluorescence. Os dados foram importados para Microsoft Excel (EXCEL é uma marca registrada da Microsoft Corporation para uma planilha eletrônica) e ExcelFit foi usado para calcular a concentração EC50 para cada composto.

[00261] Os compostos foram testados três vezes, i.e., a experiência foi feita três vezes, o número de passagens das células aumentando de um com cada repetição.

[00262] Os solventes (DMSO, etanol, PBS) não tiveram qualquer efeito prejudicial na viabilidade das células não tratadas com BSO nem tiveram uma influência vantajosa nos fibroblastos tratados com BSO

mesmo na concentração mais alta testada (1%). Nenhum dos compostos mostrou autofluorescência. A viabilidade dos fibroblastos não tratados com BSO foi fixada em 100%, e a viabilidade das células tratadas com BSO e com compostos foi calculada em relação a esse valor.

[00263] A tabela a seguir resume a EC50 para (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

Distúrbio	EC50
ataxia de Friedrich	+++

+++ indica menos de 100 nM

Exemplo 13. Rastreamento de (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida em fibroblastos de pacientes com vários distúrbios associados ao estresse oxidativo

[00264] (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida foi testada usando-se um rastreamento similar àquele descrito no Exemplo 12, e substituindo-se as células FRDA por células de pacientes com outros distúrbios associados ao estresse oxidativo.

[00265] A tabela a seguir resume a EC50 para (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida para vários distúrbios.

Distúrbio	Linhagem Celular Testada	EC50
síndrome de Leigh	célula Coriell Repositories (Camden, NJ; repositório número GMOI503A)	+++
neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON)	célula Coriell Repositories (Camden, NJ; repositório número GM03858)	+++
mal de Parkinson	célula Coriell Repositories (Camden, NJ; repositório número AG20439)	++
doença de Huntington	célula Coriell Repositories (Camden, NJ; repositório número GM 04281)	+++
transtorno de Rett	célula Coriell Repositories (Camden, NJ;	+++

	repositório número GM-17567)	
deficiência de CoQ10	de pacientes com uma mutação CoQ2	+++
esclerose lateral amiotrófica (ALS)	célula Coriell Repositories (Camden, NJ; repositório número ND29523)	+++

+++ indica menos de 100 nM; ++ indica 100-500 nM

Exemplo 14. Rastreamento de (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida para proteção contra ototoxicidade induzida por cisplatina

[00266] As células HEI-OC1 auditivas condicionalmente imortalizadas provenientes de culturas de longo prazo de cócleas Immortomouse™ de camundongos transgênicos descritas em Kalinec, G. et al., *Audiol. Nerootol.* 2003; 8, 177-189/. foram mantidas em meio de Eagle modificado da Dulbecco (DMEM) com alto teor de glicose contendo 10% de FBS em condições permissivas, 33°C, 10%CO2. As células foram pré-tratadas por uma noite com (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, e a apoptose foi detectada pela atividade de caspase3/7 depois de 24 horas de incubação com cisplatina 50 uM células incubadas apenas em diluente foram os controles.

[00267] A tabela a seguir resume a EC25 para (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida.

Distúrbio	EC25
Ototoxicidade induzida por cisplatina de células auditivas	+++

+++ indica menos de 100 micromolar

Exemplo 15. Rastreamento de composições polimórficas e amorfas da invenção em fibroblastos de pacientes

[00268] As composições polimórficas e amorfas da invenção foram testadas usando-se rastreamentos similares àqueles descritos nos Exemplos 12-14, substituindo-se a forma polimórfica ou amorfa por (*R*)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida. As composições polimórficas e amorfas da invenção

também foram testadas usando-se rastreamentos similares àqueles descritos nos Exemplos 12-14, e, onde apropriado, substituição das células FRDA ou outras linhagens celulares por células obtidas de pacientes com um transtorno associado ao estresse oxidativo descrito neste relatório (por exemplo, MERRF, MELAS, KSS, mal de Alzheimer, um transtorno de desenvolvimento pervasivo (tal como autismo), etc). As composições foram testadas quanto a sua capacidade de resgatar fibroblastos dérmicos humanos desses pacientes com estresse oxidativo ou quanto a sua capacidade de proteger células contra toxicidade induzida por cisplatina.

Exemplo 16. Administração das composições da invenção

[00269] Uma composição da invenção foi apresentada em uma cápsula contendo 300 mg de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida em um carreador farmaceuticamente aceitável. Foi tomada uma cápsula por via oral, uma vez ao dia.

[00270] As descrições de todas as publicações, patentes, e pedidos de patente e pedidos de patente publicados mencionados neste relatório por uma citação identificadora estão aqui incorporadas em sua íntegra a título de referência.

[00271] Embora a invenção acima tenha sido descrita com alguns detalhes a título ilustrativo e exemplificativo para fins de clareza de compressão, fica evidente para os versados na técnica que algumas pequenas alterações e modificações serão praticadas. Por conseguinte, a descrição e os exemplos não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Polimorfo de um anidrato ou um hidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, caracterizado pelo fato de que o polimorfo é selecionado do grupo que consiste na Forma I, Forma III ou Forma II; em que o padrão de difração de raio X para o polimorfo de Forma I compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, em que as posições angulares podem variar em $\pm 0,2$: 12,06, 15,33, 17,03 e 17,26; em que o padrão de difração de raio X para o polimorfo de Forma III compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, em que as posições angulares podem variar em $\pm 0,2$: 9,02, 14,02, 15,23 e 21,10; em que o padrão de difração de raio X para o polimorfo de Forma II compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, em que as posições angulares podem variar em $\pm 0,2$: 9,63, 10,85, 11,33 e 19,33, e em que o padrão de XRPD é gerado a 25º C.

2. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da Forma I.

3. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da Forma I, onde um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos típicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 12,06, 15,33, 17,03, 17,26, e 18,72; e onde o padrão de difração de raios X do pó é gerado a 25º C.

4. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da Forma I, onde o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado na Figura 10.

5. Polimorfo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que as posições angulares podem variar em $\pm 0,1$ ou podem variar em $\pm 0,05$.

6. Composição caracterizada pelo fato de que compreende o polimorfo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, pelo menos 95% em mol da composição sendo a Forma polimórfica I, exclusivo de quaisquer solventes, veículos ou excipientes.

7. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo ato de que o polimorfo é de Forma III.

8. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de Forma III, onde um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,16, 14,02, 15,23, 21,10 e 22,96; e onde o padrão de difração de raios X do pó é gerado a 25° C.

9. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da Forma III, onde o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) ou b) da Figura 20.

10. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo ato de que o polimorfo é de Forma II.

11. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de Forma II, onde um padrão de difração de raios-X por pó para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, onde as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 9,63, 10,85, 11,33, 13,47 e 19,33; e onde o padrão de difração de raios X do pó é gerado a 25° C.

12. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polimorfo é de Forma II, em que o padrão de difração de raio-X para o polimorfo compreende picos característicos pelo menos nas seguintes posições angulares, em que as posições angulares podem variar por $\pm 0,2$: 5,76, 8,04, 9,63, 10,85, 11,33, 11,97, 13,47, 14,75, 17,37, 17,71 e 19,33; e em que o padrão de difração de raio X é

gerado a 25º C.

13. Polimorfo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é da Forma II, onde o polimorfo tem um padrão de difração de raios-X por pó substancialmente como aquele mostrado em a) da Figura 15.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o polimorfo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7 a 13, ou a composição como definida na reivindicação 6, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que tem uma pureza por HPLC de mais do que 95% para o anidrato ou hidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, exclusivo de quaisquer solventes, veículos ou excipientes.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que tem uma pureza por HPLC de mais do que 99% para o anidrato ou hidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclo-hexa-1,4-dienil)butanamida, exclusivo de quaisquer solventes, veículos ou excipientes.

17. Uso de uma quantidade eficaz do polimorfo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7 a 13, caracterizado pelo fato de que o polimorfo é para o preparo de uma composição para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo, em que a referida composição é como definida em qualquer uma das reivindicações 6 e 14 a 16;

em que é para tratar ou suprimir um transtorno associado ao estresse oxidativo selecionado do grupo que consiste em: um distúrbio mitocondrial; uma doença mitocondrial hereditária; doença de Alpers; síndrome de Barth; um defeito de beta-oxidação; deficiência de carnitina-acil-carnitina; deficiência de carnitina; uma síndrome de

deficiência de creatina; deficiência de coenzima Q10; deficiência de Complexo I; deficiência de Complexo II; deficiência de Complexo III; deficiência de Complexo IV; deficiência de Complexo V; deficiência de COX; oftalmoplegia externa progressiva crônica (CPEO); deficiência de CPT I; deficiência de CPT II; ataxia de Friedreich (FA); acidúria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre (KSS); acidose láctica; deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCAD); LCHAD; síndrome de Leigh; síndrome semelhante à de Leigh; neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON); cardiomiopatia infantil letal (LIC); doença de Luft; deficiência de acil-CoA desidrogenase múltipla (MAD); deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD); miopatia mitocondrial, encefalopatia, lactacidose, derrame (MELAS); epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF); síndrome de ataxia recessiva mitocondrial (MIRAS); citopatia mitocondrial, depleção de DNA mitocondrial; encefalopatia mitocondrial; miopatia mitocondrial; distúrbio mioneurogastrointestinal e encefalopatia (MNGIE); neuropatia, ataxia, e retinite pigmentosa (NARP); síndrome de Pearson; deficiência de piruvato carboxilase; deficiência de piruvato desidrogenase; um distúrbio da cadeia respiratória; deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia curta (SCAD); SCHAD; deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD); uma miopatia; cardiomiopatia; encefalomioses; uma doença neurodegenerativa; mal de Parkinson; mal de Alzheimer; esclerose lateral amiotrófica (ALS); uma doença do neurônio motor; uma doença neurológica; epilepsia; uma doença associada à idade; degeneração macular; diabetes; síndrome metabólica; câncer; câncer cerebral; uma doença genética; doença de Huntington; um distúrbio de humor; esquizofrenia; transtorno bipolar; um distúrbio de desenvolvimento perversivo; transtorno autístico; síndrome de Asperger; transtorno disintegrativo da infância (CDD); transtorno de Rett; PDD sem outra especificação (PDD-NOS); um

acidente cerebrovascular; derrame; um enfraquecimento da visão; neuropatia óptica; atrofia óptica juvenil hereditária dominante; neuropatia óptica causada por um agente tóxico; glaucoma; distrofia macular de Stargardt; retinopatia diabética; maculopatia diabética; retinopatia de prematuridade; lesão da retina relacionada à reperfusão isquêmica; envenenamento por oxigênio; uma hemoglobinopatia; talassemia; anemia de células falciformes; convulsões; isquemia; acidose tubular renal; transtorno de deficiência atenção/hiperatividade (ADHD); um distúrbio neurodegenerativo resultando em enfraquecimento da audição ou do equilíbrio; atrofia óptica dominante (DOA); diabetes e surdez herdados da mãe (MIDD); fadiga crônica; dano renal induzido por contraste; nefropatia induzida por contraste; abetalipoproteinemia; retinite pigmentosa; doença de Wolfram; síndrome de Tourette; defeito de cobalamina c; acidúria metilmalônica; glioblastoma; síndrome de Down; necrose tubular aguda; uma atrofia muscular; uma leucodistrofia; paralisia supranuclear progressiva; atrofia muscular espinhal; perda de audição; perda de audição induzida por ruído; traumatismo craniano; doença de Huntington juvenil; esclerose múltipla; NGLY1; atrofia de múltiplos sistemas; adrenoleucodistrofia; e adrenomieloneuropatia.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o transtorno associado ao estresse oxidativo é selecionado do grupo que consiste em doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ALS), e esclerose múltipla.

19. Polimorfo de Forma I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o termograma de calorimetria diferencial de varredura (DSC) tem um pico endotérmico único.

20. Polimorfo de Forma I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o termograma de calorimetria diferencial de varredura (DSC) tem um pico endotérmico único a 152,9º C.

21. Polimorfo de Forma I, caracterizado pelo fato de ser um polimorfo de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, em que a análise TGA não mostra perda de peso entre 45 e 160° C.

22. Polimorfo de Forma I, caracterizado pelo fato de ser um polimorfo de um anidrato de (R)-2-hidróxi-2-metil-4-(2,4,5-trimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienil)butanamida, em que o polimorfo tem um único evento endotérmico e um ponto de fusão maior do que 151,3° C.

