(12) **PATENT**

(19) NO (11) **332723** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 31/05 (2006.01)
A61J 1/14 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 31/569 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041338	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.08.27 PCT/US2002/27576
(22)	Inng.dag	2004.03.31	(85)	Videreføringsdag	2004.03.31
(24)	Løpedag	2002.08.27	(30)	Prioritet	2001.08.31, US, 316653
(41)	Alm.tilgj	2004.05.28			
(45)	Meddelt	2012.12.27			

(73) Innehaver Corcept Therapeutics Inc, 275 Middlefield Road, Suite A, US-CA94025 MENLO PARK, USA
(72) Oppfinner Joseph K Belanoff, 1 Southgate Drive, US-CA94062 WOODSIDE, USA
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Anvendelse av glukokortikoidreseptorantagonist for fremstilling av medikamenter til inhibering av kognitiv svekkelse hos voksne med Downs syndrom**

(56) Anførte publikasjoner
OITZL ET AL.: ¿Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats¿, EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE vol. 10, no. 12, side 3759 ¿ 3766
WO 0137840 A1
WO 9959596 A1

(57) Sammendrag

Søknaden angår generelt området psykiatri. Spesielt angår søknaden oppdagelsen at midler som er i stand til å inhibere bindingen av kortisol til sine reseptorer kan bli brukt i fremgangsmåter for å forhindre eller reversere kognitiv svekkelse i voksne med Downs syndrom. Mifepriston, som er en kraftig spesifikk glukokortikoidreseptorantagonist, kan bli brukt i disse fremgangsmåter. Det er også beskrevet et sett for å forhindre eller reversere kognitiv svekkelse i en DS-pasient innbefattende en glukokortikoidreseptorantagonist samt instruksjonsmateriale som beskriver indikasjonene, doseringene og administrasjonsskjemaet for glukokortikoidreseptorantagonisten.

Område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse er basert på oppdagelsen av at midler som er i stand til å inhibere den biologiske virkning av glukokortikoidreseptoren, kan bli brukt for å forebygge, reversere eller inhibere kognitiv svekkelse hos voksne med Downs syndrom.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Downs syndrom (DS) er den vanligste genetiske årsak til mental tilbakeståenhet og sannsynligvis den tidligst identifiserte tilstand assosiert med mental svekkelse (Pulsifer, *J Int Neuropsychol Soc* 2: 159-76 (1996). DS stammer fra en av tre kromosomale abnormaliteter. Vanligst (95 % av tilfellene) er DS resultatet av trisomy 21 eller tilstedeværelsen av et ekstra kromosom 21 i ellers diploide celler. Trisomy 21 stammer vanligvis fra ikkedisjunksjon av kromosom 21 under meiose av gametene og bringer det totale antall kromosomer hos det voksne avkom opp til 47. DS kan også stamme (i omkring 2-4 % av tilfellene) fra translokasjonshendelser som opptrer når et fragment av kromosom 21 blir festet til et annet kromosom, mest typisk kromosom 14. Den sjeldneste form for DS (omkring 1-4 % av tilfellene) stammer fra ikkedisjunksjon av kromosom 21 under tidlig embryogenese. Slike individer er mangefasetert med både normale og trisomiske celler til stede.

DS-individer er nesten uten unntak kognitivt svekket, hvor de fleste har en IQ mellom 40 og 60, selv om IQ-verdien innen det normale området er mulige (Epstein i Scriver et al. eds., *The metabolic basis of inherited diseases,* New York: McGraw-Hill (1989)). Generelt kommer vesentlige, utviklingsmessige forsinkelser til syne i barn under spedbarnsalder og tidlig barndom (se Pulsifer, *supra*).

Overliggende i denne tidlige kognitive svekkelse er imidlertid en alvorligere nedbrytning av tankegang som starter å komme til syne ettersom individer med DS blir eldre. Voksne med DS har en høy risiko for å utvikle klinisk demens lignende den som observeres i Alzheimers sykdom. Klinisk demens blir observert i 25-30 % av DS-individer ved 40 års alder og i 75 % av DS-individer ved 60 års alder (Lai og Williams, *Arch Neuro* 46: 849-53 (1989), Johanson et al., Dementia 2: 159-168 (1991)). Andre individer oppviser markert kognitiv svekkelse, men tilfredsstiller ikke de diagnostiske kriterier for klinisk demens. (Johansen et al., Dementia 7: 221-5 (1996), Burt et al., *Am J Ment Retard* 103: 140-45 (1998)). Rapporterte

manifestasjoner av kognitiv svekkelse hos voksne med DS innbefatter hukommelsestap, anomia, apraxia og svekkelse av selvhjelpsferdigheter (Loft og Lai, *Annals Neurology* 12: 210-215 (1982), Young og Kramer, *Mental Retard* 29: 75-9 (1991), Haxby og Shapiro, i Nadel & Epstein eds., *Alzheimer's disease and Down syndrome,* New York: Wiley-Liss (1992)). Med moderne medisinsk behandling vil over halvparten av individer med DS overleve inntil 50 årene og 13,5 % vil fremdeles være i live ved alder 68 (Baird og Sadovnick, *Hum Genet* 82: 291-2 (1989)). Følgelig er problemet med kognitiv svekkelse hos voksne med DS alvorlig og voksende.