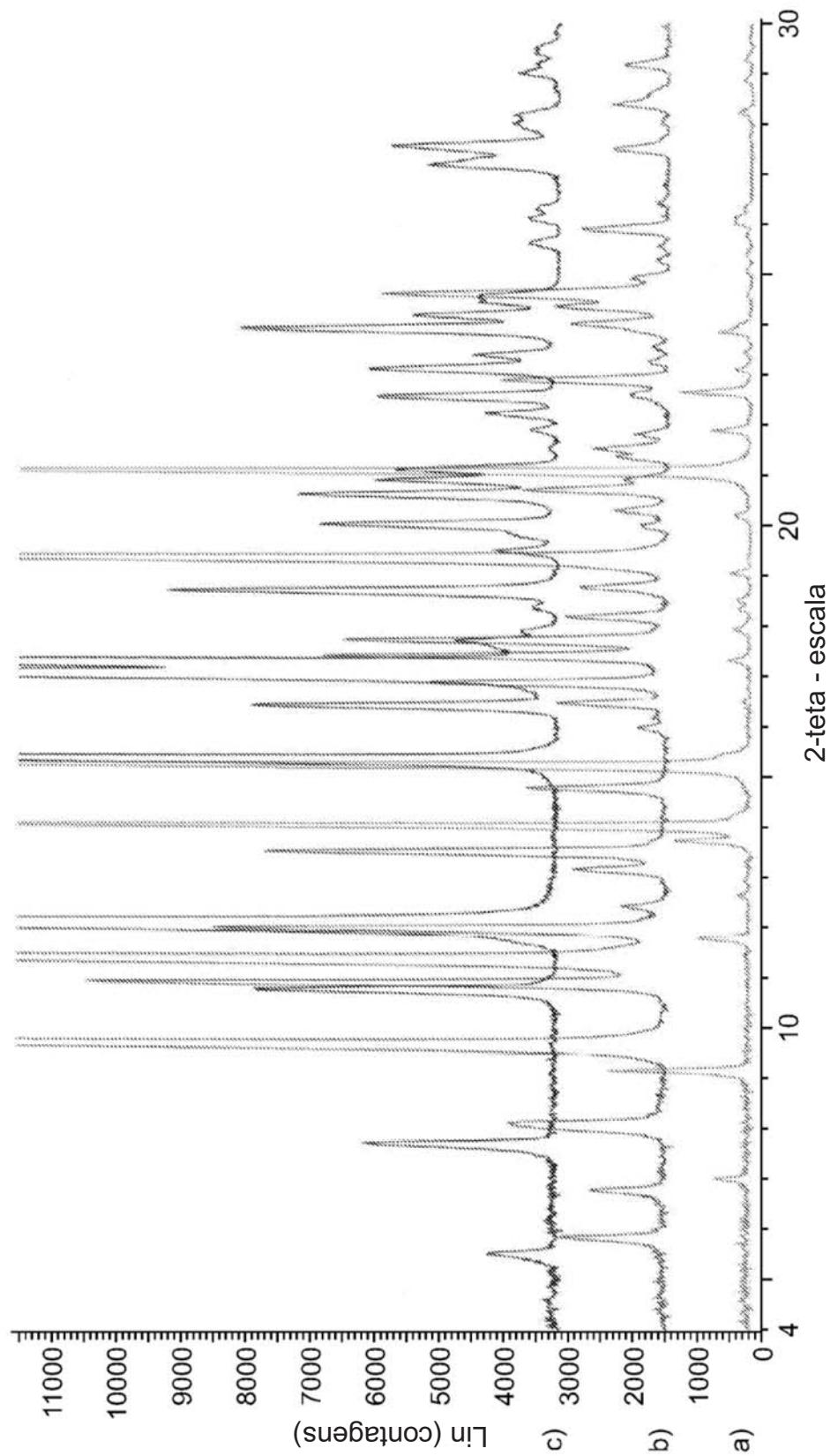


FIG. 1

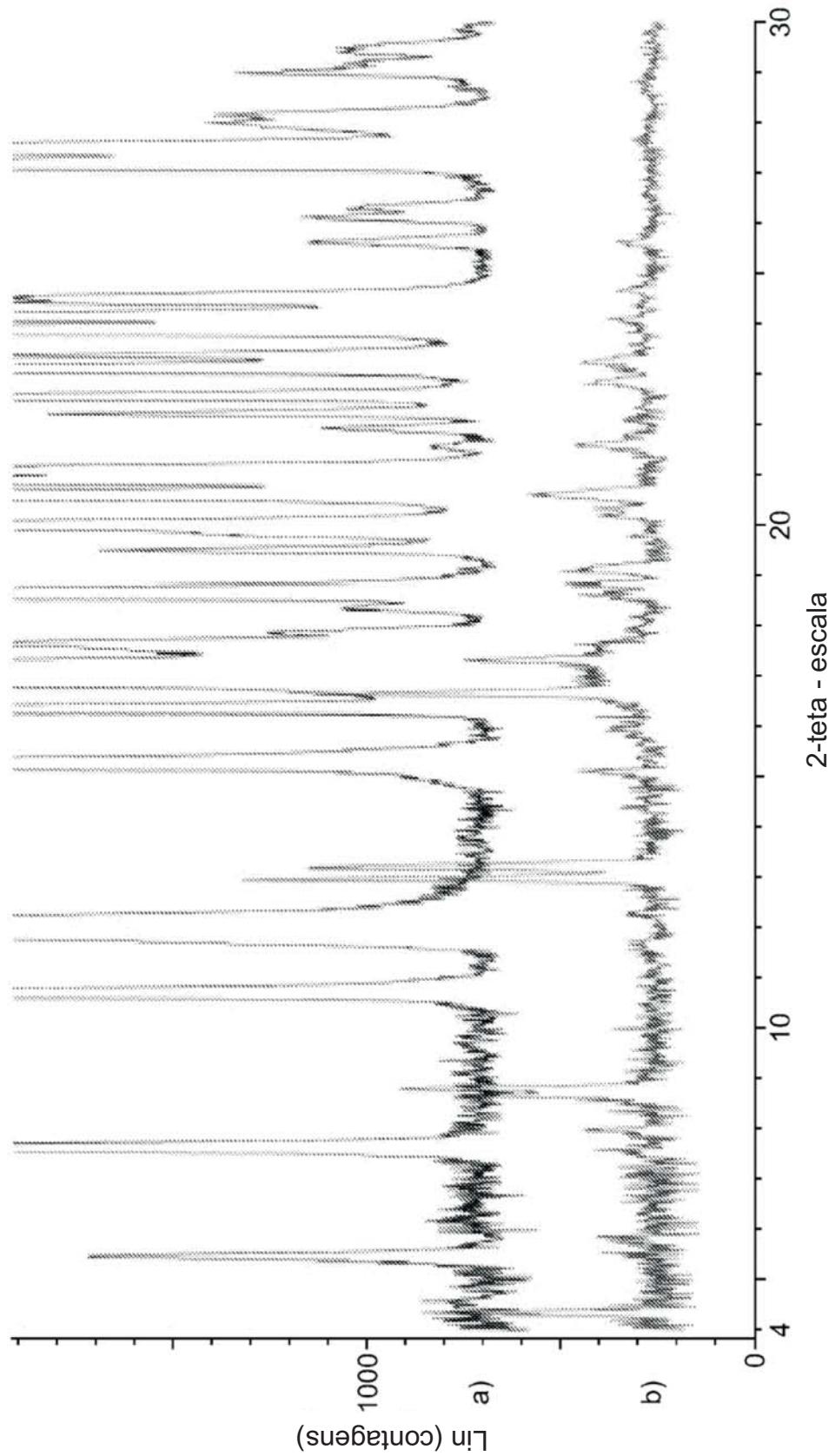


FIG. 2

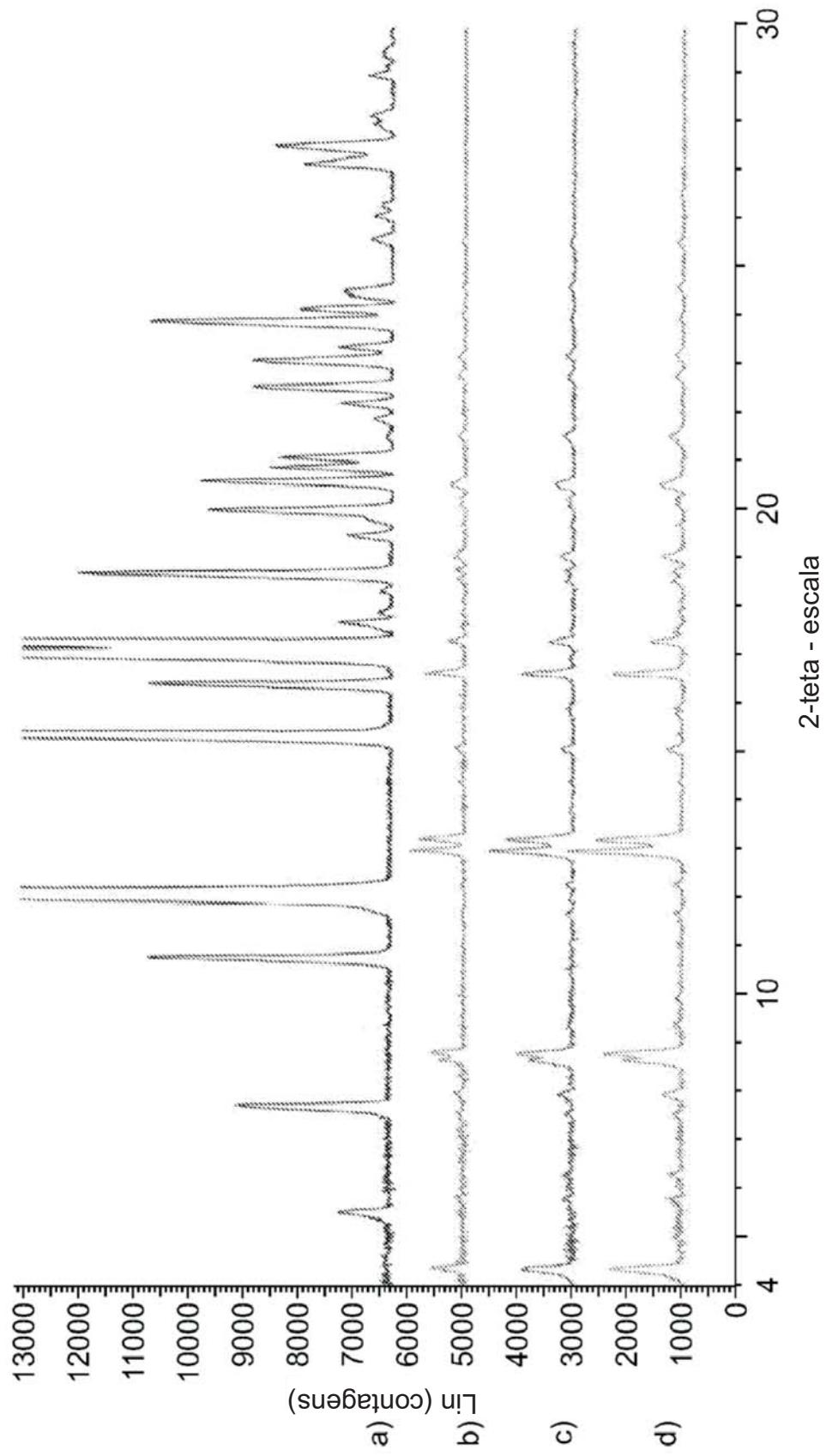


FIG. 3

2-teta - escala

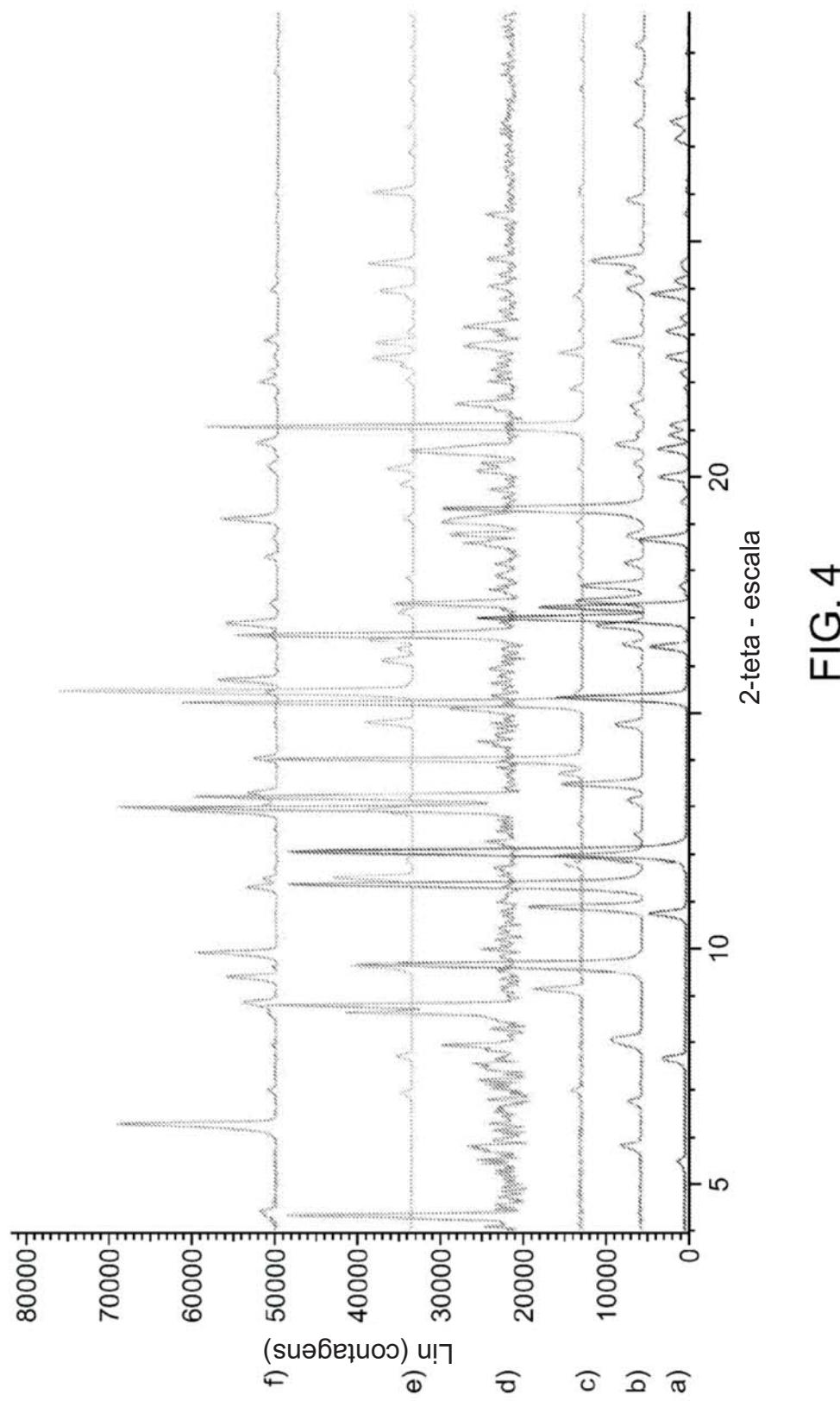


FIG. 4

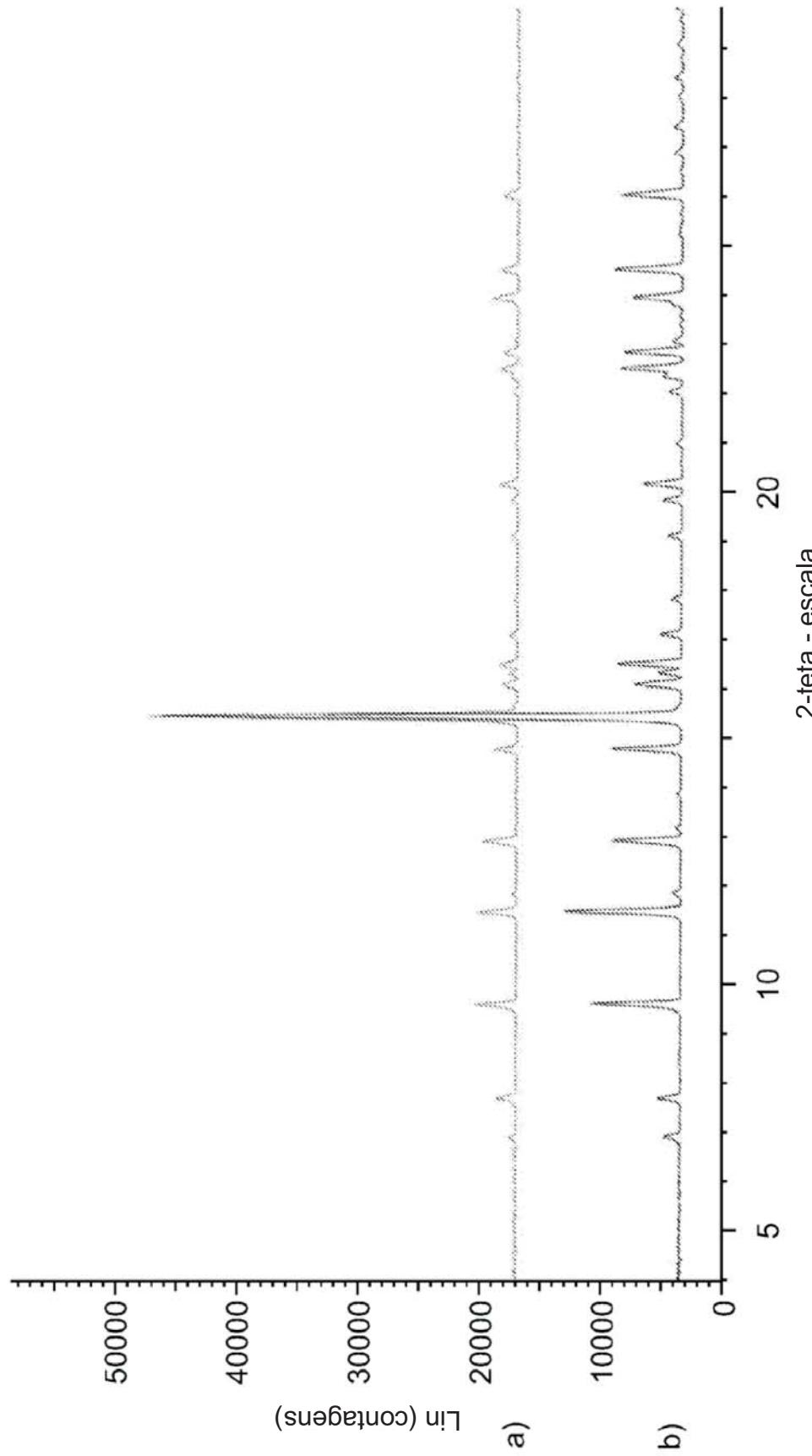


FIG. 5

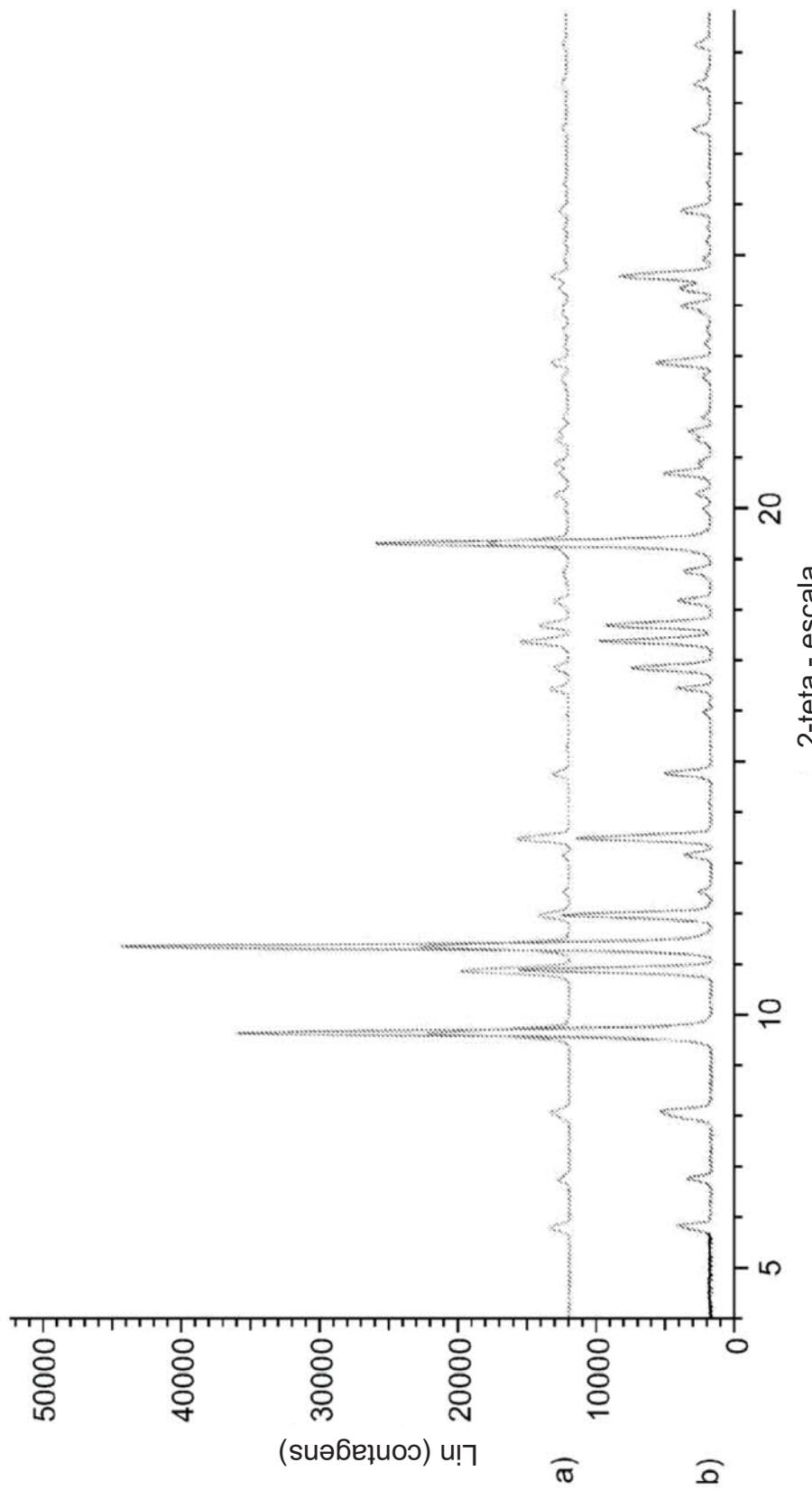


FIG. 6

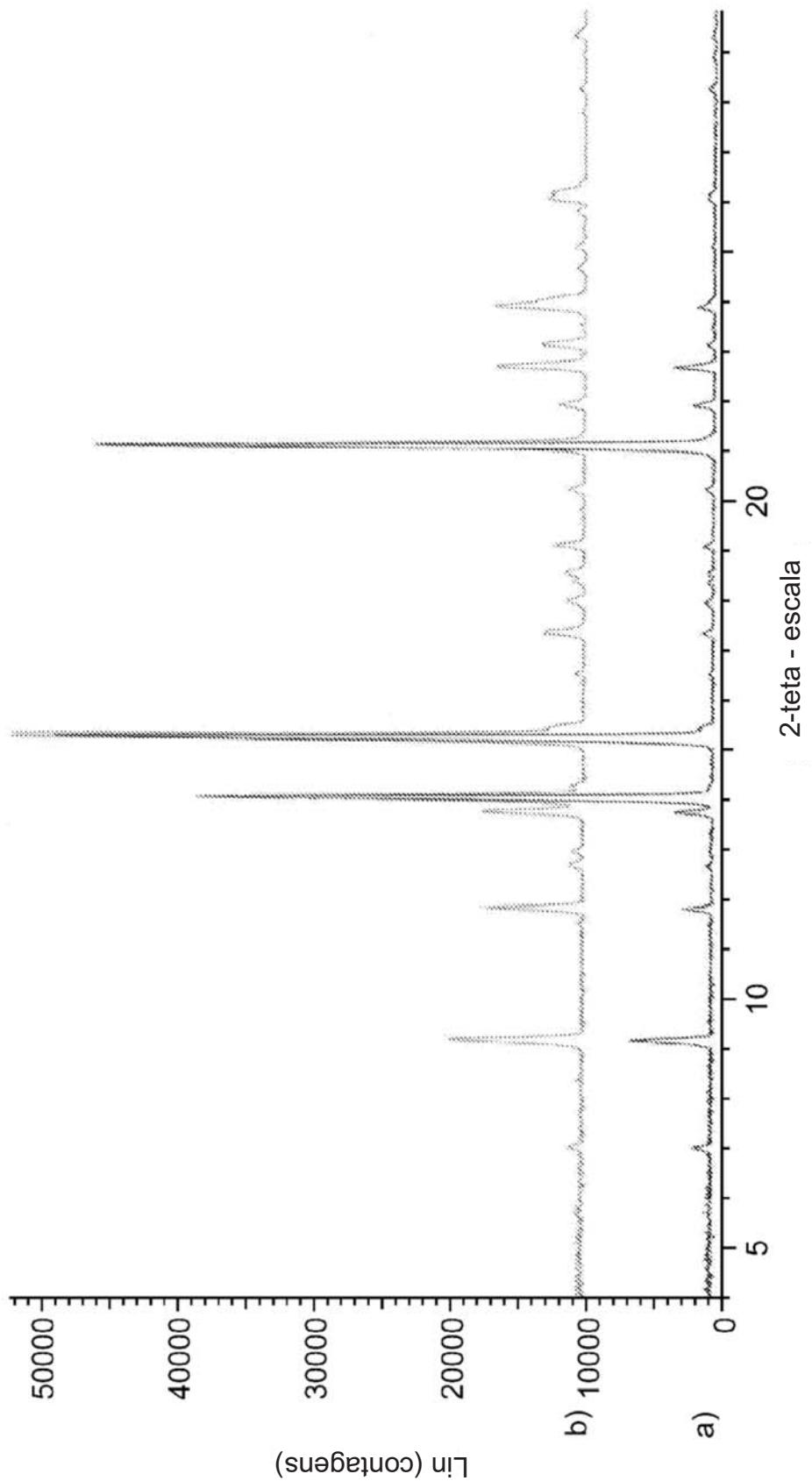


FIG. 7

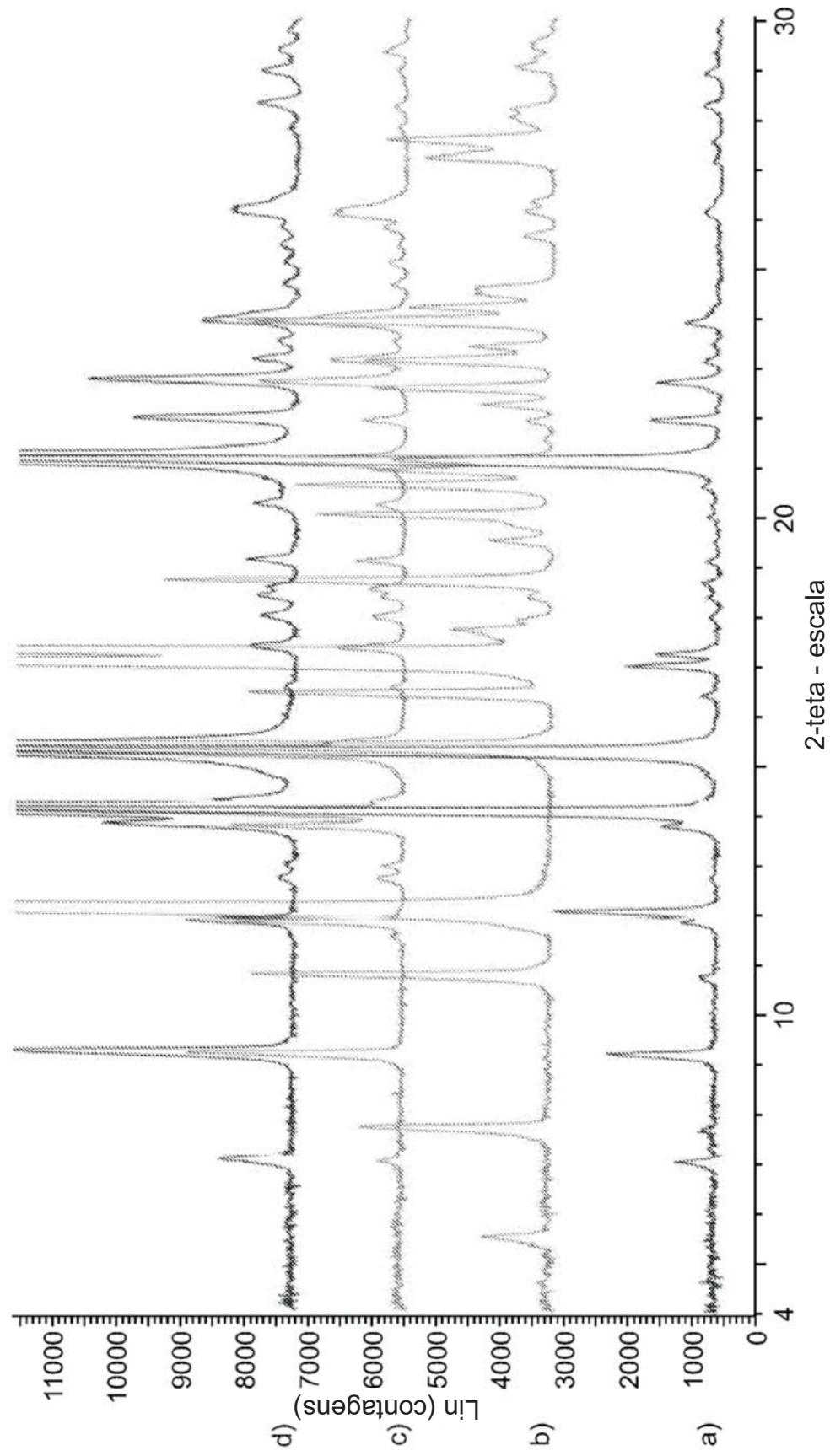


FIG. 8

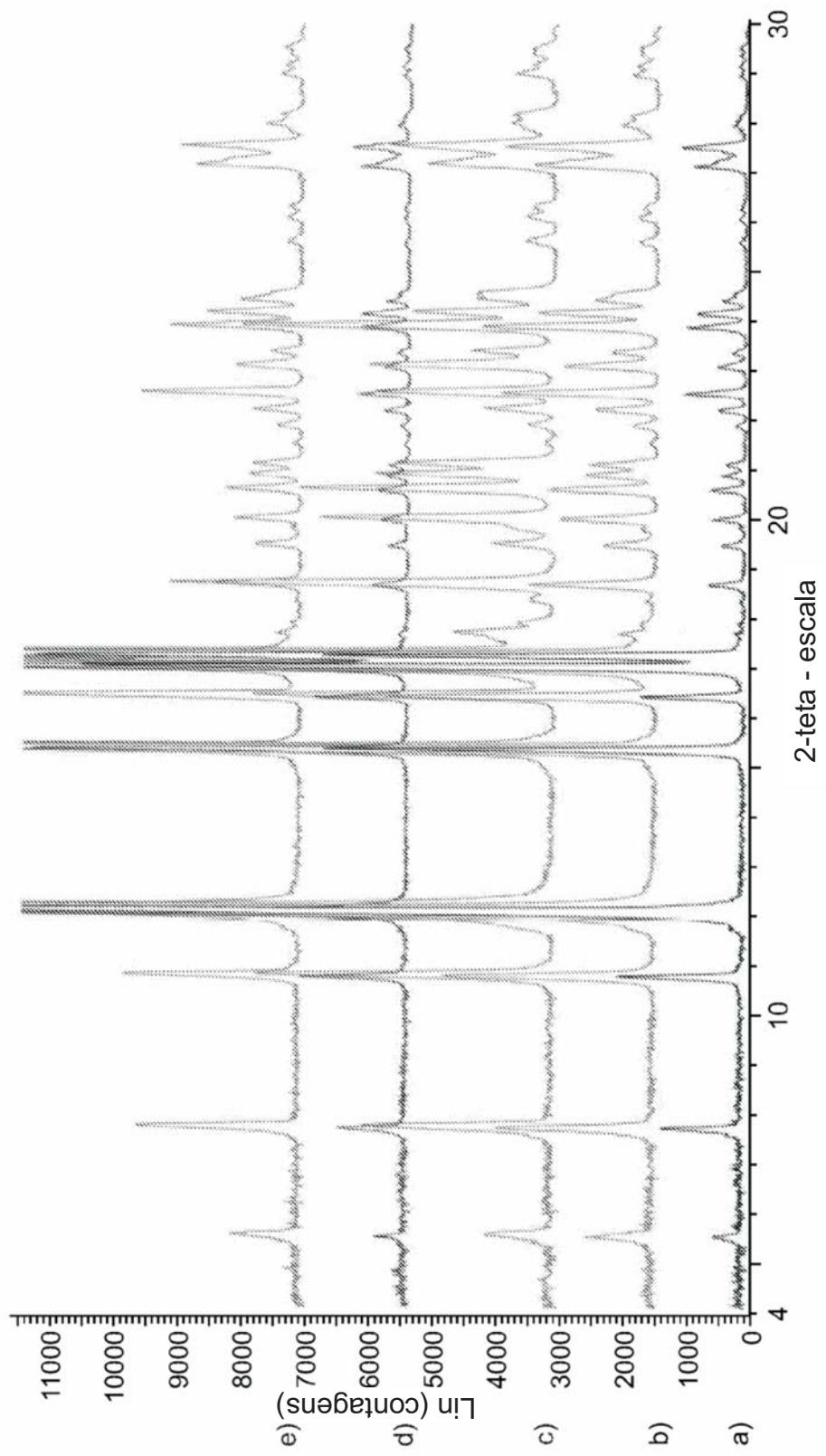


FIG. 9

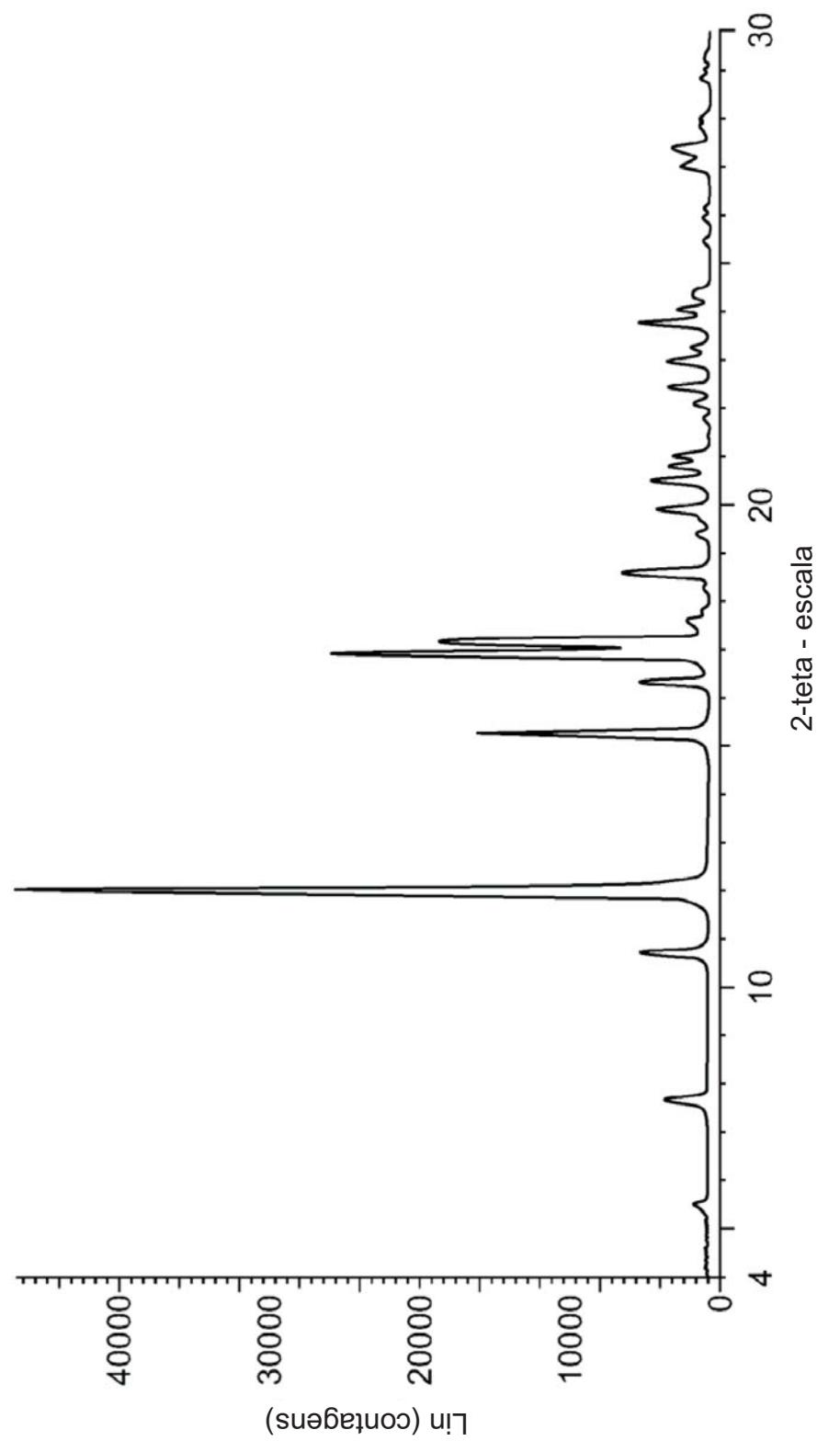


FIG. 10

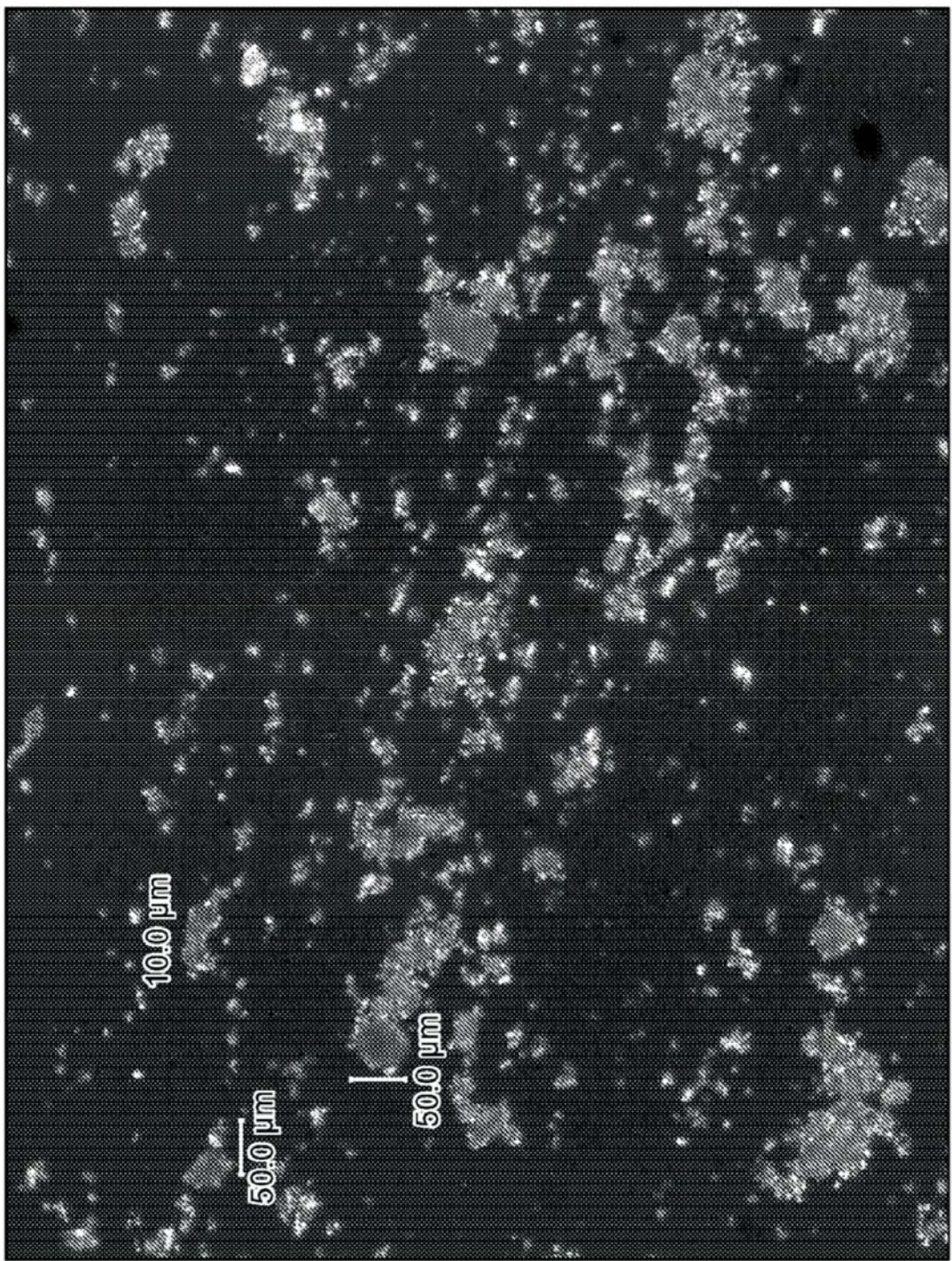


FIG. 11

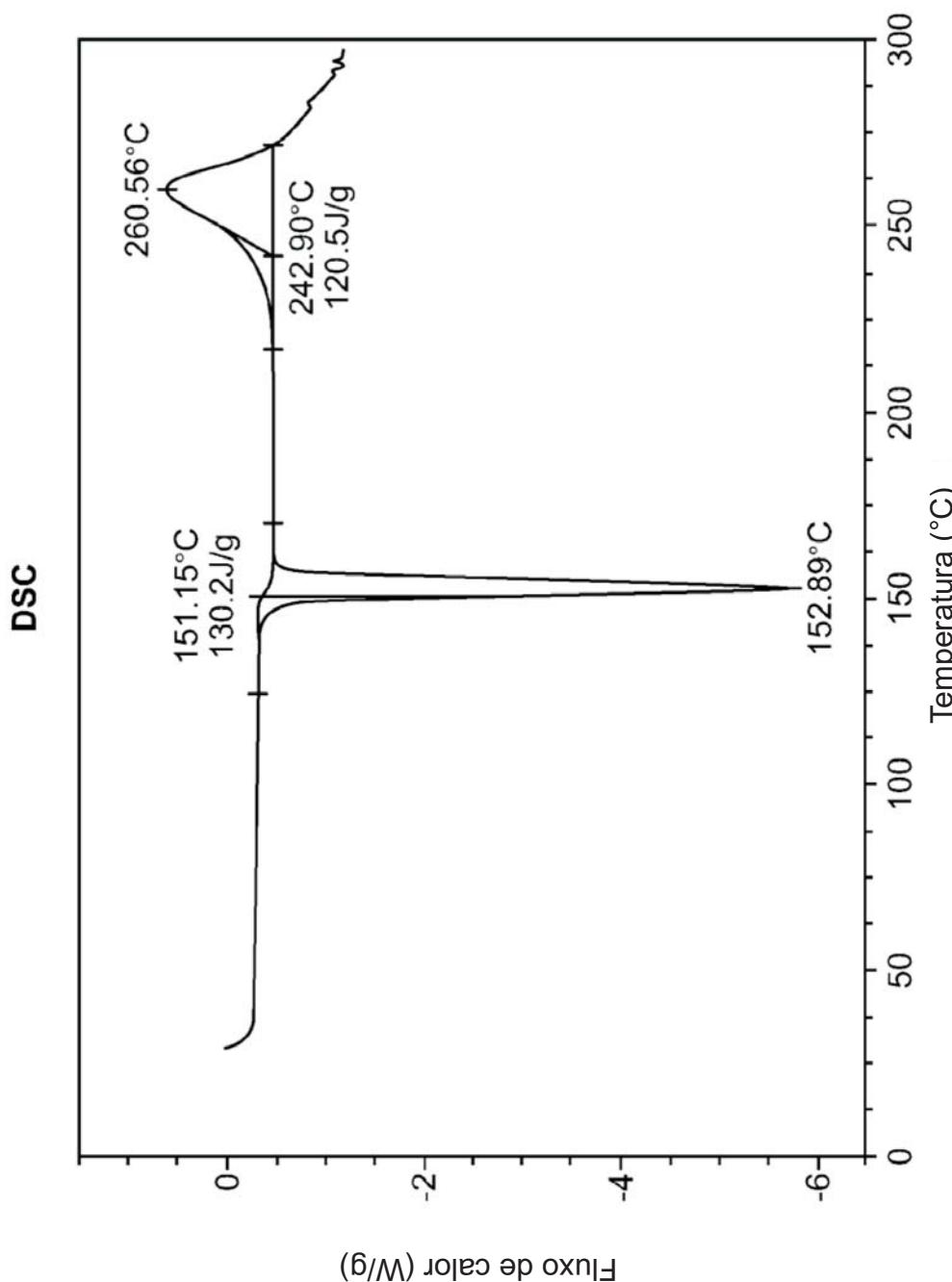


FIG. 12

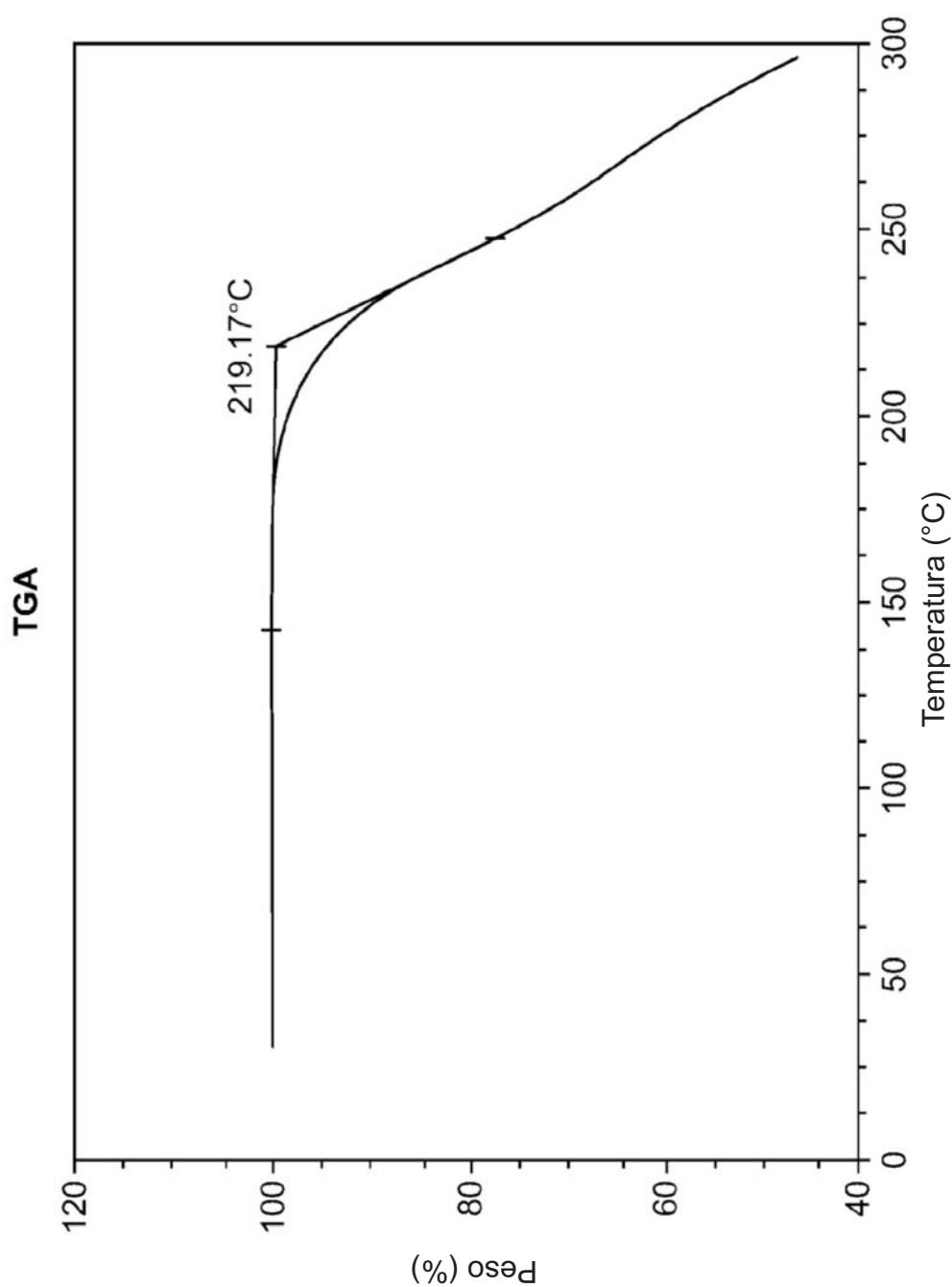


FIG. 13