Ingen effektiv behandling for den kognitive svekkelse og nedgang hos DS-individer er kjent. Selv om flere forsøk på å behandle kognitiv svekkelse i DS-individer har vært rapportert har ingen oppnådd vesentlig suksess. Geldmacher et al. (*J Geriatr Psychiatry Neurol* 10: 99-104 (1997)) behandles DS-voksne med selektive serotoninopptaksinhibitorer (SSRIs), men det er rapportert forbedring kun i ikke-kognitive oppførselssymptomer. Basert på teorien at de kognitive svekkelser observert i DS kan være knyttet til dysfunksjon av det cholinergiske system har oppmuntrende resultater i småskala-forsøk av donepezil (Kishani et al., *Lancet* 353: 1064 (1999)) og nikotin (Seidl et al., *Lancet* 356: 1409-10 (2000)) blitt rapportert. Imidlertid har randomiserte, kliniske forsøk til gode å validere disse studier og både nikotin og donepezil har ulemper som terapeutiske midler. Piracetam, som er et medikament som virker på glutamatergisk neurotransmisjon og som har vært rapportert å øke kognitiv funksjon, har blitt vurdert i DS-barn, men klarte ikke å øke kognitiv funksjon (Lobaugh et al., *Arch Pediatr Adolesc Med* 155: 442-8 (2001)). Således er det et behov for et medikament som gir en effektiv behandling for å forebygge, inhibere eller reversere den kognitive svekkelse observert i DS-voksne.

Kortisol, som er et glukokortikoidhormon som blir utskilt som svar på ACTH (kortikotropin), viser cirkadiansk rytmevariasjon og er videre et viktig element i reaksjonen på mange fysiske og psykologiske stresspåvirkninger. Det har blitt foreslått at med alderen blir det regulatoriske kortisolsystem hyperaktivert hos enkelte individer, noe som resulterer i hyperkortisolemi. Det har i tillegg blitt postulert at høye nivåer av kortisol er neurotoksiske, spesielt i hippokampus som er en hjernestruktur som er antatt å være sentral for prosesseringen av temporær lagring av kompleks informasjon og hukommelse (se for eksempel Sapolsky et al., Ann. NY Acad. Sci. 746: 294-304,1994, Silva, Annu. Rev. Genet. 31: 527-546, 1997, de Leon et al., J. Clin. Endocrinol & Metab. 82: 3251, 1997, Maeda et al., supra).

Studier av humane individer som har mottatt behandling med eksogene glukokortikoider ved terapeutiske nivåer har antydet at glukokortikoider kan spille en rolle i korttids, reversibel hukommelsessvikt (se for eksempel Wolkowitz et al., Am J. Psychiatry 147: 1297-1303, 1990, Keenan et al., Neurology 47: 1396-1402, 1996, Newcomer et al., Arch Gen. Psychiatry 56: 527-533, 1999). Videre har det blitt antydet at basalnivåer av kortisol som kronisk er ved den høye ende av det normale området, det vil si nivåer som tilsvarer topp cirkadianske verdier eller omtrent de nivåer som blir observert under stress, medvirker til den svekkede, kognitive oppførsel og tap av hippokampalmediert hukommelsesfunksjon observert i aldring (se for eksempel Lupien et al., J. Neurosci.14: 2893-2903, 1994, Lupien et at., Nat. Neurosci 1: 69-73,1998).

Basale kortisolnivåer er like i DS og ikke-DS-individer (Murdoch et al., J Ment Defic Res 23: 157-62 (1979), Ramunni et al., J Endocrinol Invest 22S10:5708 (1999)). Svekket aktivitet av HPA-aksen som svar på ACTH har blitt rapportert i DS-individer (Murdoch et al., supra), men signifikansen av dette funn er ukjent. Således har det ikke vært noen tegn før foreliggende oppfinnelse, på at en glukokortikoidreseptor-antagonist kan være et effektivt middel til å forhindre eller reversere kognitiv svekkelse i voksne med DS, spesielt i pasienter som har kortisolnivåer som faller innenfor et normalområde. Mange av virkningene til kortisol blir fremmet ved binding til type I (mineralokortikoid)reseptoren, som foretrukket blir opptatt i forhold til type II (glukokortikoid)reseptor ved fysiologiske kortisolnivåer. Ettersom kortisolnivåer øker blir flere glukokortikoidreseptorer opptatt og aktivert. Fordi kortisol spiller en essensiell rolle i metabolisme, ville inhibering av alle kortisolmedierte aktiviteter imidlertid være dødelig. Følgelig er antagonister som spesifikt forhindrer type II glukokortikoidreseptorfunksjoner, men ikke antagoniserer type I mineralokortikoidreseptorfunksjoner av spesiell nytte i foreliggende oppfinnelse. RU486 og lignende antagonister er eksempler på denne kategori reseptorantagonister.