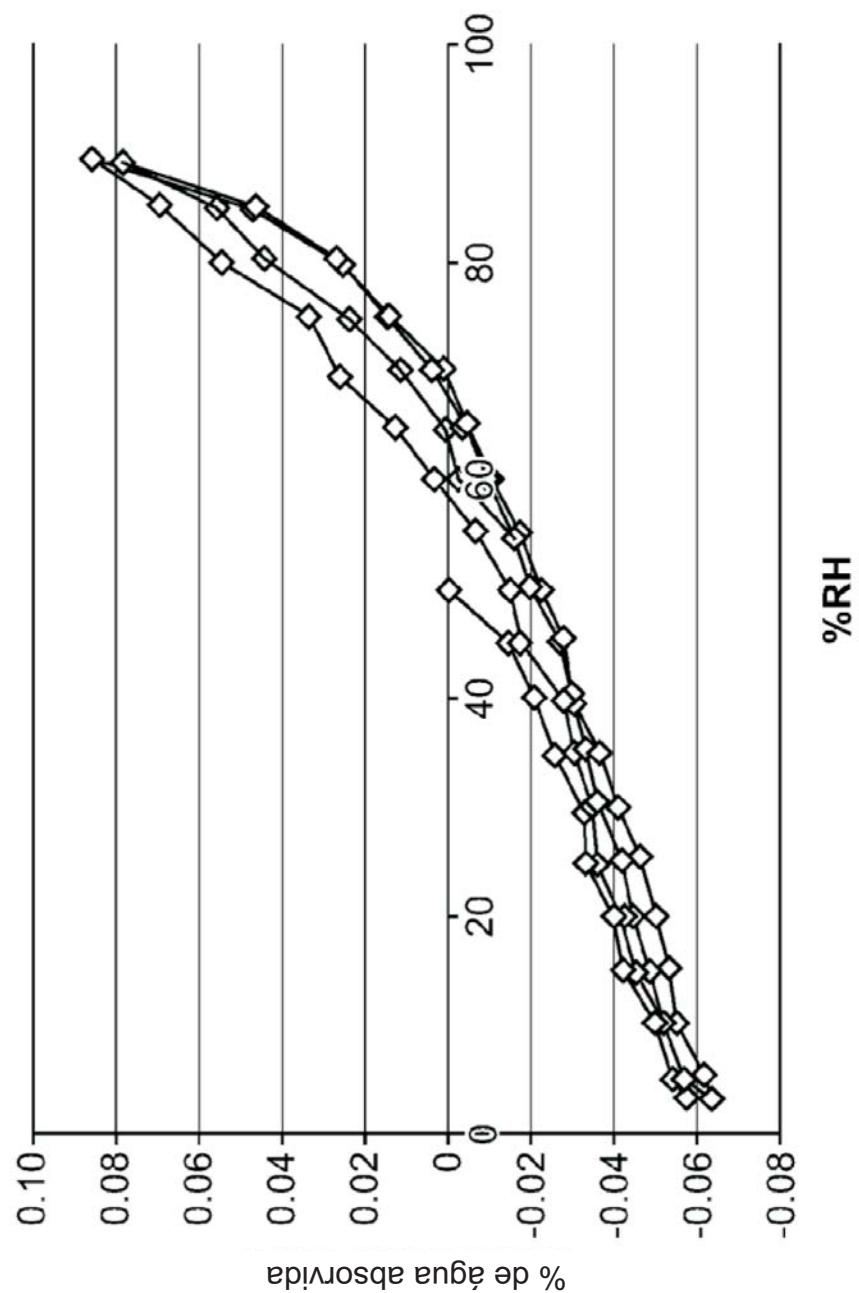


FIG. 14

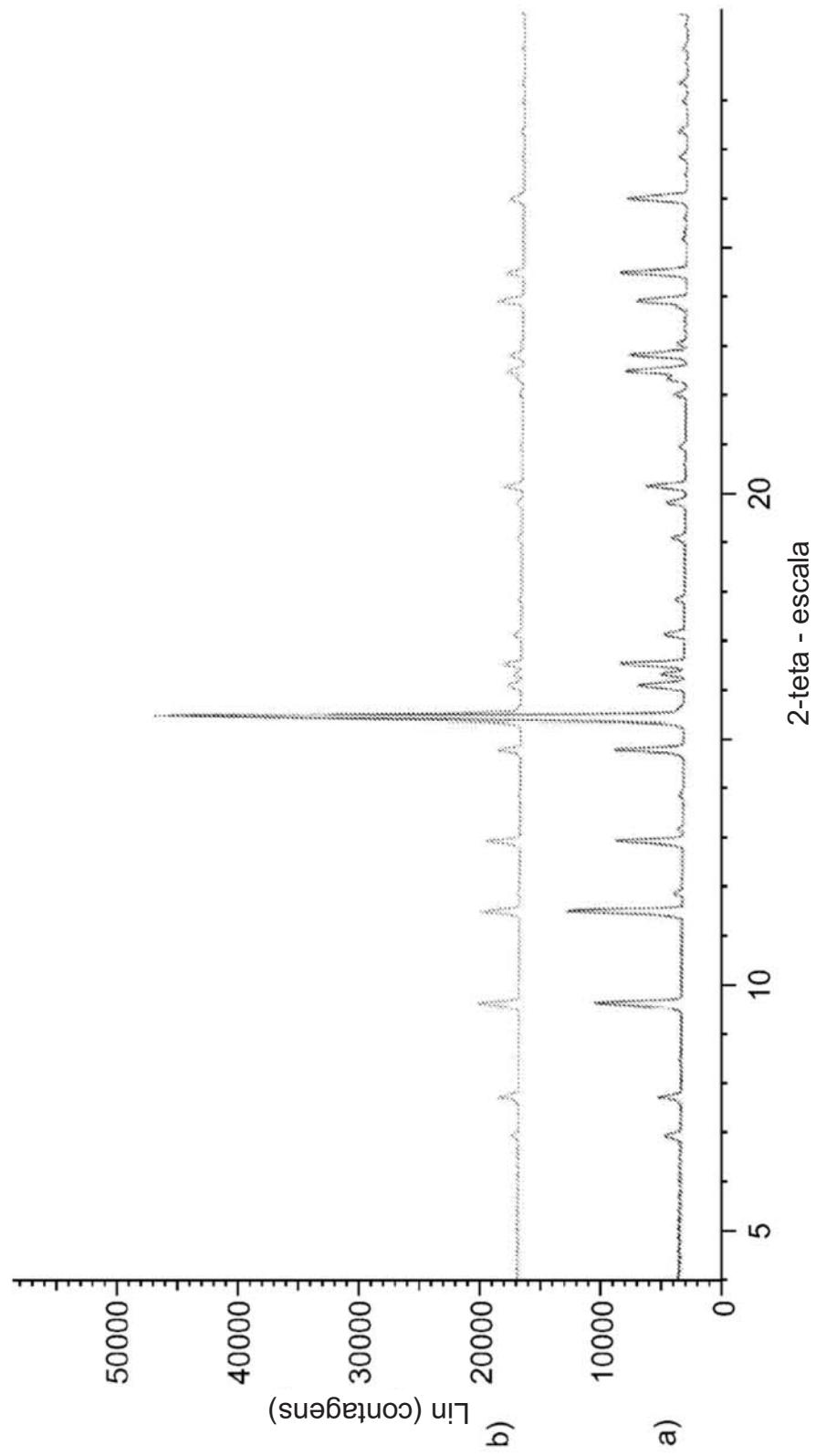


FIG. 15

16/45

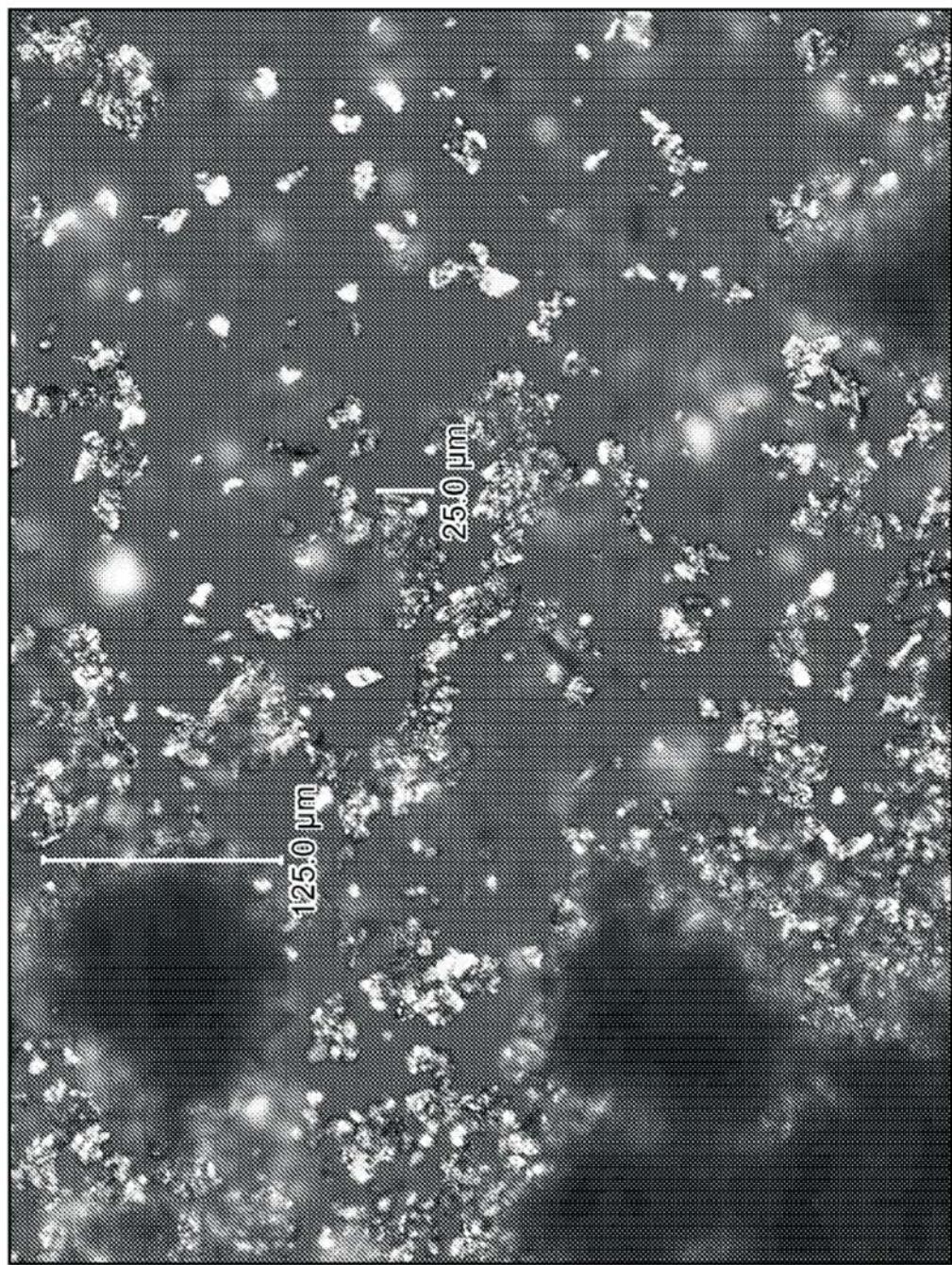


FIG. 16

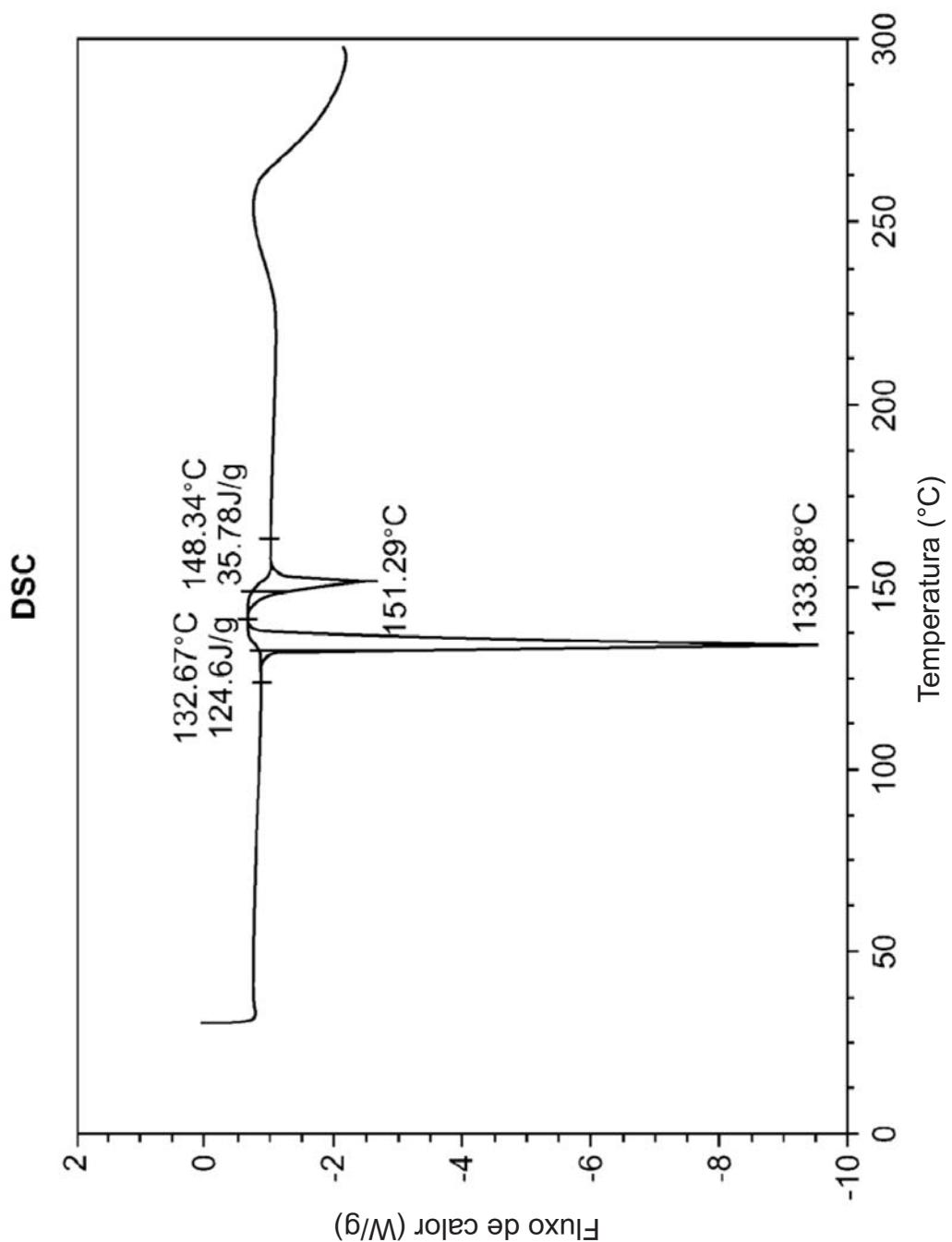


FIG. 17

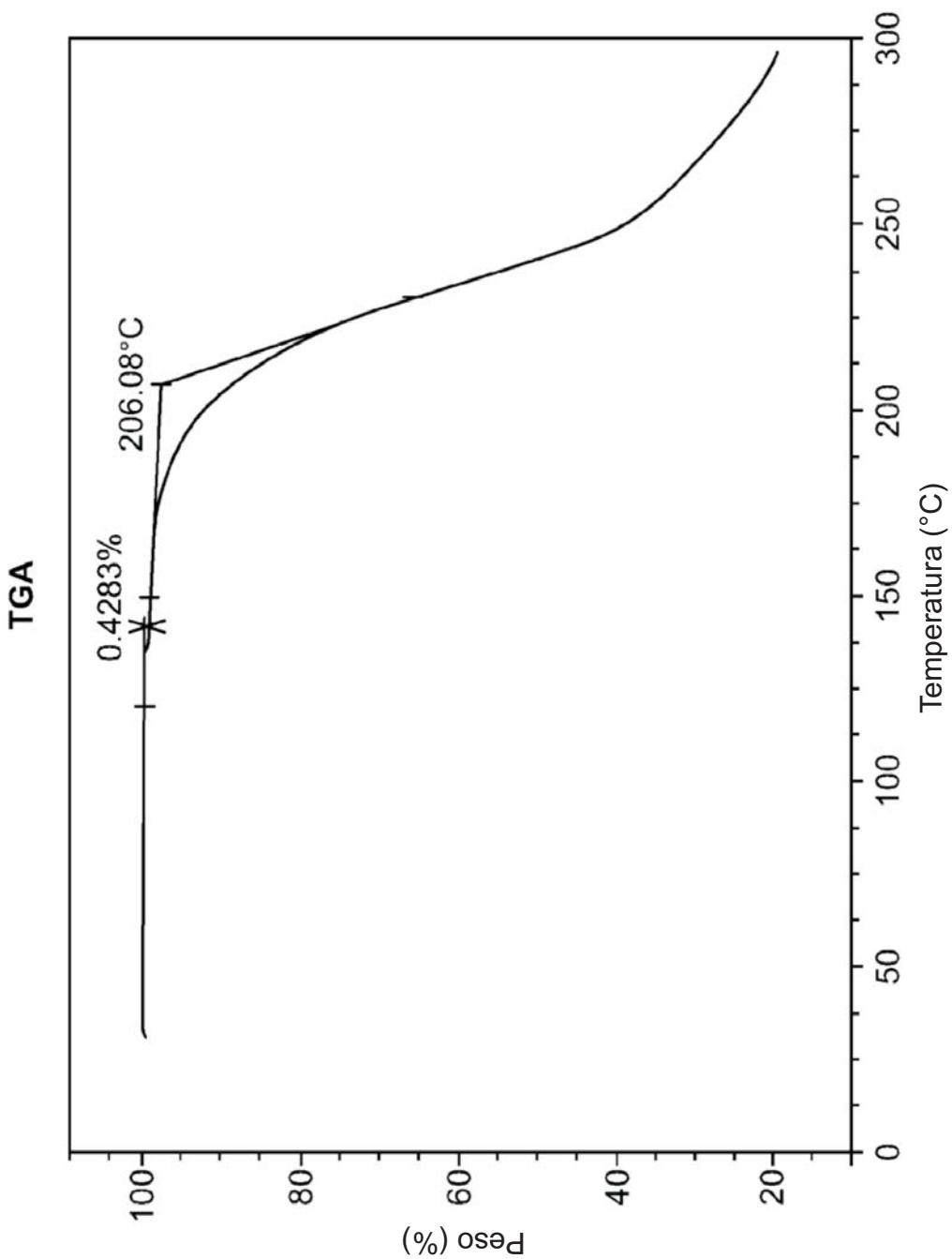


FIG. 18

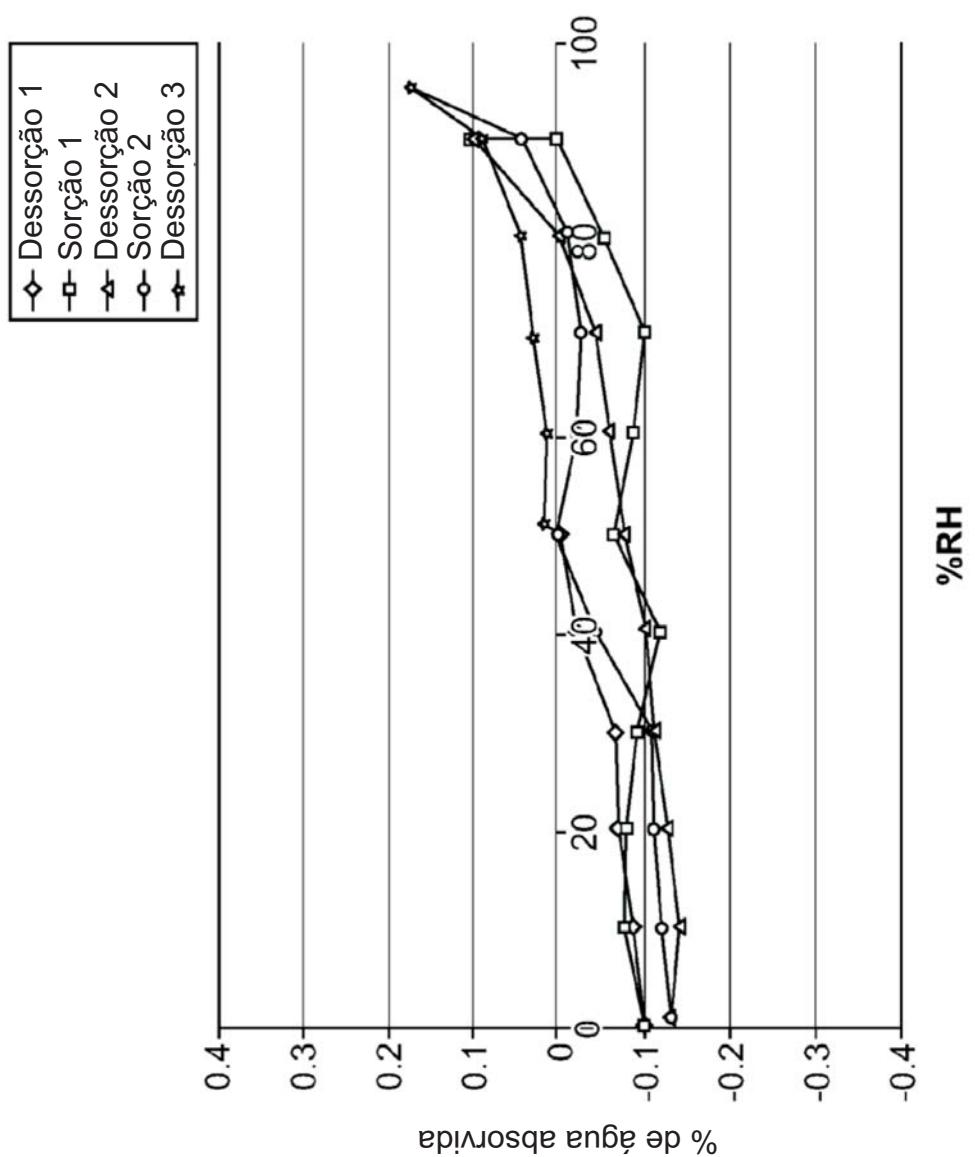


FIG. 19

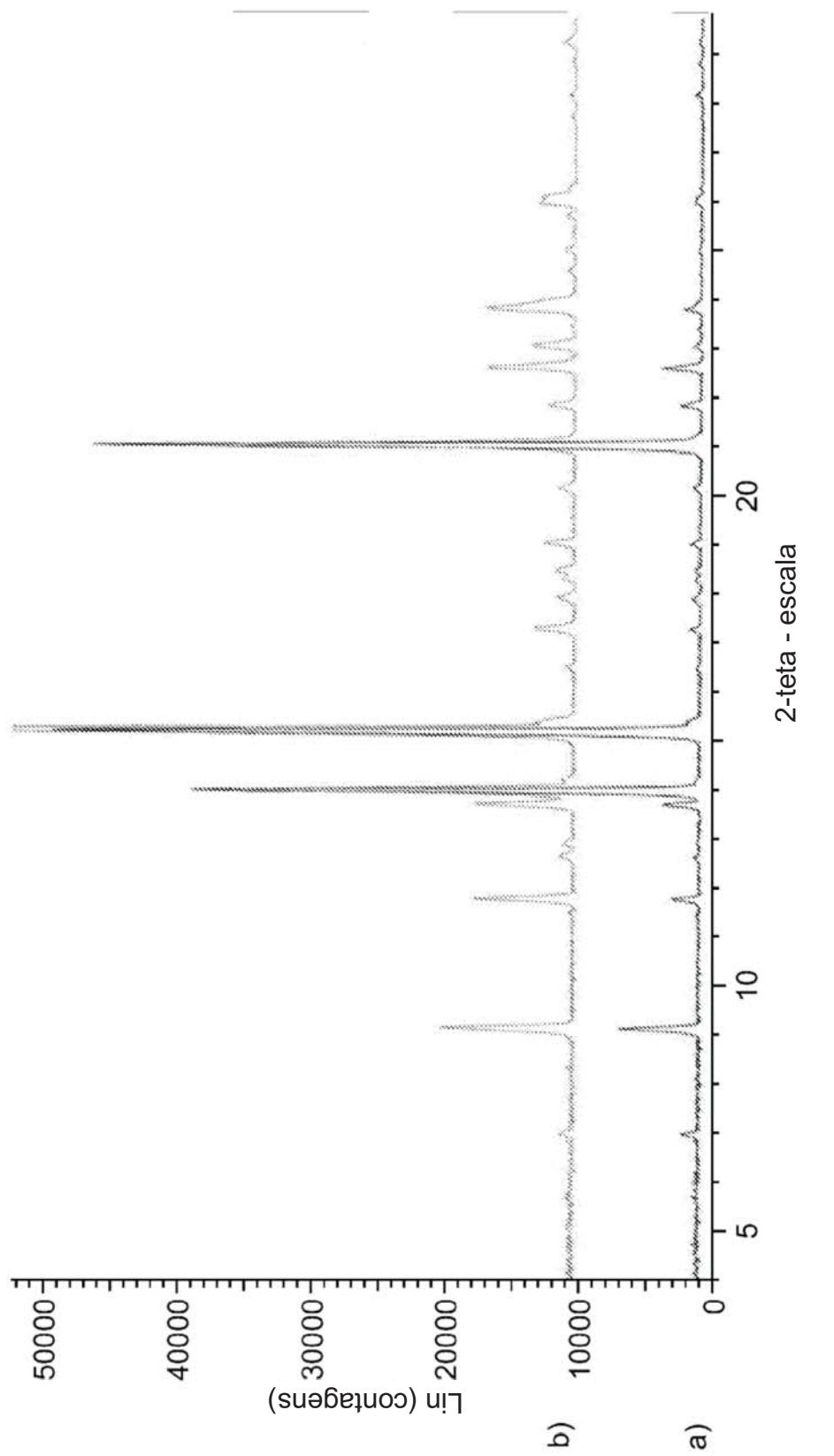