Foreliggende oppfinnere har bestemt at glukokortikoidreseptorantagonister så som RU486 er effektive midler til å forhindre eller reversere kognitiv svekkelse i DS-voksne med normale, økede eller minskede kortisolnivåer. Foreliggende oppfinnelse tilfredsstiller følgelig behovet for et effektivt, preventivt trekk for kognitiv svekkelse i DS-pasienter ved å fremskaffe medikamenter for å administrere glukokorti-koidreseptorantagonister for å forbedre kognitiv funksjon hos DS-pasienter.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen fremskaffer anvendelse av glukokortikoidreseptorantagonister for fremstilling av medikamenter for å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse hos en voksen med Downs syndrom som angitt i krav 1. Slike medikamenter kan administreres som en terapeutisk effektiv mengde av en glukokortikoidreseptorantagonist med det forbehold at pasienten ikke på annen måte er i behov for behandling med en glukokortikoidreseptorantagonist.

I en utførelsesform av oppfinnelsen omfatter glukokortikoidreseptorantagonisten en steroid stamme med minst en fenylinneholdende enhet i 11-beta-posisjonen av steroidstammen. Den fenylinneholdende enhet i 11-beta-posisjonen av steroidstammen kan være en dimetylaminofenylenhet. I Alternative utførelsesformer omfatter glukokortikoidreseptorantagonisten mifepriston, eller glukokortikoidreseptorantagonisten er valgt fra gruppen bestående av RU009 og RU044.

I andre utførelsesformer er glukokortikoidreseptorantagonisten 4a(S)-Benzyl-2(R)-prop-1-ynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a(R)-oktahydro-fenantren-2,7-diol, 4a(S)-Benzyl-2(R)-kloroetynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a(R)-oktahydro-fenantren-2,7-diol, eller (llb,17b)-11-(1,3-benzodioksol-5-yl)-17-hydroksy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on.

Glukokortikoidreseptorantagonisten kan bli administrert i en daglig mengde på mellom omkring 0,5 til omkring 20 mg pr kg kroppsvekt pr. dag, mellom omkring 1 til omkring 10 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag, eller mellom omkring 1 til omkring 4 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag. Administrasjonen kan være en gang pr. dag. Alternativt er måten for glukokortikoidreseptorantagonistadministrasjonen oral eller ved transdermal applikasjon med en nebulisert suspensjon eller med en aerosolspray.

En videre forståelse av naturen og fordelene ved foreliggende oppfinnelse blir oppnådd ved referanse til de gjenværende deler av beskrivelsen og kravene.

Definisjoner

Uttrykket "behandling" refererer til enhver indikasjon på lykkethet i behandlingen eller lettelsen av en skade, sykdom eller tilstand, innbefattende enhver objektiv

eller subjektiv parameter, så som tilbakegang, remisjon, minskning av symptomer eller skadepåføring, patologi eller tilstand mer tolererbar for pasienten, senkning i hastigheten av degenerasjon eller nedgang, det å gjøre sluttpunktet for nedbrytning mindre svekkende, det å forbedre en pasients fysiske eller mentale velvære eller i enkelte situasjoner å forhindre igangsettingen av demens.

Behandlingen eller forbedringen av symptomer kan være basert på objektive eller subjektive parametre, innbefattende resultatene av en fysisk undersøkelse, neuropsykiatriske oppgaver og/eller en psykiatrisk vurdering. For eksempel behandler det aktuelle medikamentet, suksessrikt kognitiv svekkelse hos en DS-pasient ved å forbedre utførelsen av hukommelsesoppgaveforsøk og/eller senkning eller forhindring av hastigheten til eller utsettingen av kognitiv svekkelse.

Uttrykket "Downs syndrom" refererer til en tilstand forårsaket av delvis eller fullstendig aneuploiditet av humant kromosom 21 eller dysregulering av kromosom 21 genuttrykk. Trisomy, translokasjon eller mosaikkdannelse av kromosom 21 gir opphav til Downs syndrom.

Uttrykket "voksen" refererer til en person av alder 18 år eller mer.

Uttrykket "kognitiv svekkelse" refererer til tap av egenskapen å huske konkrete fakta (navn eller gjenstander) eller å løse logiske problemer.

Uttrykket "demens" refererer til en psykiatrisk tilstand i sin videste forstand som definert American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fjerde utgave, Washington, D.C., 1994 ("DSM IV"). DSM-IV definerer "demens" som karakterisert ved multiple, kognitive svekkelser som innbefatter hemming i hukommelse og opplister forskjellige demenstyper i henhold til antatt etiologi. DSM-IV presenterer en generelt akseptert standard for slik diagnostisering, kategorisering og behandling av demens og assosierte, psykiatriske lidelser.

Uttrykket "kortisol" refererer til en familie av sammensetninger også referert til som hydrokortison og enhver syntetisk eller naturlig analog derav.

Uttrykket "glukokortikoidreseptor" ("GR") refererer til en familie av intracellulære reseptorer også referert til som kortisolreseptoren som spesifikt binder til kortisol

og/eller kortisolanaloger. Uttrykket innbefatter isoformer av GR, rekombinant GR og mutert GR.

Uttrykket "mifepriston" refererer til en familie av sammensetninger også referert til som RU486 eller RU38.486, eller 17-beta-hydroksy-ll-beta-(4-dimetylaminofenyl)-17-alfa-(1-propynyl)-estra-4,9-dien-3-on), eller 11 beta-(4dimetylaminofenyl)-17 beta-hydroksy-17-alfa-(1-propynyl)-estra-4,9-dien-3-on), eller analoger derav som binder til GR, typisk med høy affinitet og inhiberer de biologiske effekter satt i gang/mediert av bindingen av enhver kortisol eller kortisolanalog til en GR-reseptor. Kjemiske navn for RU-486 varierer, for eksempel har RU486 også blitt betegnet: 1lB-[p-(Dimetylamino)fenyl]-

17B-hydroksy-17-(1-propynyl)-estra-4,9-dien-3-on; 11B-(4-dimetyl-aminofenyl)-17B-hydroksy-17A-(prop-1-ynyl)-estra-4,9-dien-3-on; 17B-hydroksy-11B-(4-dimetylaminofenyl-1)-17A-(propynyl-1)-estra-4,9-dien-3-on; 17B-hydroksy-11B-(4-dimetylaminofenyl-1)-17A-(propynyl-l)-E; (11B,17B)-11- [4-dimetylamino)-fenyl]-17-hydroksy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on; og 11B-[4(N,N-dimetylamino)fenyl]-17A-(prop-1-ynyl)-D-4,9-estradien-17B-01-3-on.

Uttrykket "spesifikk glukokortikoidreseptorantagonist" refererer til enhver sammensetning eller forbindelse som delvis eller fullstendig inhiberer (antagoniserer) bindingen av en glukokortikoidreseptor (GR) agonist, så som kortisol eller kortisolanaloger, syntetiske eller naturlige, til en GR. En "spesifikk glukokortikoidreseptorantagonist" refererer også til enhver sammensetning eller forbindelse som inhiberer enhver biologisk respons assosiert med bindingen av en GR til en antagonist. Med "spesifikk" menes at medikamentet binder preferensielt til GR heller enn mineralokortikoidreseptoren (MR) med en affinitet på minst 100 ganger og ofte 1000 ganger.

En pasient "som ikke ellers er i behov for behandling med en glukokortikoidreseptorantagonist" er en pasient som ikke lider av en tilstand som er kjent innen faget til effektivt å kunne behandles med glukokortikoidreseptorantagonister. Tilstander som er kjent innen faget til effektivt å kunne behandles med glukokortikoidreseptorantagonister innbefatter Cushings sykdom, narkotikaabstinenser, psykose, demens, stresslidelser og psykotisk alvorlig depresjon.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår en overraskende oppdagelse at midler som er i stand til å inhibere glukokortikoidinduserte, biologiske responser er effektive til å behandle kognitiv svekkelse i individer med Downs syndrom. Målpasienten er en som enten ikke har startet aldersrelatert, kognitiv svekkelse eller nettopp har startet å svekkes fra en basislinje satt som en ung voksen. Ved behandling av kognitiv svekkelse kan de aktuelle medikamenter, fortrinnsvis forhindre svekkelsen av hukommelse og/eller hastigheten av eller utstrekningen av enhver ytterligere nedgang i hukommelsesfunksjon. Slike medikamenter kan virke som GR-antagonister som blokkerer interaksjonen av kortisol med GR til å behandle eller lette kognitiv svekkelse. De aktuelle medikamentene er effektive til å forbedre hukommelsesfunksjonen eller forhindre eller bremse ytterligere hukommelsessvekkelse eller kognitiv funksjon i en individuell DS-pasient påvirket av enten normale eller økede nivåer av kortisol eller andre glukokortikoider, naturlige eller syntetiske.

Kortisol virker ved å binde til en intracellulær, glukokortikoidreseptor (GR). I mennesker er glukokortikoidreseptorer til stede i to former: en ligandbindende GR-alfa på 777 aminosyrer og en GR-beta isoform som er forskjellig kun i de siste femten aminosyrer. De to typer GR har høy affinitet for sine spesifikke ligander og er betraktet som å virke via samme signaltransduksjonsveier.