FIG. 20

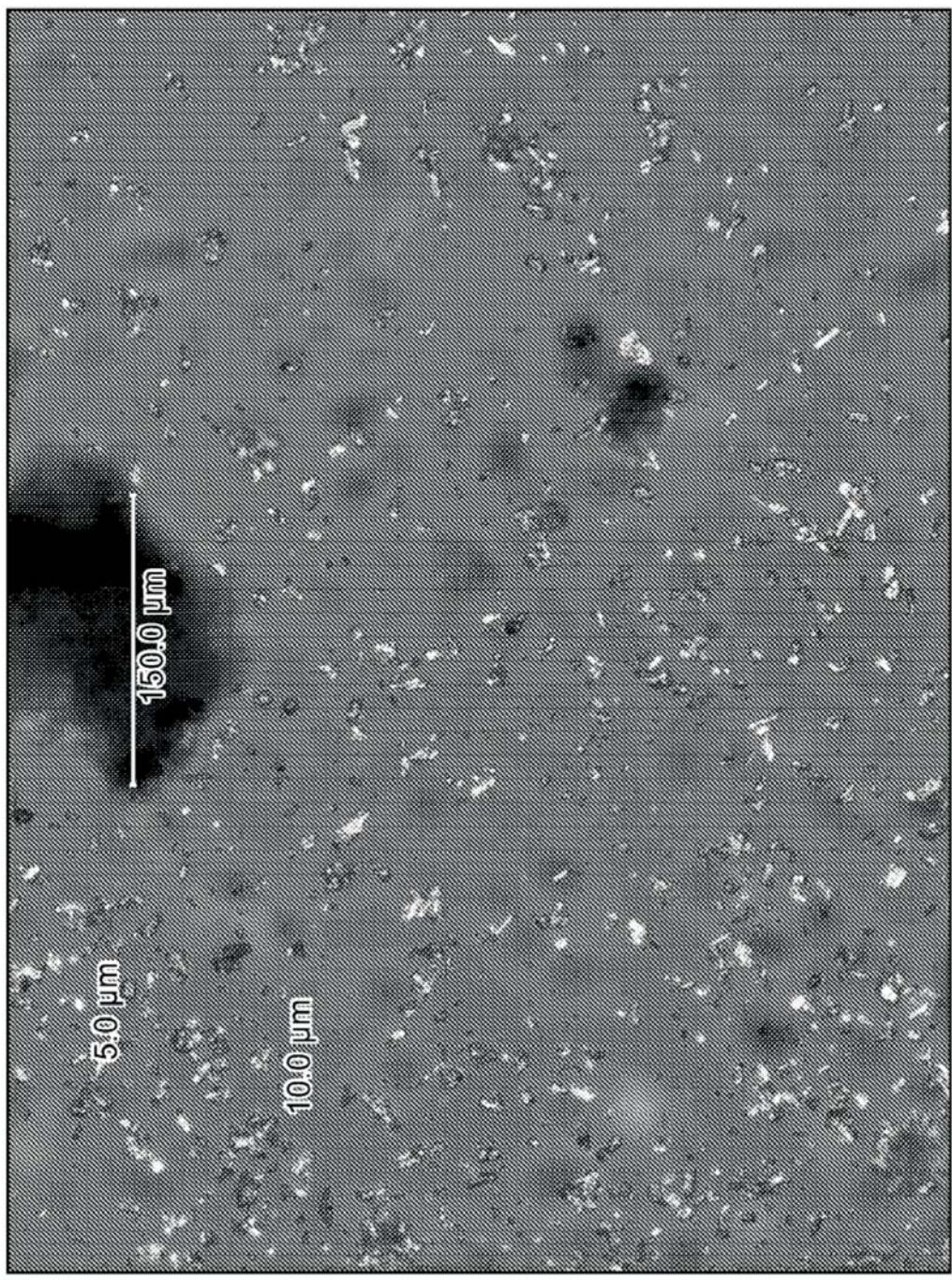


FIG. 21

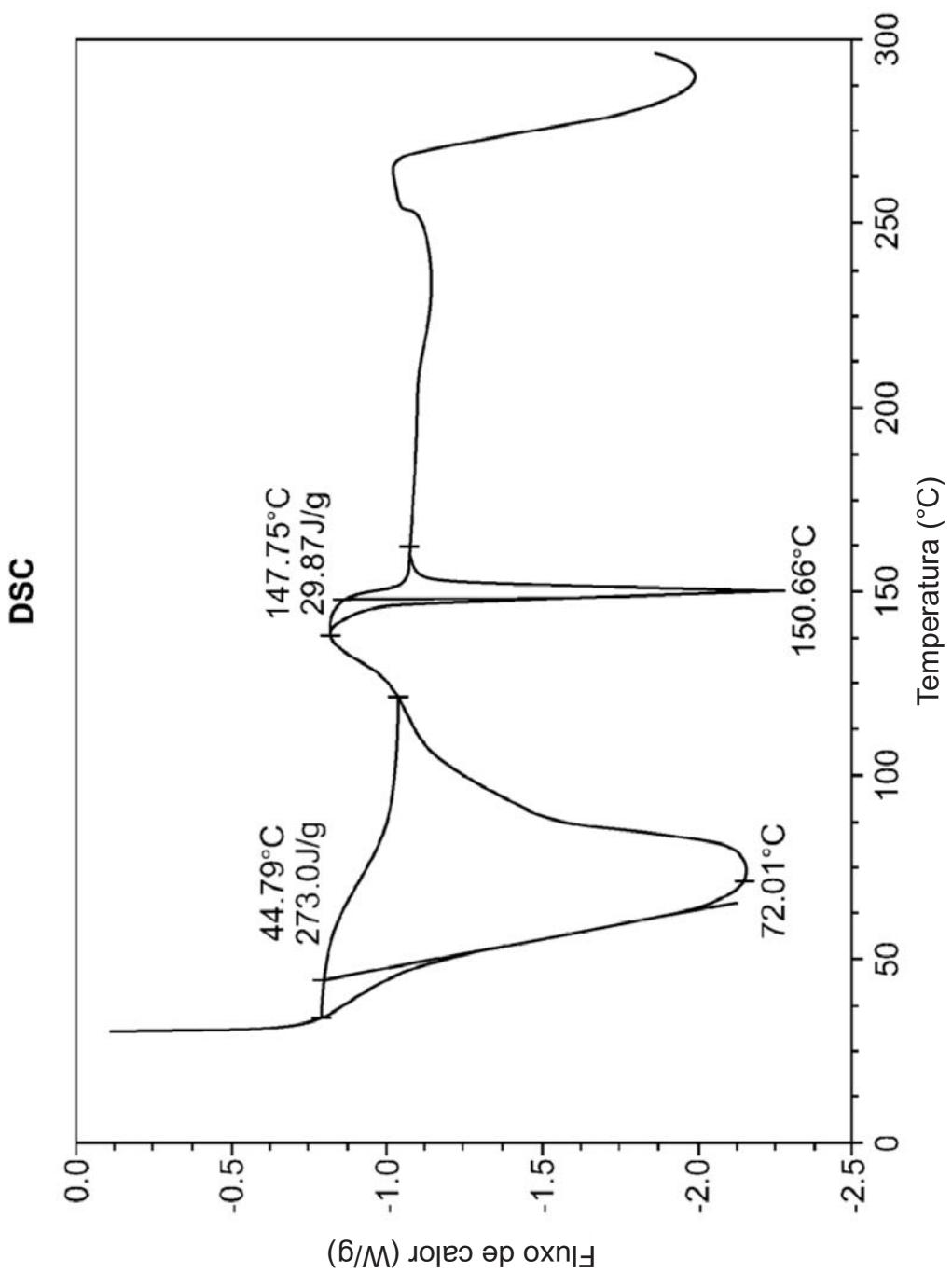


FIG. 22

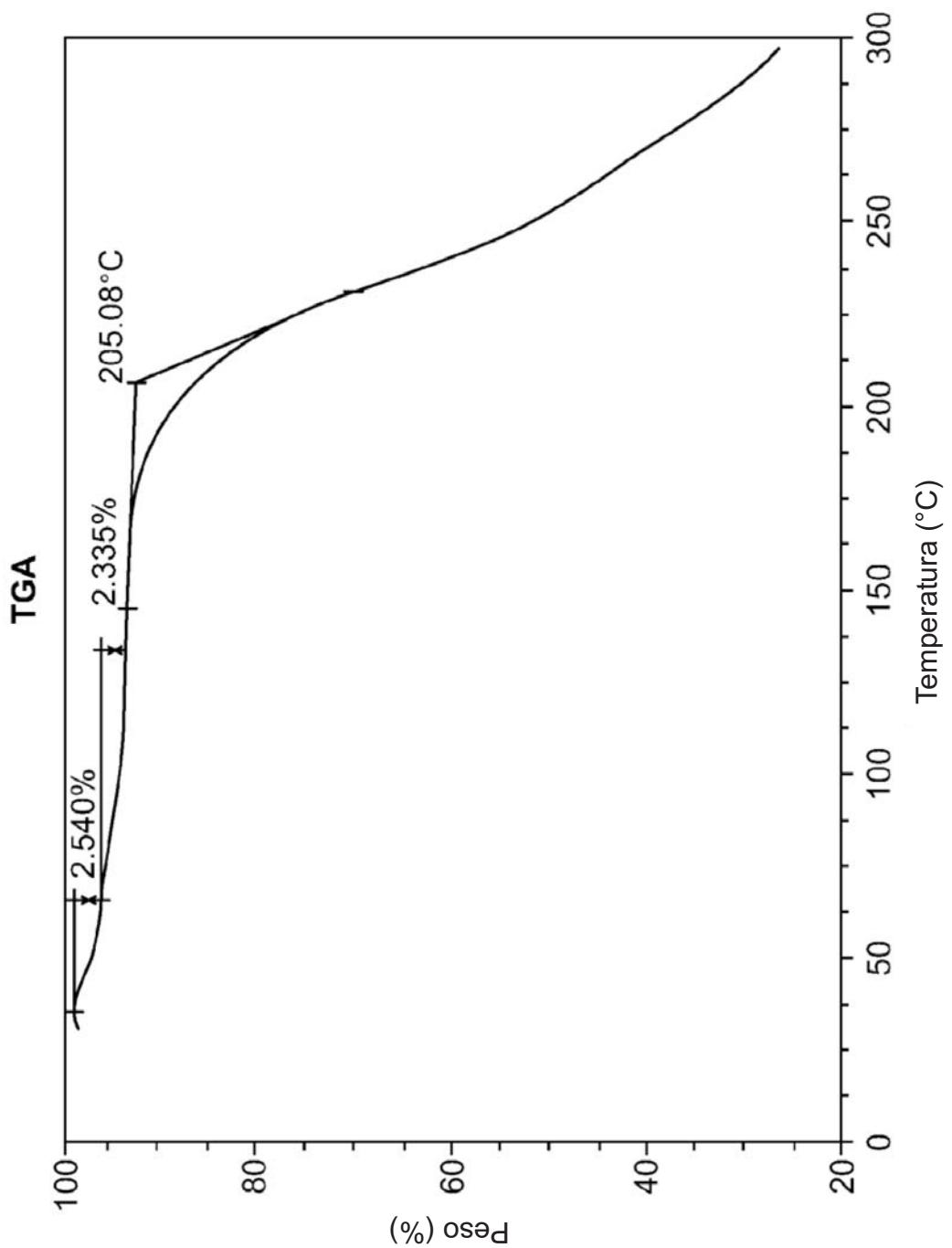


FIG. 23

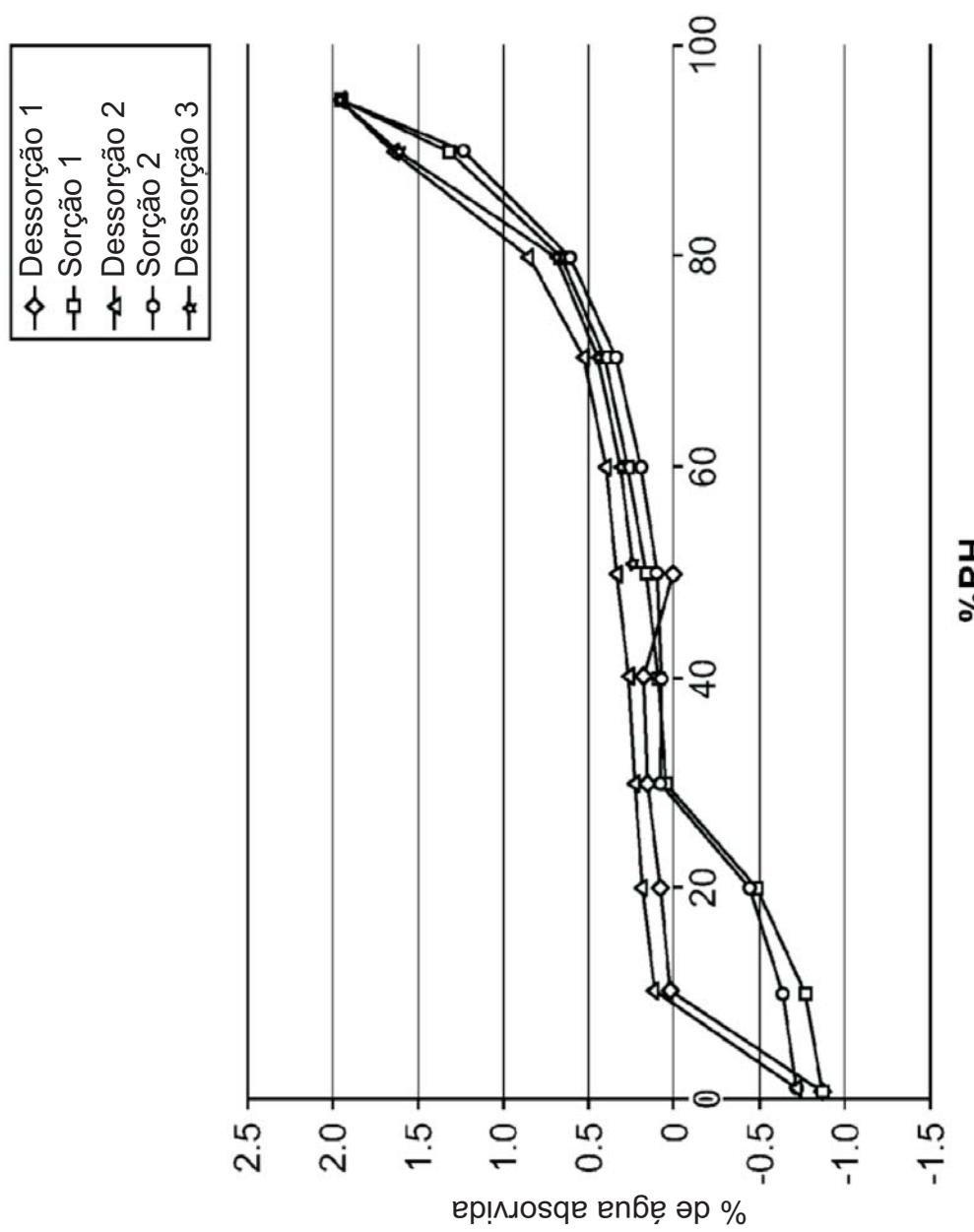


FIG. 24

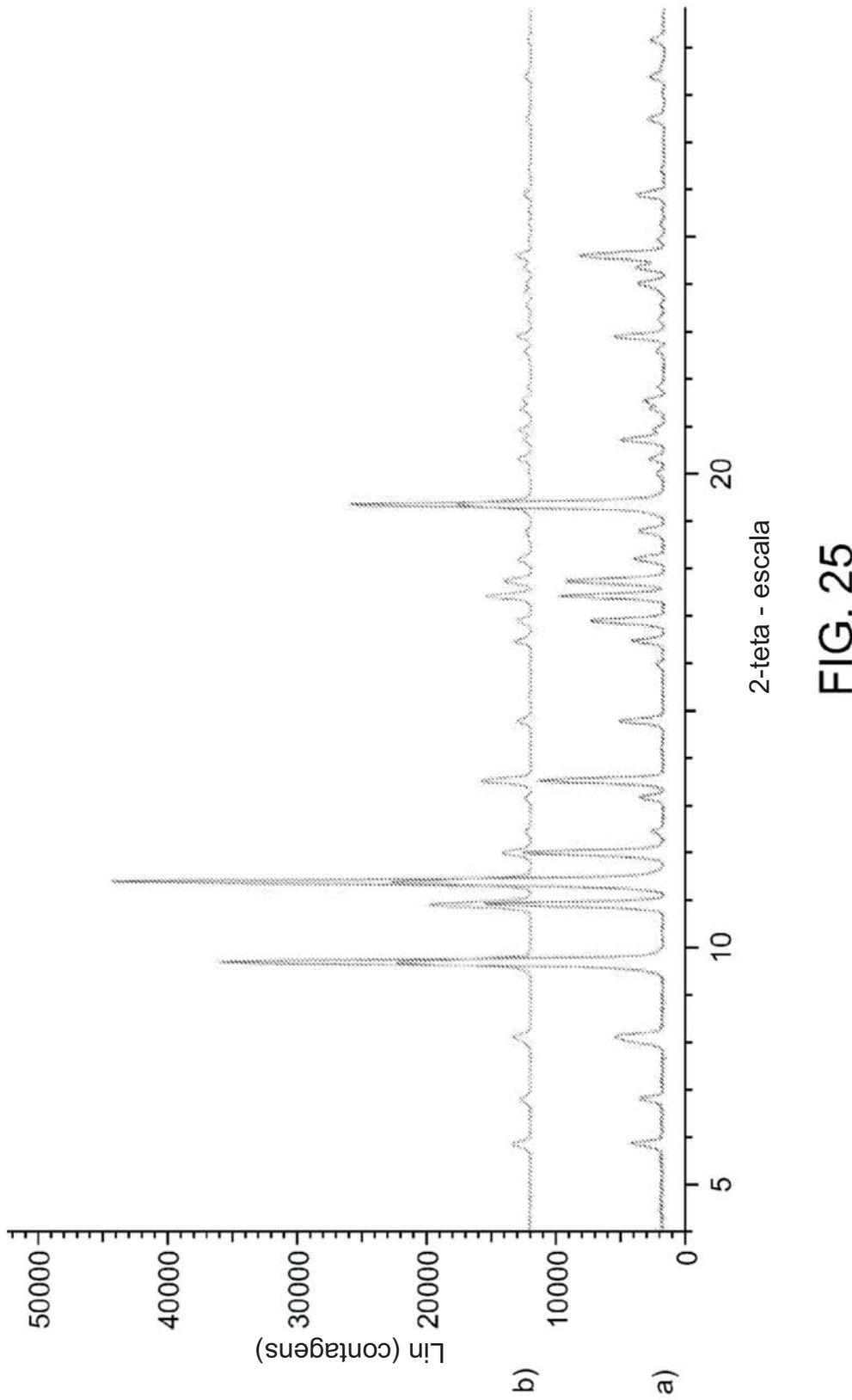


FIG. 25

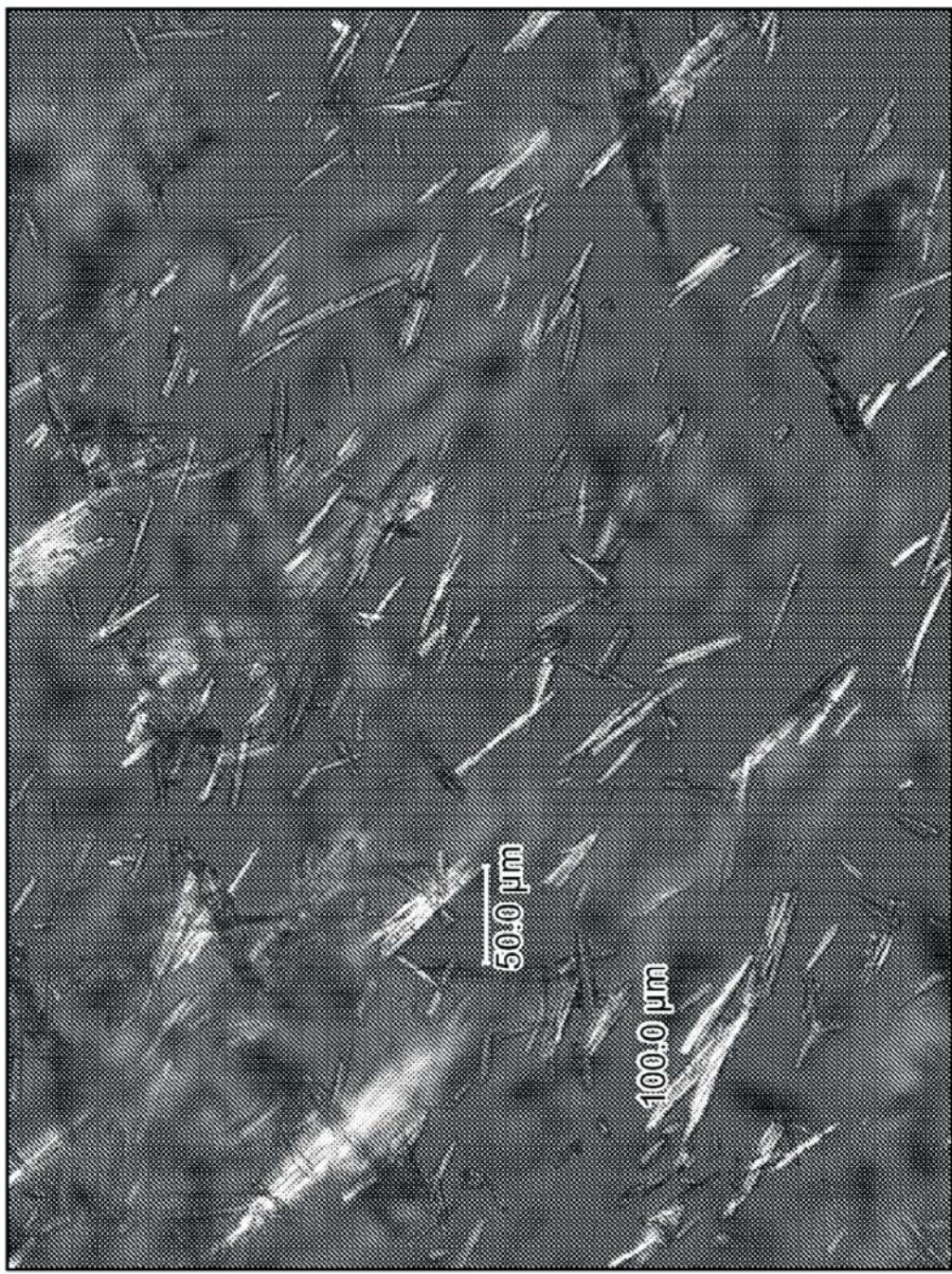


FIG. 26

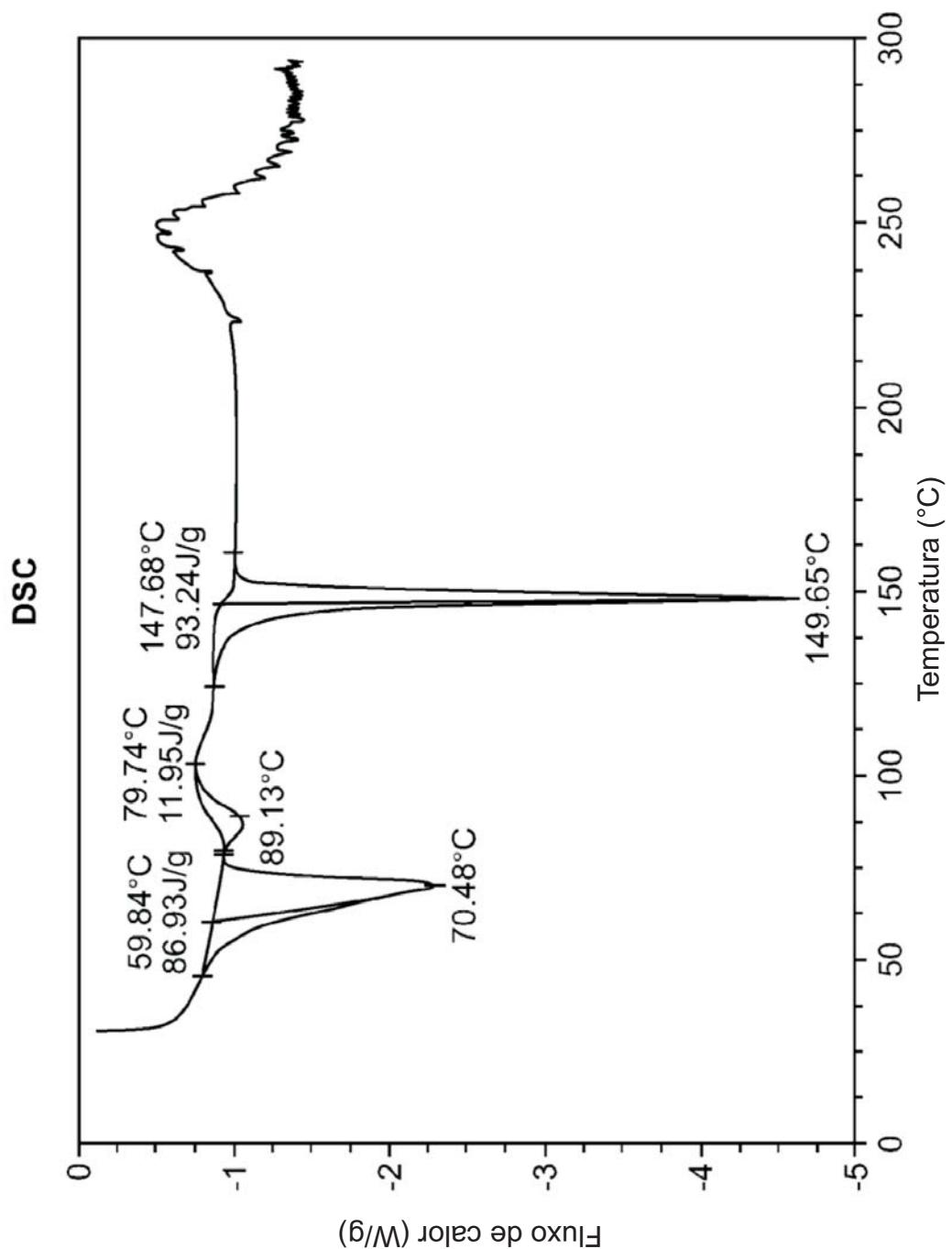