De biologiske effekter av kortisol, innbefattende sykdommer eller dysfunksjoner forårsaket av hyperkortisolemi, kan bli modulert og kontrollert ved GR-nivået ved å bruke reseptorantagonister. Flere forskjellige klasser av midler er i stand til å virke som GR-antagonister, det vil si å blokkere de fysiologiske effekter av GR-agonistbinding (den naturlige agonist er kortisol). Disse antagonister innbefatter sammensetninger som ved binding til GR, blokkerer egenskapen av en agonist til effektivt å binde til og/eller aktivere GR. En familie av kjente GR-antagonister, mifepriston og relaterte forbindelser er effektive og kraftige anti-glukokortikoidforbindelser i mennesker (Bertagna, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 59: 25, 1984). Mifepriston binder til GR med høy affinitet med en K for dissosiasjon < 10^{-9} M (Cadepond, *Annu. Rev. Med*. 48: 129, 1997). Således blir, i en utførelsesform av oppfinnelsen, mifepriston og relaterte forbindelser benyttet for å fremstille medikamenter til å forhindre kognitiv svekkelse i voksne med DS.

1. Diagnose av kognitiv svekkelse i voksne med Downs syndrom

a. Identifisering av Downs syndrom pasienter

Downs syndrom pasienter blir vanligvis diagnostisert ved fødsel grunnet de karakteristiske fysiske trekk assosiert med trisomy 21. Den fysiske fenotype av DS innbefatter mikrocefaly, oppadskrånende øyne, bred hals og hender som er små med innadkurvende femte finger og en eneste apefure over håndflaten. DS-individer er vesentlig kortere enn ikke-DS-populasjonen med en gjennomsnittlig høyde for voksne menn på omkring 1,52 m og omkring 1,32 m for kvinner.

Neurofysiologisk oppviser individer med DS uforholdsmessig svekket tale og uttrykkelige språkferdigheter, spesielt i artikulasjon, fonologi og uttrykksmessig syntaks (Fouler, i *Cicchetti & Beeghly* eds., Children with Down Syndrome: A developmental perspective (s. 302-328) New York: Cambridge University Press, 1990) og mangler i verbal korttidshukommelse (Marcell & Armstrong, Am J Mental Deficiency 87: 86-95 (1982); Varnhagen et al., Am J Mental Deficiency 91: 398-405 (1987)). Avbildning av DS-pasienter viser at de typisk har redusert hjernestørrelse (omkring 76 % av normal) og redusert kompleksitet av foldemønsteret (Coyle et al., Brain Res Bull 16: 773-87 (1986), Wisniewski, Am J Med Genet 7: 274-81 (1990)). Små frontallapper, en lite operkulum, en smal øvre temporal gyrus og redusert volum av hippocampus, cerebellum og hjernestamme er typisk.

Selv om merkene på DS er tydelige ved fødsel, er vesentlig svekkelse i tankegang og tilpasningsmessig oppførsel ikke vanligere i DS-pasienter under 50 års alder enn i voksne med andre former for mental tilbakeståenhet. I motsetning til dette er individer med DS over alder 50 mye mer sannsynlig å oppvise markert kognitiv svekkelse (Zigman et al., Am J Ment Retard 100: 403-12 (1996)). Således blir, i en utførelsesform av oppfinnelsen, antiglukokortikoidterapi gitt til en DS-pasient ved å starte ved omtrent 50 års alder for å utsette angrepet av kognitiv svekkelse. Imidlertid, siden de neuropatologiske mekanismer av kognitiv svekkelse kan starte før symptomer på kognitiv svekkelse blir synlige, kan GR antagonistterapi bli satt i gang ved en tidligere alder, for eksempel ved omtrent 45, 40, 35 eller 30 års alder. Tidsforløpet av moden aldring observert i DS-pasienter (det vil si endringer i hår, hudelastisitet, motoriske ferdigheter og skjelettstruktur, se Oliver og Holland, Psychological Medicine 16: 307-12 (1986)) kan bli brukt for å vurdere når GR antagonistterapi bør bli satt i gang for et spesielt individ med DS.

Det finnes forskjellige metoder til å diagnostisere igangsettingen av kognitiv svekkelse i en DS-pasient og å undersøke effektiviteten av behandling. Disse innbefatter utførelse av psykiatriske tester for å bestemme CDR, utførelse av hukommelsestester og utførelse av psykiatriske tester for demens. Resultatene av disse tester kan bli vurdert i forbindelse med andre objektive tester som beskrevet nedenfor. Disse metoder er også anvendelige for å undersøke effektiviteten av de aktuelle medikamentene til å forbedre hukommelse eller senke eller svekke ytterligere forverring i hukommelse eller kognitiv nedgang i en pasient med DS. Selv om utfører kan benytte ethvert sett av foreskrevne eller empiriske kriterier som er definert i vitenskapelig og patentlitteratur, til å diagnostisere tilstedeværelsen av DS som en indikasjon til å utføre metodene ifølge oppfinnelsen, er enkelte illustratoriske, diagnostiske veiledninger og eksempler på relevante symptomer og tilstander beskrevet nedenfor. Subjektive og objektive kriterier kan bli brukt til å måle og undersøke effekten av en spesiell GR-antagonist, farmasøytisk formulering, dosering, behandlingsskjema eller regime.

b. Undersøkelse og diagnostisering av kognitiv svekkelse og funksjon med testresultater

Voksne med DS utvikler om ubehandlet, ofte kognitiv svekkelse som kan eller kan ikke fortsette over til klinisk demens. Følgelig kan kognitiv svekkelse i voksne med DS bli målt med tester som undersøker kognitiv svekkelse. Kognitiv svekkelse kan bli diagnostisert med formell psykiatrisk undersøkelse ved å bruke subjektiv diagnose eller objektive forsøkskriterier for å bestemme hvorvidt et individ er angrepet av kognitiv svekkelse. Slike tester blir fortrinnsvis utført tidlig i forløpet av (i de tidlige stadier av) DS-relatert kognitiv svekkelse og mest foretrukket før voksen kognitiv svekkelse setter inn. Dette er spesielt kritisk i tilfelle med DS-pasienter som kan ha en øket risiko for progresjon til Alzheimers sykdom, for eksempel pasienter som bærer apolipoprotein ε4 genotypen (se for eksempel Tierney et al., Neurology 45: 149-154, 1996).

Kognitiv funksjon kan bli diagnostisert og vurdert ved å bruke enhver av de mange objektive tester eller kriterier som er velkjent og akseptert innen feltene psykologi eller psykiatri. Objektive tester kan bli brukt for å bestemme hvorvidt et individ lider av svekket hukommelsesfunksjon eller demens og å måle og undersøke effekten av en spesiell GR-antagonist, farmasøytisk formulering, dosering, behandlingsskjema eller regime. For eksempel hjelper det å måle endringer i kognitiv evne og hukommelse i diagnosen og behandlingsvurderingen av en DS-pasient som lider

av eller har risiko for kognitiv svekkelse. Enhver test som er kjent innen faget kan bli brukt.

Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) er et sett av tester som måler kognitiv funksjon og sosial tilpasning (Sparrow et al, Vineland Adaptive Behavior Scales - interview Edition (Psychological Measure). Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1984). Pasienter blir satt opp på bakgrunn av tre subskalaer (kommunikasjon, daglig livsførselshåndtering og sosialisering) og mottar også et adaptivt oppførselssammensatt verditall. Selv om individer som viser vesentlig styrke i daglig livsførsel og sosialiseringsevne i forhold til kommunikasjonsevne på VABS (Dykens et al., Am J Ment Retard 98: 580-7 (1994)), blir verditall på VABS ofte brukt til å undersøke de terapeutiske effekter av mulige behandlinger for DS (se for eksempel Kishani et al., Lancet 353: 1064 (1999)). Minskning i noen av VABS standardverdiene kan være indikasjoner på DS-relatert kognitiv svekkelse og motsatt er forbedring i enhver av VABS subskalaene eller den adaptive oppførselssammensatte verdi tegn på forbedring i kognitiv eller adaptiv funksjon.

Et mål på kognitiv svekkelse i DS-pasienter er the Clinical Dementia Rating (CDR., se Hughes et al., Brit. J. Psychiat. 140: 566-572, 1982 og Morris, Neurology 43: 2412-2414, 1993). Ved bestemmelse av CDR blir en pasient typisk vurdert og verdisatt i hver av seks kognitive og oppførselsmessige kategorier: hukommelse, orientering, vurdering og problemløsning, gruppeoppførsel, hjem og hobby og personlig hygiene. Vurderingen kan innbefatte historisk informasjon gitt av pasienten eller fortrinnsvis en samarbeider som kjenner pasienten godt. Pasienten blir vurdert og verdisatt i hvert av disse områder og den totale verdi (0, 0,5, 1,0, 2,0 eller 3,0) bestemmes. En verdisetting på 0 er betraktet som normal. En verdi på 1,0 er vurdert å tilsvare mild demens. En pasient med en CDR på 0,5 er karakterisert ved mild, konsistent glemsomhet, delvis hukommelse av hendelser og "godartet" glemsomhet. Pasienten er fullstendig orientert og oppviser liten svekkelse i bestemmelse av likheter og forskjeller og andre problemløsende ferdigheter eller svekkelse i funksjon ut fra gruppetilhørighet, hjem og personlig hygiene.