FIG. 27

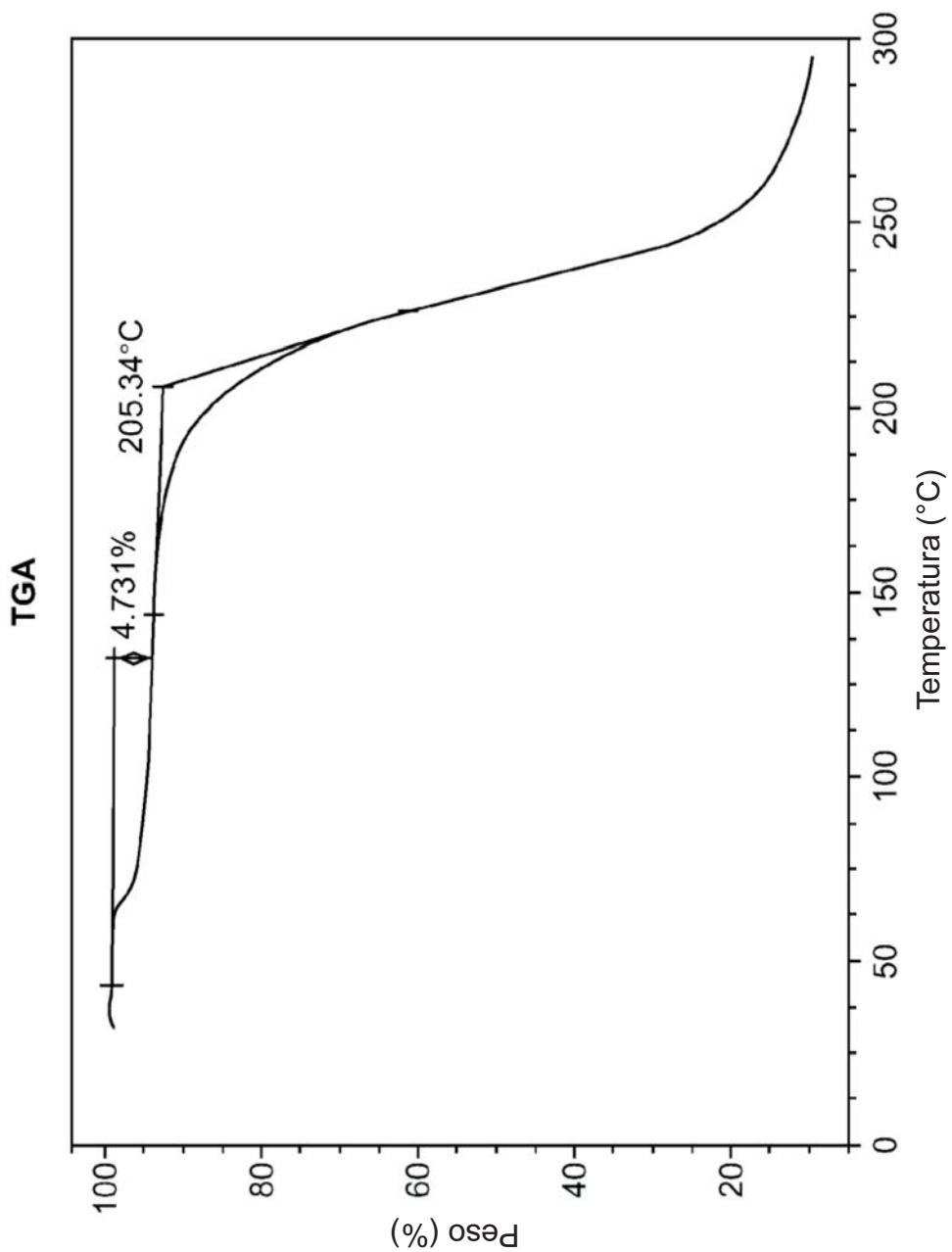


FIG. 28

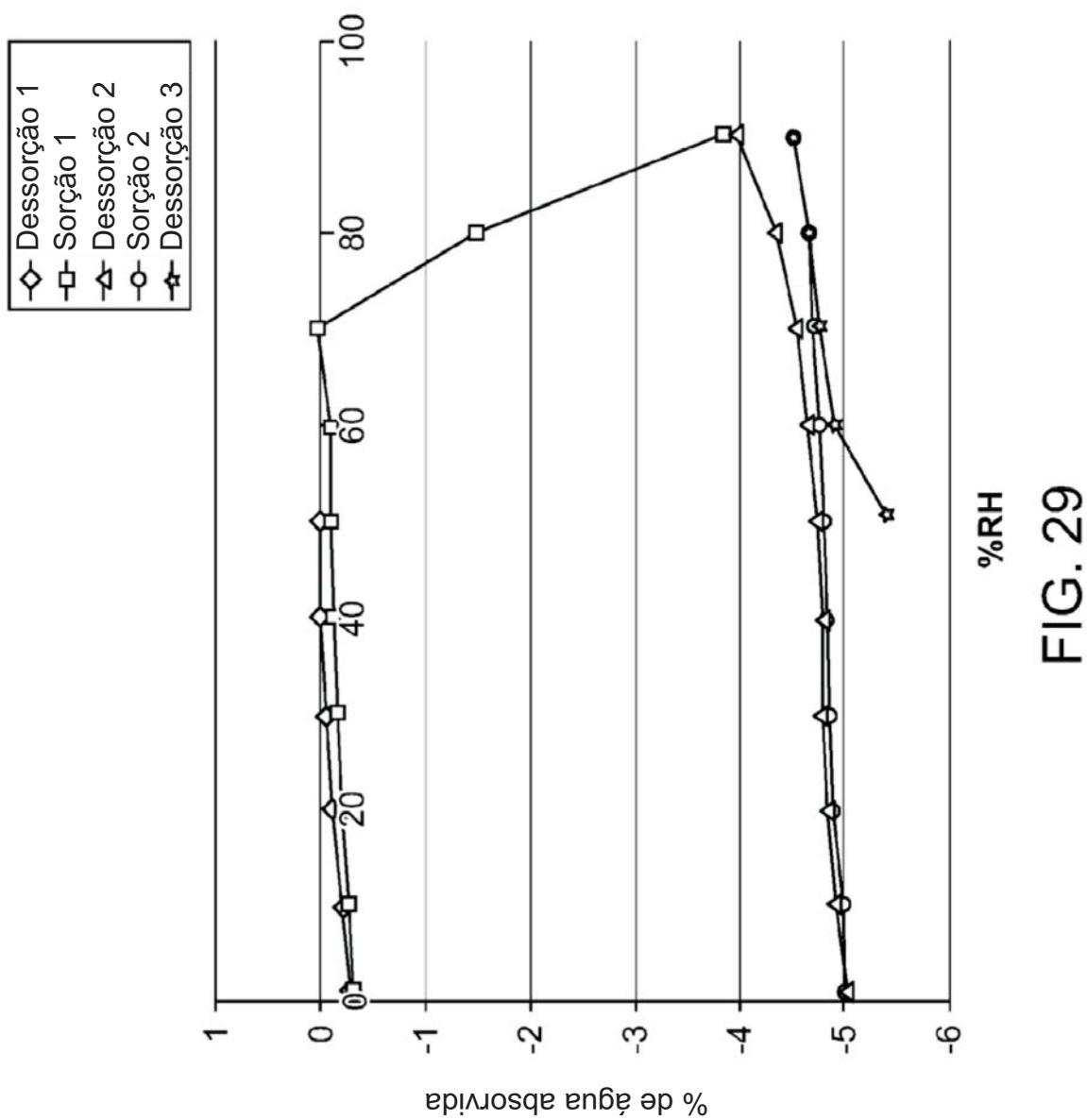


FIG. 29

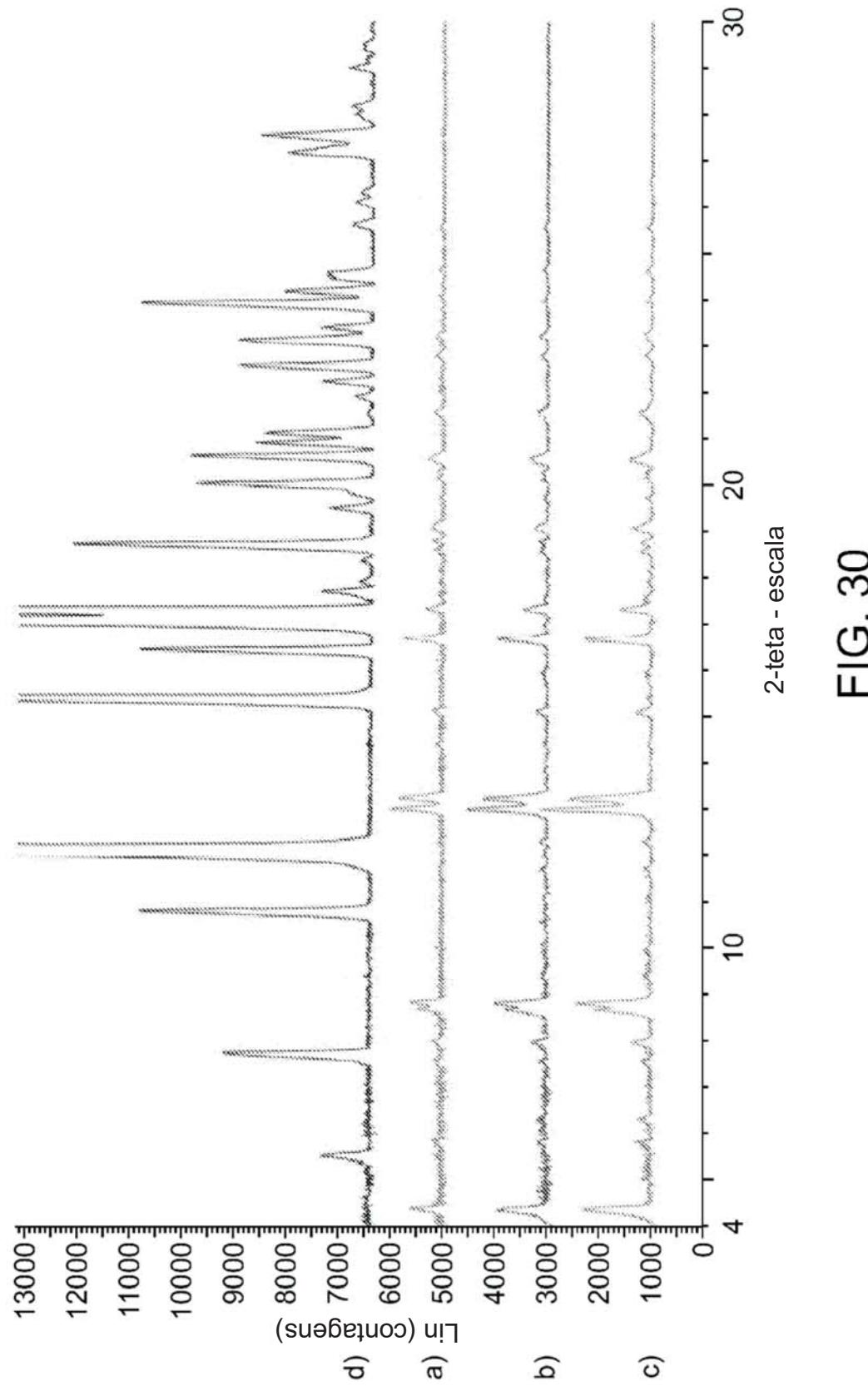


FIG. 30

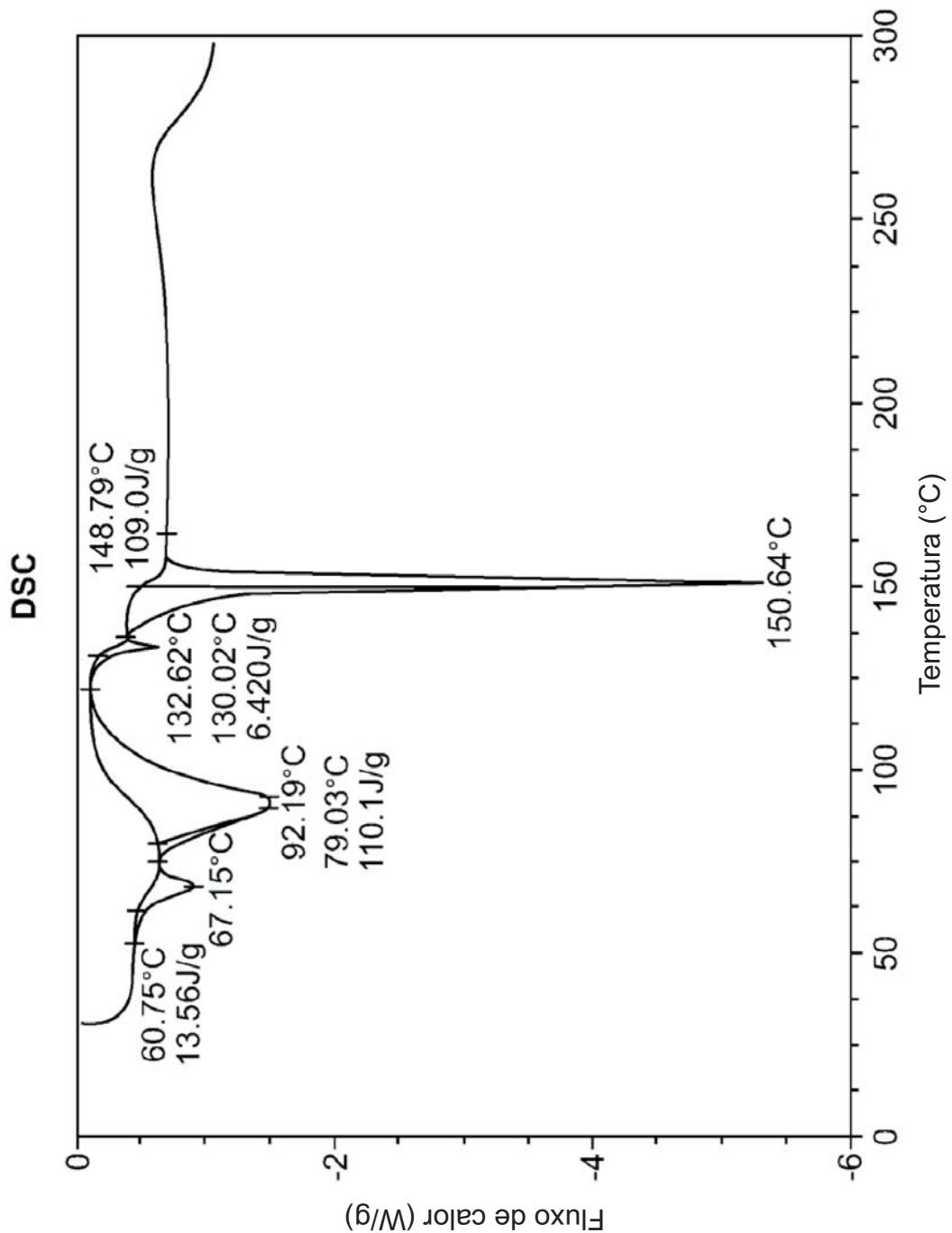


FIG. 31

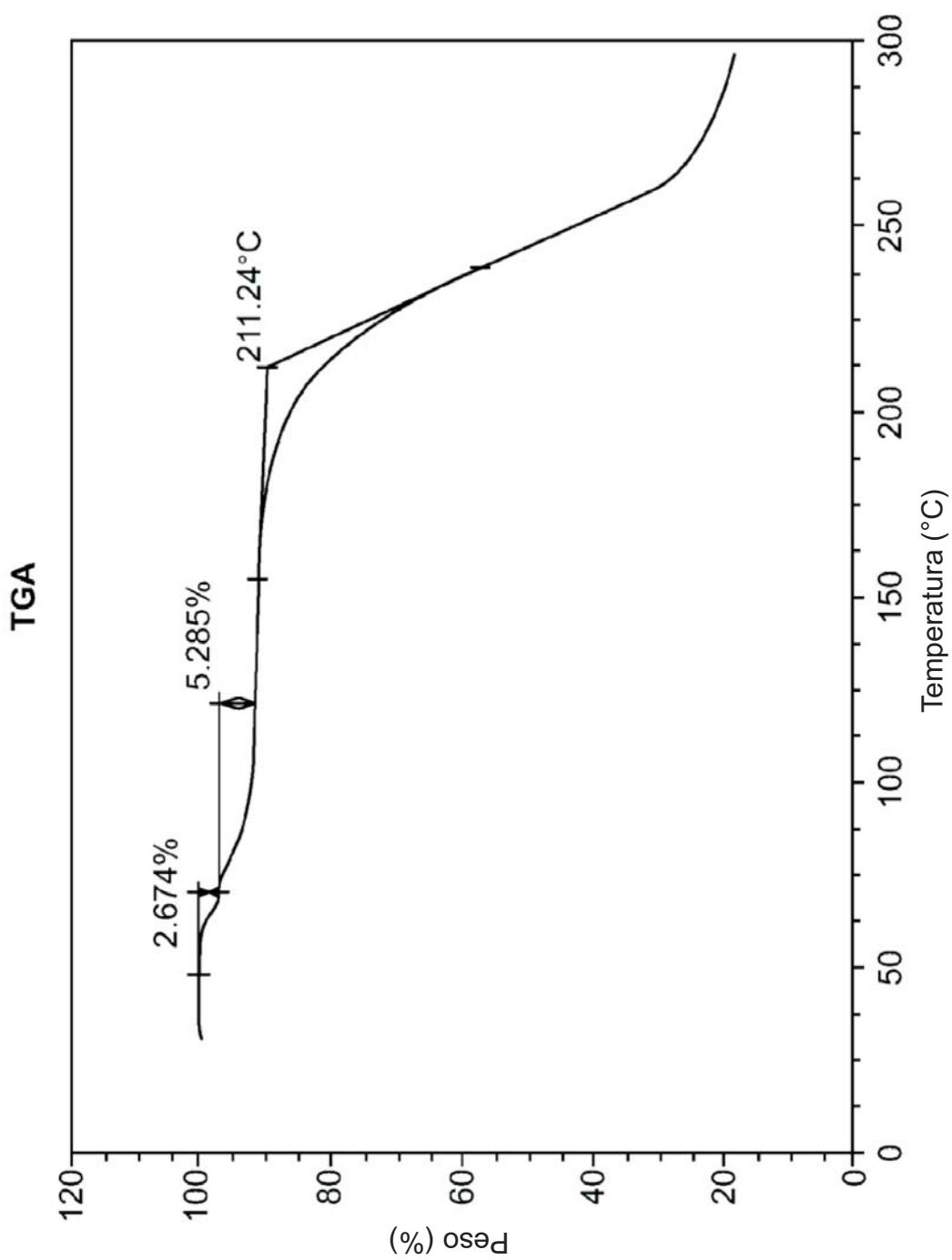


FIG. 32

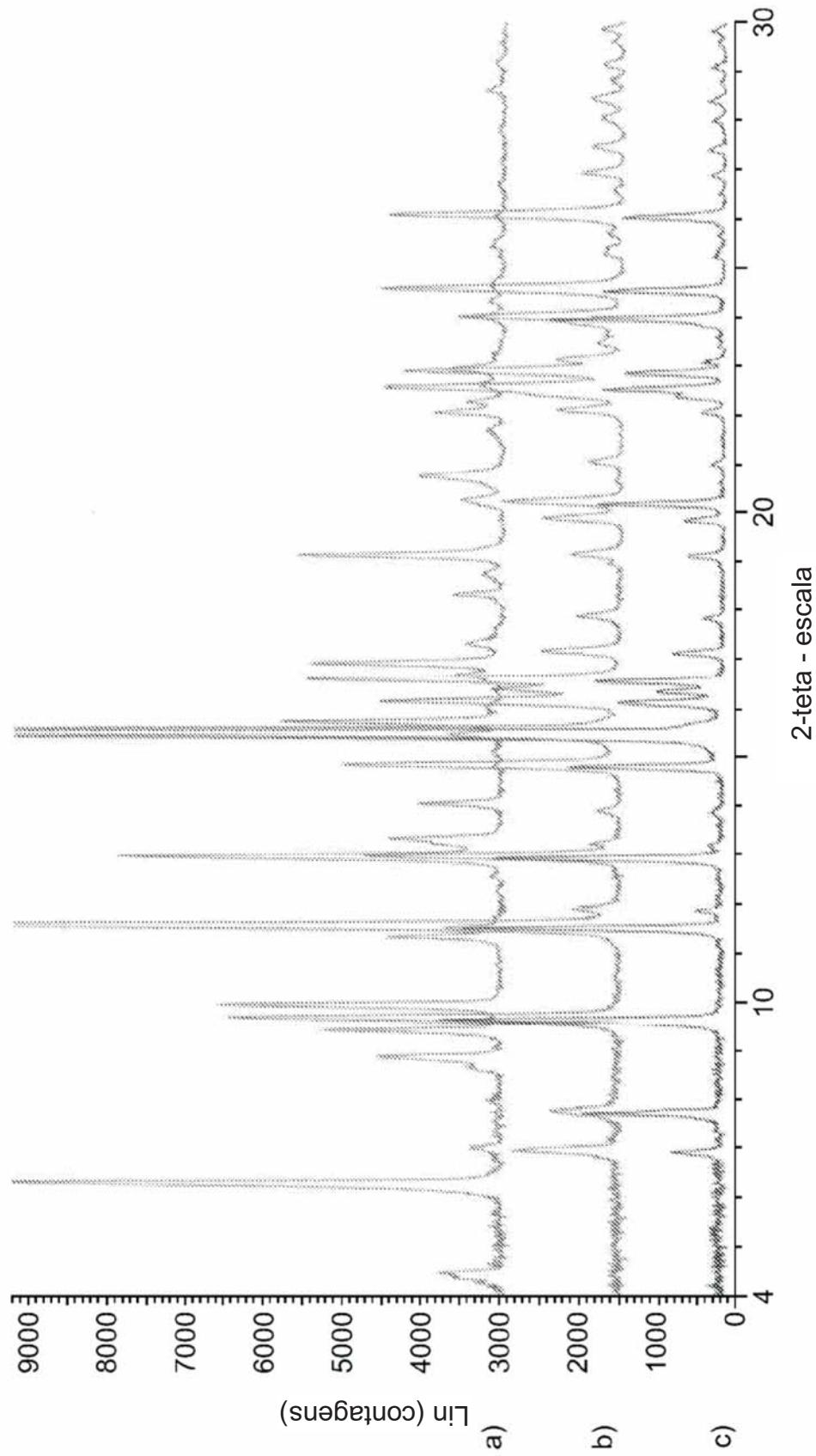


FIG. 33