Et annet merketrekk på kognitiv svekkelse er nedsatt ferdighet på en hukommelsesoppgavetest. Hukommelse kan bli målt med slike forsøk som er kjent innen faget som Wechsler Memory Scale på en par-assosiert hukommelsesoppgave. En pasient er regnet for å oppvise svekket ferdighet på en slik test dersom tallverdien er under utdannelse og aldersjustert utelukkelse for denne test. Kognitiv svekkelse er typisk karakterisert ved svekkelse i forsinkede minnehukom-

melsesfunksjoner som kan bli spesifikt behandlet som en komponent av en hukommelsesoppgavetest. For eksempel kan svekket hukommelsesfunksjon bli dokumentert ved verdier ved eller under utdannelsesgrensen på den logiske hukommelse II subskala (forsinket paragrafhukommelse) fra the Wechsler Memory Scale-Revised, hvorav maksimalverdien er 25. Alder og utdannelsesjusterte minsteverdier blir bestemt ved å bruke metoder som er kjent innen faget (se for eksempel Ivnik et al. Clinc. Neuropsychol 6 (Suppl): 1-30 og 49-82, 1992, Ivnik et al. J. Consult Clin. Psychol 3: 1991, Ivnik et al., Clin. Neuropsychol. 10: 262-276, 1996). Et eksempel på disse minsteverdier er: a) mindre enn eller lik 8 for 16 eller flere år utdannelse, b) mindre eller lik 4 for 8-15 år utdannelse og c) mindre enn eller lik 2 for 0-7 år utdannelse. En minsteverdi kan bli bestemt for eksempel ved å velge en verdi som er 1, fortrinnsvis 1,5, eller mer standardavvik fra normen for denne utdannelses- og aldersgruppe.

"Forbedring" i hukommelse er til stede i sammenhengen med foreliggende oppfinnelse dersom det er en statistisk signifikant forskjell i retningen av normalitet mellom utførelsen hos pasienter behandlet ved å bruke aktuelle medikamenter fremstilt basert på oppfinnelsen i forhold til medlemmer av en placebogruppe eller mellom etterfølgende tester gitt til samme pasient.

Hvor kognitiv svekkelse i voksne med DS er alvorlig, kan pasienter tilfredsstille kriteriene for klinisk demens som angitt i DSM-IV-TR. En fordel med de aktuelle medikamenter er forebygning av demens i DS-pasienter. Downs syndrom pasienter med demens blir ikke vurdert i foreliggende sammenheng fordi demens tidlig var kjent å bli behandlet med glukokortikoidantagonister. En objektiv test for demens er den såkalte MiniMental State Examination (MMSE), som beskrevet av Folstein "'Minimental state.' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J. Psychiatr. Res. 12: 189-198, 1975. MMSE vurderer tilstedeværelsen av global intellektuell svekkelse. Se også Folstein "Differential diagnosis of dementia. The clinical process." Psychiatr Clin North Am. 20: 45-57, 1997. MMSE er en lenge gjenkjent metode for å vurdere angrepet av demens og tilstedeværelsen av global intellektuell svekkelse som observert i Alzheimers sykdom og multi-infarkt demens. Se for eksempel Kaufer, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 10: 55-63, 1998, Becke, Alzheimer Dis Assoc Disord. 12: 54-57, 1998; Ellis, Arch. Neurol. 55: 360-365, 1998, Magni, Int. Psychogeriatr. 8: 127-134, 1996; Monsch, Acta Neurol. Scand. 92: 145-150, 1995. MMSE er verdisatt fra 1 til 30. MMSE vurderer ikke grunnleggende kognitivt potensial som for eksempel den såkalte IQ-test. I stedet tester den intellektuelle ferdigheter. En person med

"normale" intellektuelle egenskaper vil få en verdi på "30" på den MMSE objektive test (imidlertid kunne en person med en MMSE-verdi på 30 også få en verdi godt under "normal" på en IQ-test). Følgelig blir de aktuelle medikamenter, passende administrert når et individ får en verdi på 30 på MMSE. Fordi det er mulig for et "normalt" individ å oppnå mindre enn 30 på en enkel administrasjon av en test er en "normal" indikasjon på testen regnet for å være en verdi på 30 på minst en test i tre administrasjoner av testen.

Andre metoder å vurdere demens på er the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), eller en variasjon betegnet the Standardized Alzheimer's Disease Assessment Scale (SADAS). Den blir vanlig brukt som et effektivt mål i kliniske medikamentforsøk på Alzheimers sykdom og relaterte lidelser karakterisert av kognitiv svekkelse. SADAS og ADAS-Cog ble ikke utformet til å diagnostisere Alzheimers sykdom, de er anvendelige til å karakterisere symptomer på demens og er en relativt følsom indikator på demensprogresjon. Se for eksempel Doraiswamy, Neurology 48: 1511-1517, 1997 og Standish, J. Am Geriatr. Soc. 44: 712-716, 1996.)