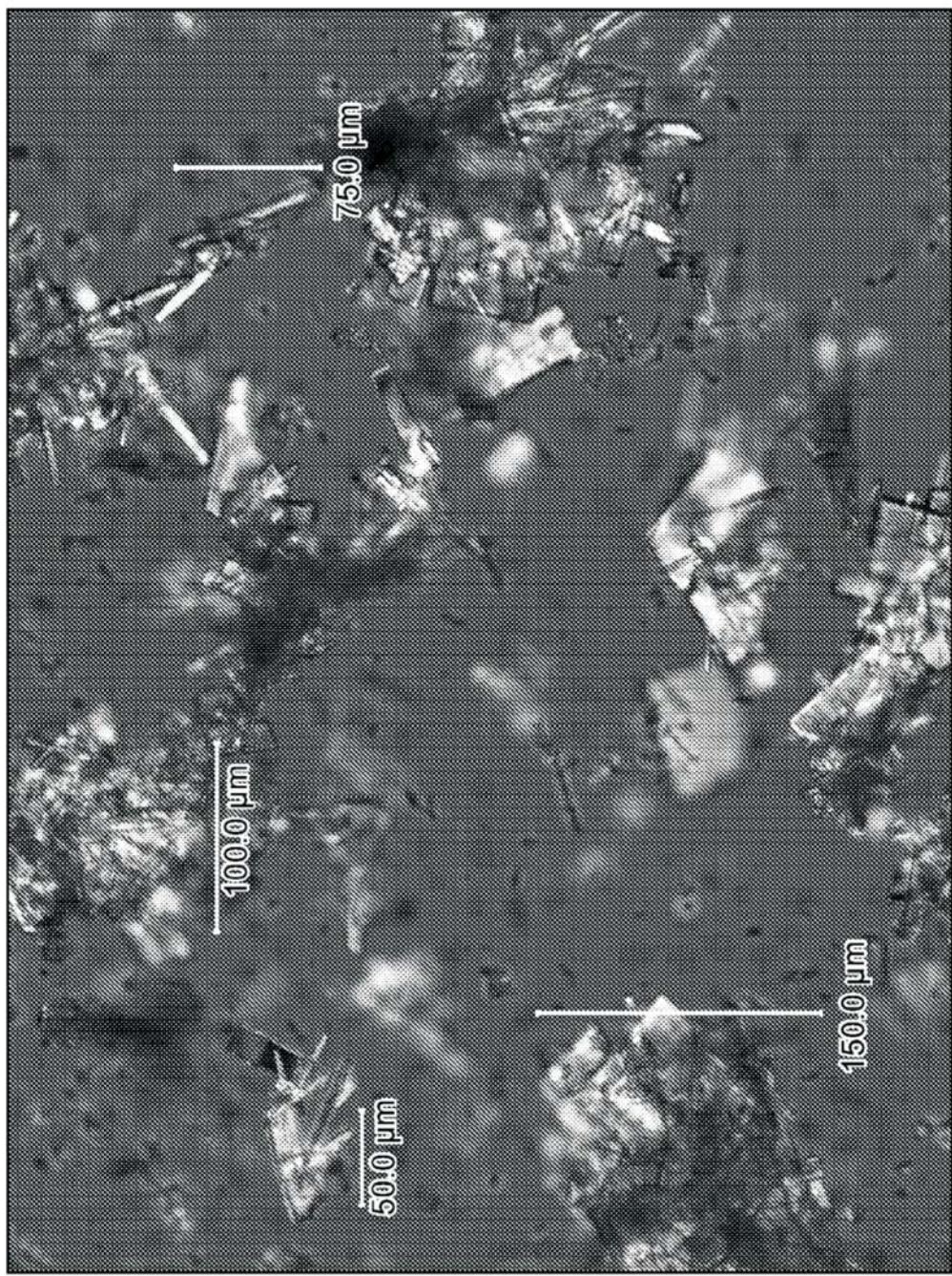


FIG. 34

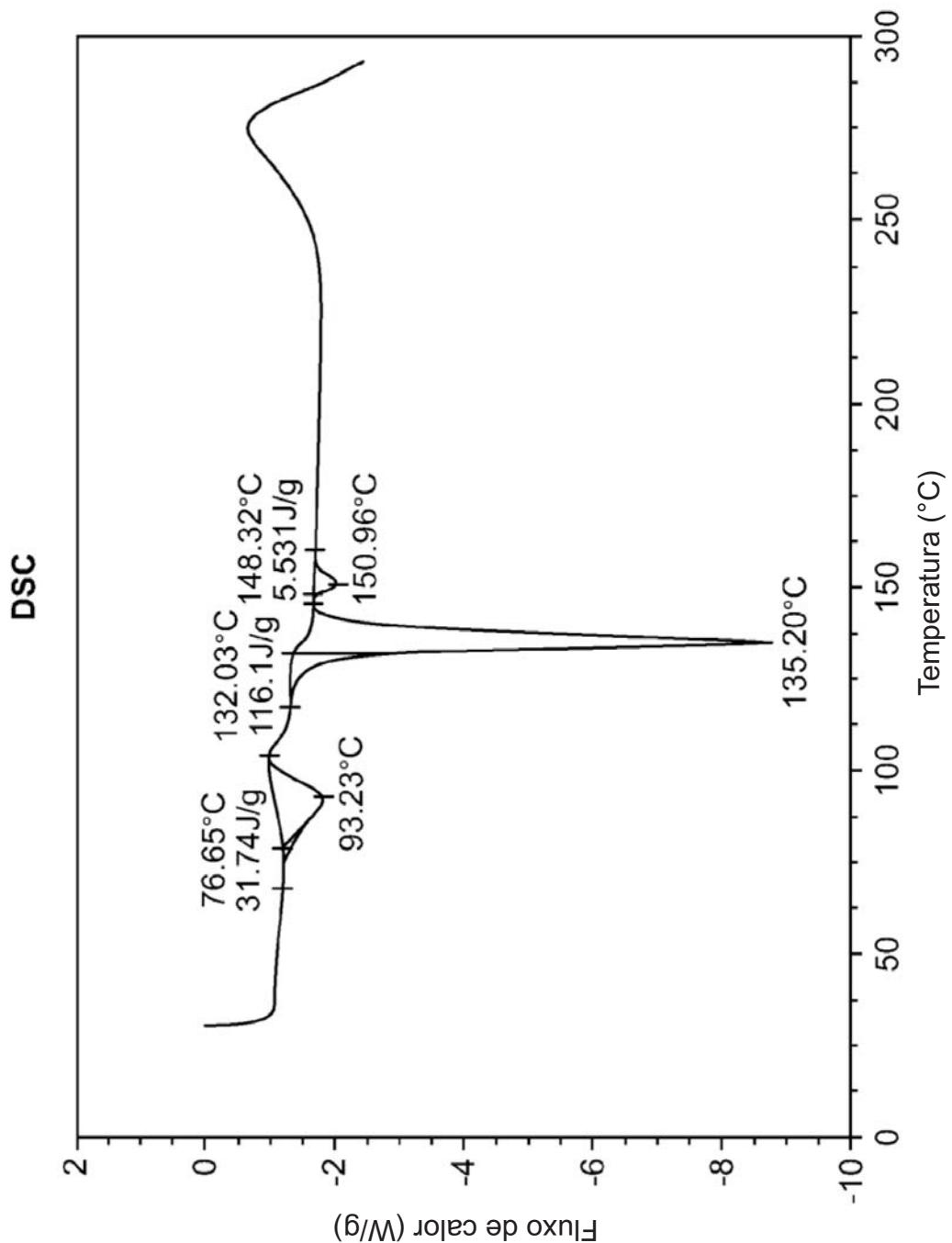


FIG. 35

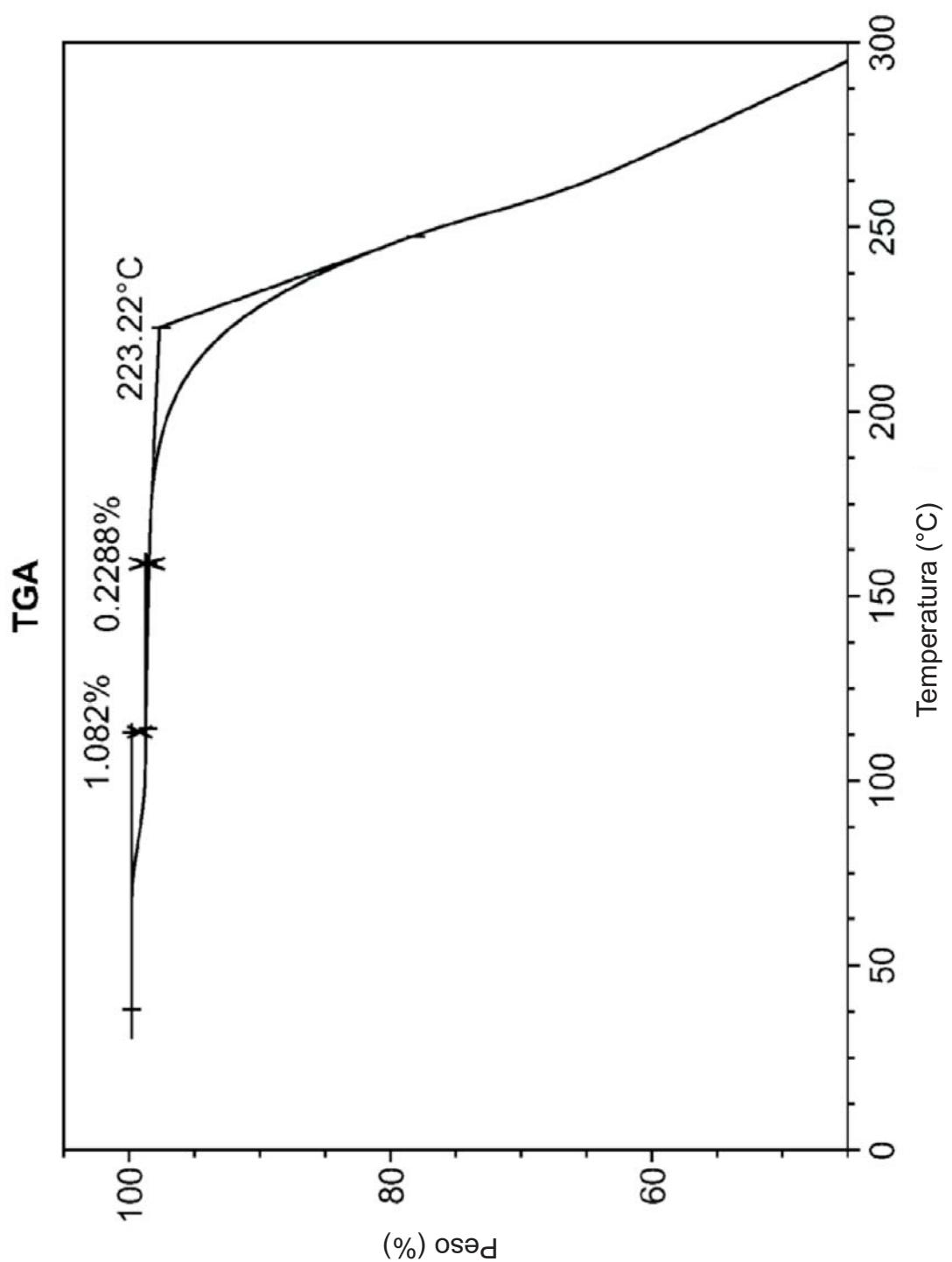


FIG. 36

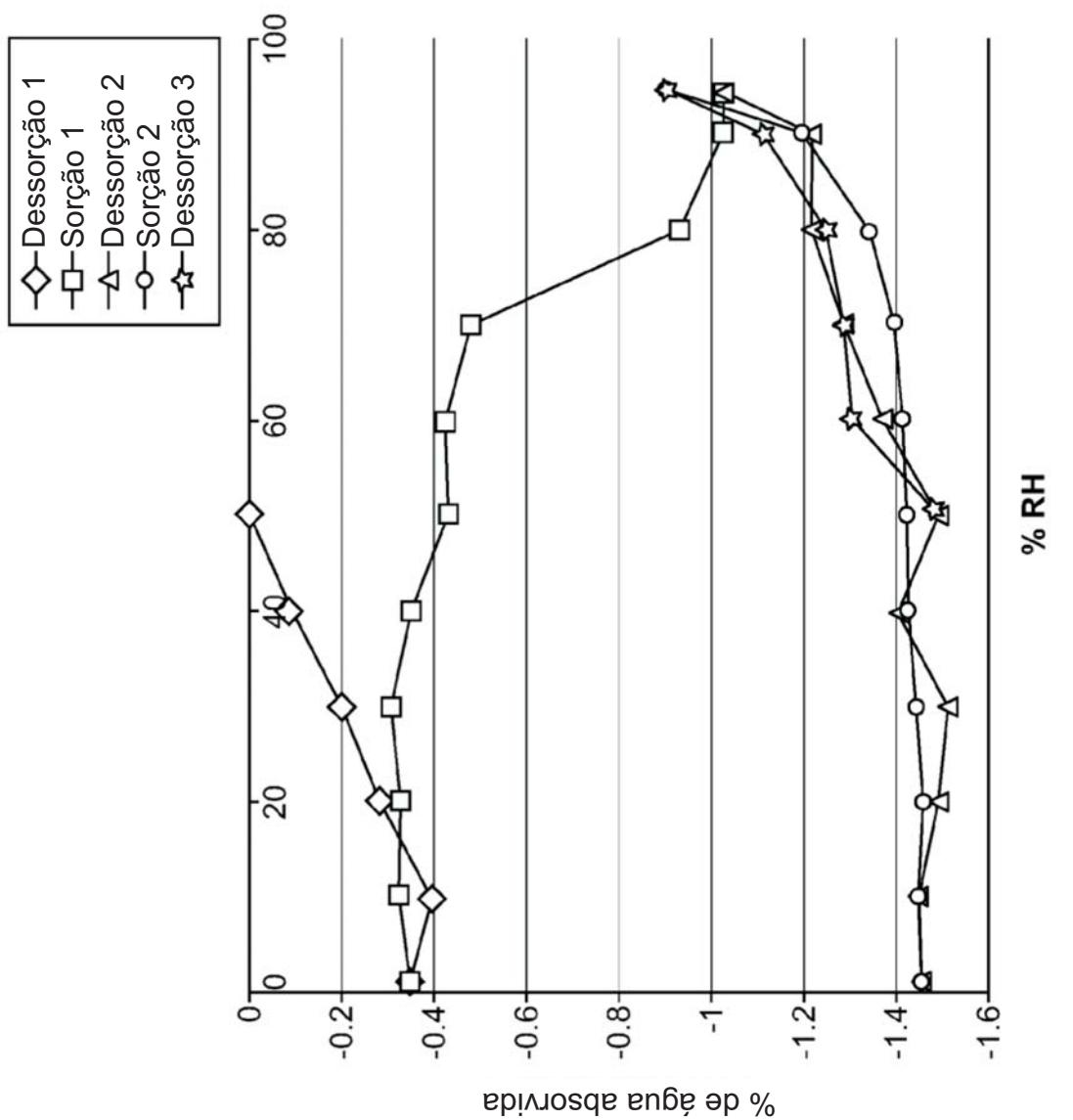


FIG. 37

Hsuspenção à temperatura ambiente em 0,5% de metil celulose em água por 7 dias

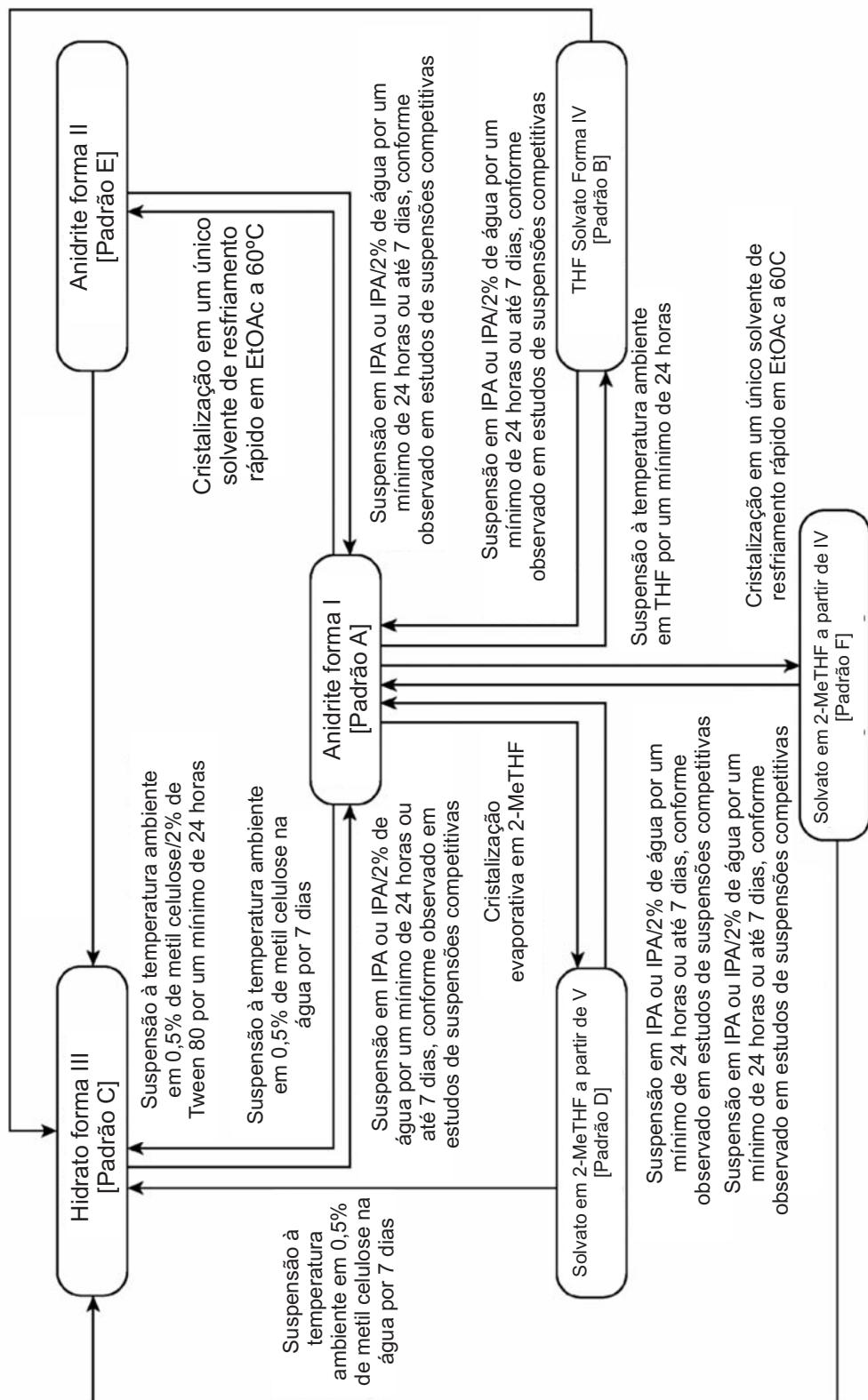


FIG. 38

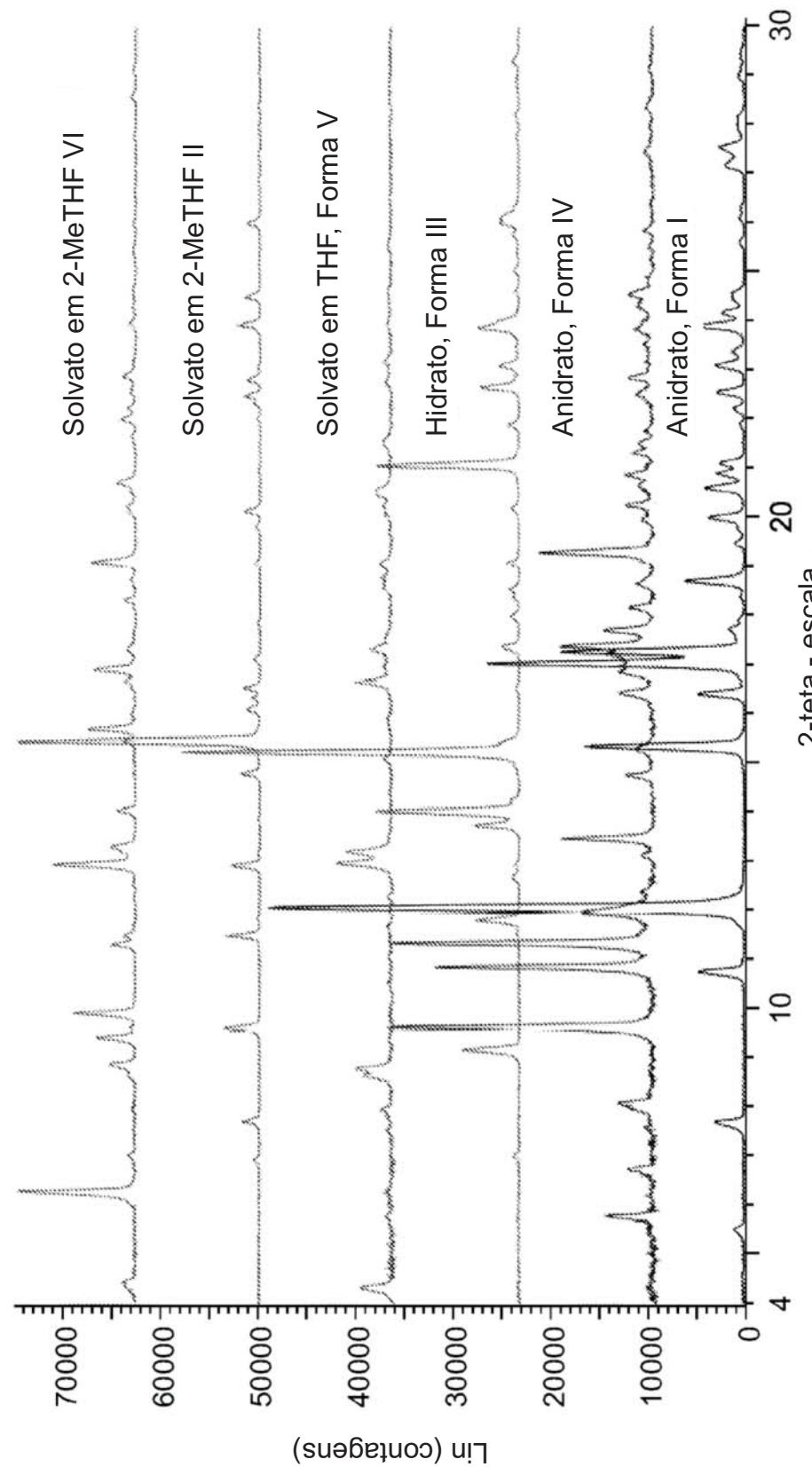


FIG. 39

40/45

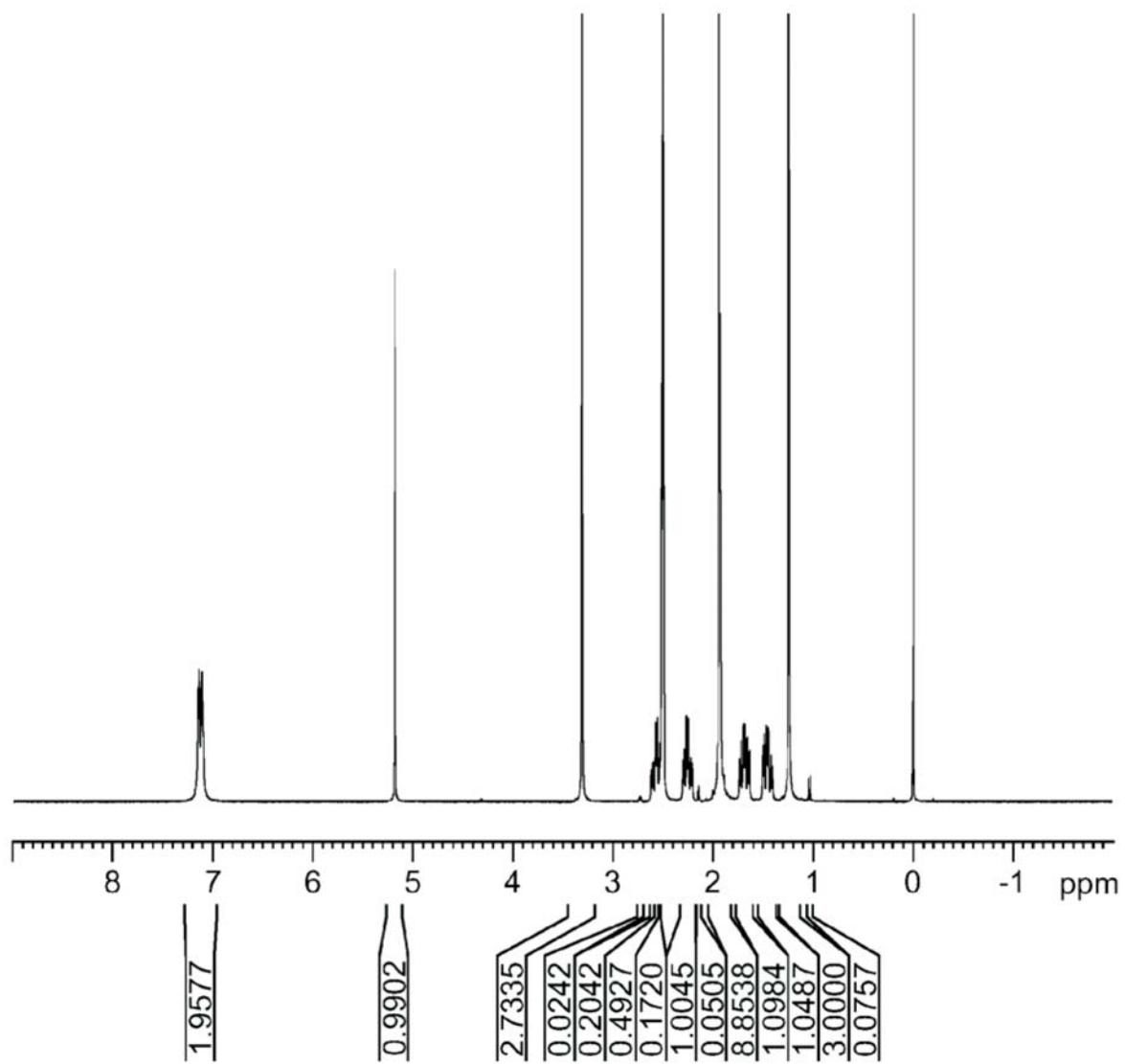


FIG. 40

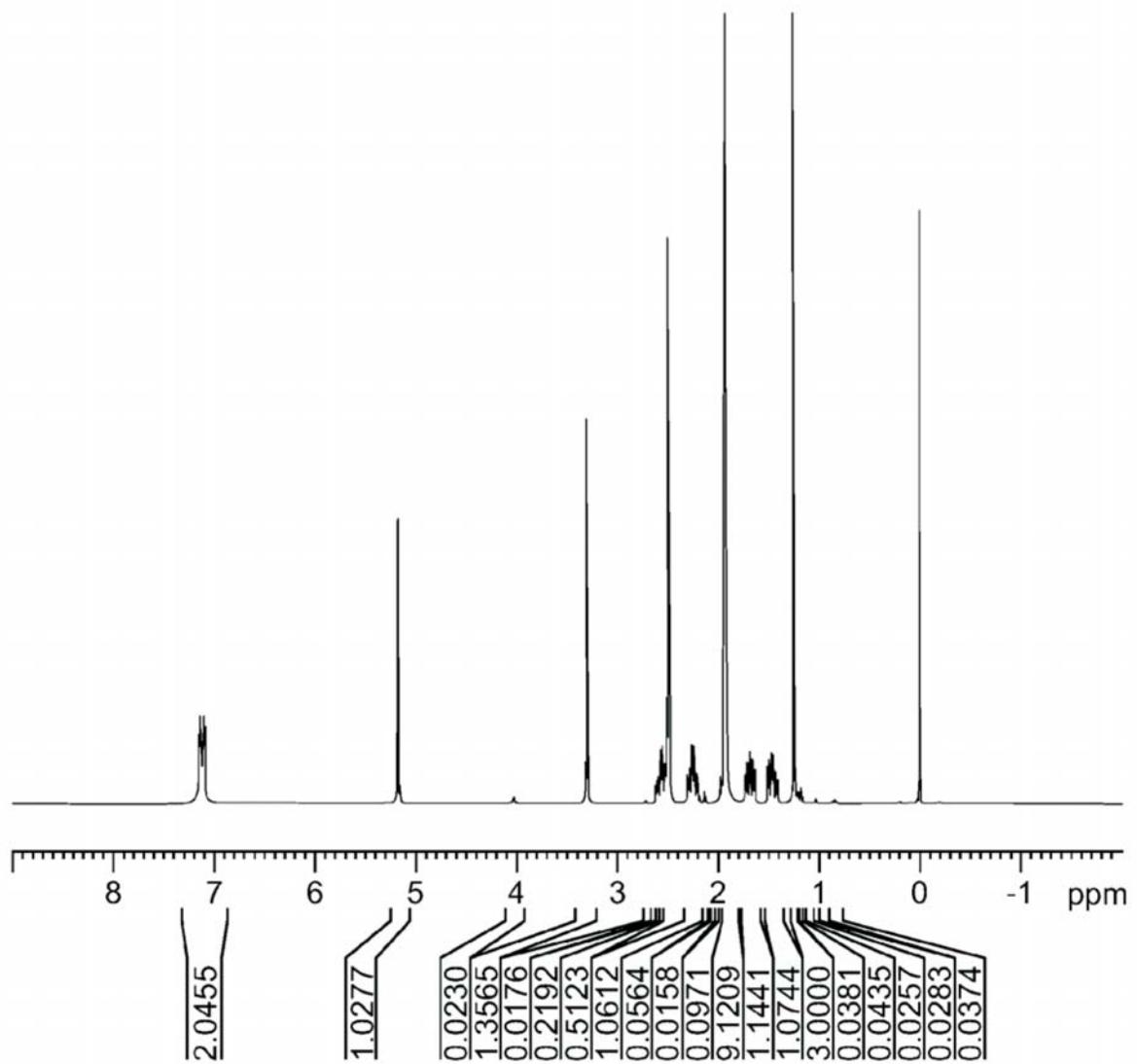


FIG. 41

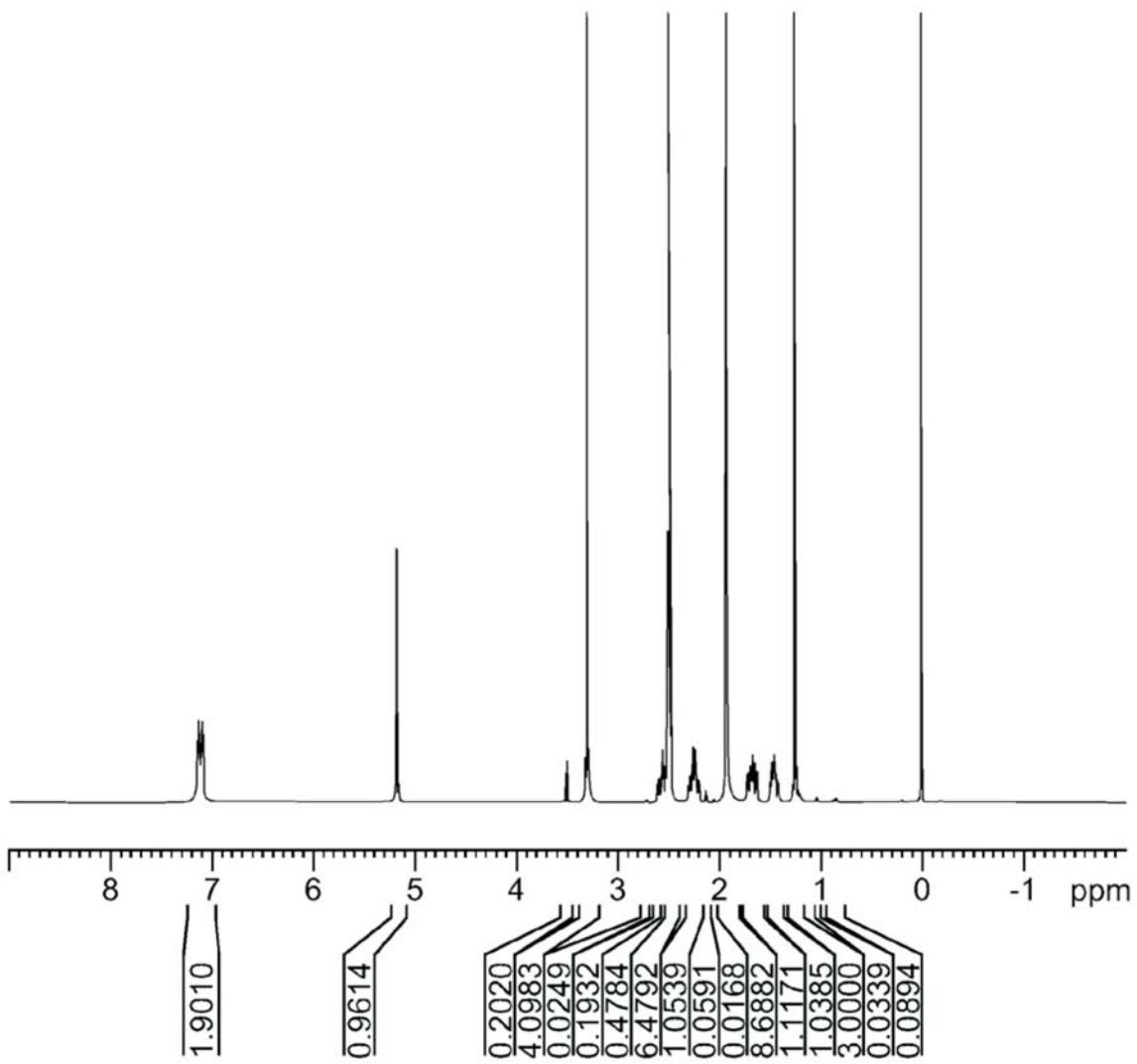


FIG. 42

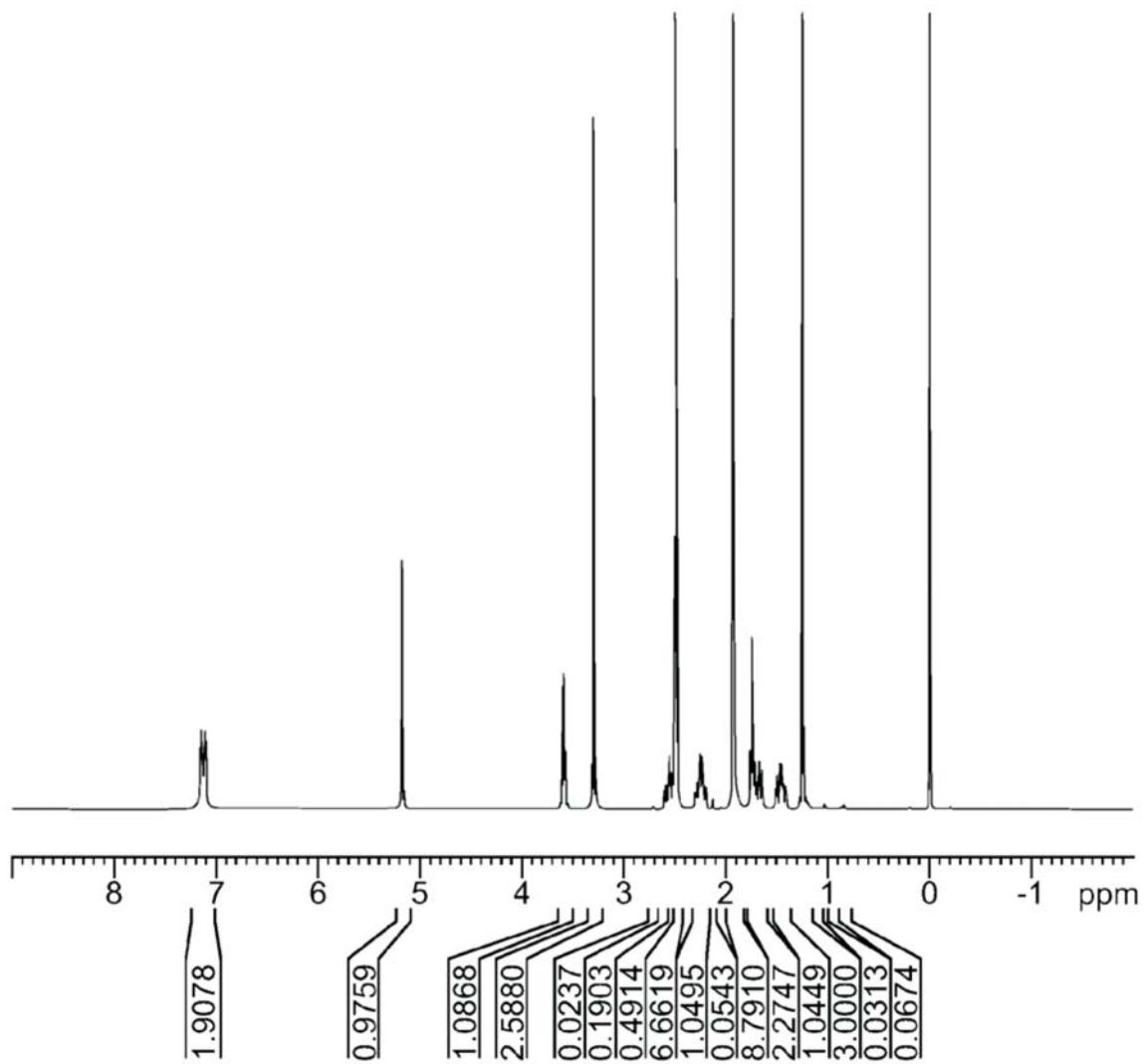


FIG. 43

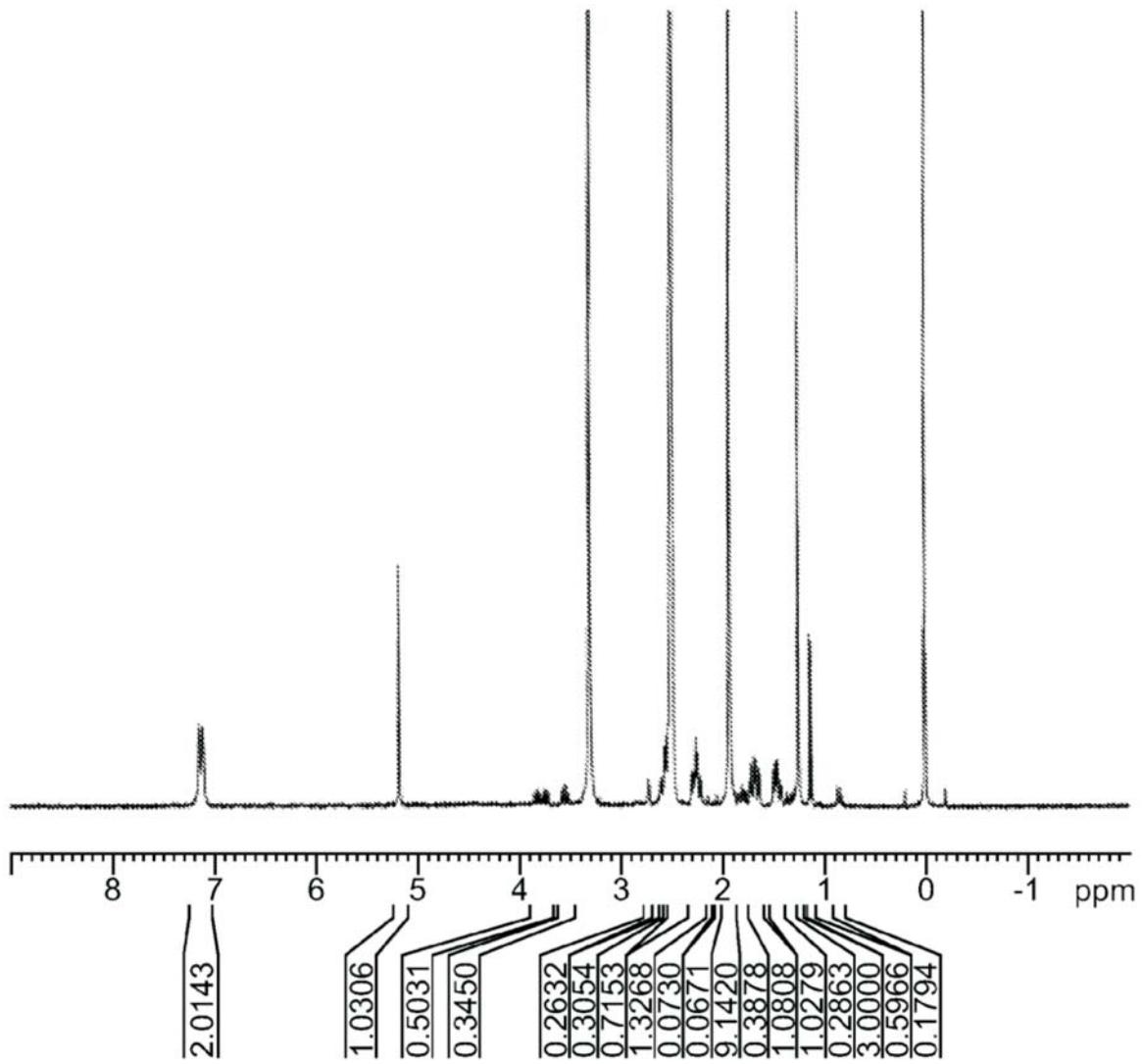


FIG. 44

45/45

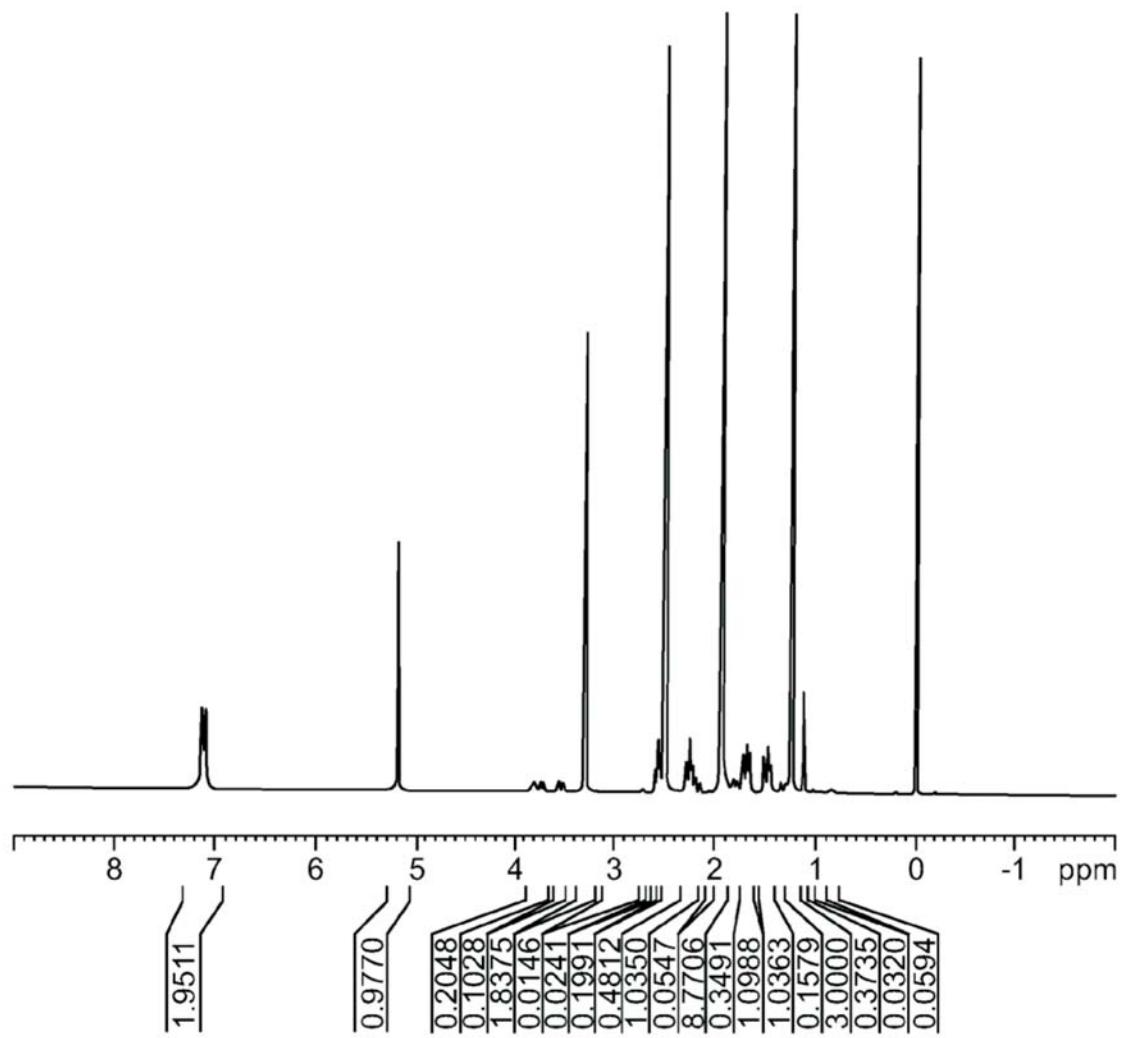


FIG. 45