Vurderingen for tilstedeværelsen av kognitiv svekkelse kan også benytte en kombinasjon av subjektiv diagnose og objektiv testing. For eksempel kan familiehistorie og historie gitt av pasienten så vel som andre individer, bli brukt som en komponent i bestemmelsen av kognitiv svekkelse. Andre tester kan også bli vurdert i diagnostisering av kognitiv svekkelse. I et studium (Petersen et al., Arch Neurol. 56: 303-308, 1999), ble pasienter observert av en oppførselsmessig nevrolog som fikk en medisinsk historie fra pasientene og bekreftende kilder og utførte en mengde tester innbefattende the Short Test of Mental Status, Hachinski Ischemic Scale, og neurologisk undersøkelse. Andre data som ble oppsamlet innbefattet the Record of Independent Living, Geriatric Depression Scale, og ytterligere familiehistorieinformasjon så vel som laboratorietester, så som en kjemigruppering, fullstendig blodcelletall, vitamin B12 og folinsyrenivåer samt tyroidstimulerende hormonnivåer. I dette studium innbefattet det første sett av tester benyttet for diagnostiske formål the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Wechsler Memory Scale-Revised, Auditory verbal learning Test og Wide-Ragne Achievement test III. Et andre sett tester som ble brukt for forskningsformål innbefattet the MiniMental State Examination, dementia rating Scale, Free and Cued Selective Reminding test, Boston Naming Test, kontrollert Oral Word Association Test og kategori fluensitetsprosedyrer.

2. Generelle laboratorieprosedyrer

Når effekten av de aktuelle medikamenter testes, kan et antall generelle laboratorietester bli brukt til å assistere i progresjonen av DS-pasienten som blir behandlet med GR-antagonister, innbefattende overvåking av parametre så som blodkortisol, medikamentmetabolisme etc. Disse prosedyrer kan være hjelpsomme fordi alle pasienter metaboliserer og reagerer på medikamenter individuelt. I tillegg kan slik overvåking være viktig fordi hver GR-antagonist har forskjellig farmakokinetikk. Forskjellige pasienter og AP-medikamenter kan kreve forskjellige doseringsregimer og formuleringer. Slike fremgangsmåter og metoder for å bestemme doseringsregimer og formuleringer er godt beskrevet i vitenskaps- og patentlitteraturen. Enkelte illustratoriske eksempler er angitt nedenfor.

a. Bestemmelse av blodkortisolnivåer

Forskjellige nivåer av blodkortisol har vært assosiert med DS selv om de aktuelle medikamenter også kan bli administrert til pasienter med tilsynelatende normale nivåer av blodkortisol. Således er overvåking av blodkortisol og bestemmelse av basislinje kortisolnivåer anvendelige laboratorietester til å hjelpe til med å forhindre kognitiv svekkelse i DS-pasienter. En mengde laboratorietester eksisterer som kan bli brukt for å bestemme hvorvidt et individ er normal, hypo- eller hyperkortisolemisk. DS-pasienter har typisk normale nivåer av kortisol som ofte er mindre enn 25 µg/dl om morgenen og ofte omkring 15 µg/dl eller mindre om ettermiddagen, selv om verdiene ofte faller i den høye ende av det normale området som generelt er regnet for å være 5-15 µg/dl om ettermiddagen.

Immunoassays så som radioimmunoassays blir vanlig brukt fordi de er nøyaktige, lette å utføre og relativt billige. Fordi nivåer av sirkulerende kortisol er en indikator på adrenokortikal funksjon, kan en mengde stimulerings- og suppresjonstester, så som ACTH-stimulering, ACTH-reserve eller dexametasonsupresjon (se for eksempel Greenwald, Am. J. Psychiatry 143: 442-446, 1986), også gi diagnostisk, prognostisk eller annen informasjon som kan bli brukt adjunktivt for den aktuelle testing.

Et slikt assay som er tilgjengelig i settform, er radioimmunoassayet tilgjengelig som "Double Antibody Cortisol Kit" (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), (Acta Psychiatr. Scand. 70: 239-247, 1984). Denne test er et kompetitivt radioimmunoassay hvor 125I-merket kortisol konkurrerer med kortisol fra en

klinisk prøve for antistoff bindingsseter. I denne test, grunnet spesifisiteten av antistoffet og mangelen på noen signifikant proteineffekt, krever serum- og plasmaprøver verken preekstraksjon eller prefortynning. Dette assay er beskrevet i større detalj i eksempel 2 nedenfor.

b. Bestemmelse av blod/urin mifepristonnivåer

Fordi en pasients metabolisme, fjerningshastighet, toksisitetsnivåer etc. er forskjellige med variasjoner i underliggende, primære eller sekundære sykdomstilstander, medikamenthistorie, alder, generell medisinsk tilstand og lignende, kan det være nødvendig å måle blod- og urinnivåer av GR-antagonist. Metoder for slik overvåking er godt beskrevet i den vitenskapelige og patentlitteraturen. Mifepriston kan bli administrert for å forhindre kognitiv svekkelse i en DS-pasient, og er et illustratorisk eksempel på å bestemme blod- og urinmifepristonnivåer angitt i eksempelet nedenfor.

c. Andre laboratorieprosedyrer

Fordi mekanismen av kognitiv svekkelse i DS-pasienter kan være kompleks, kan et antall ytterligere laboratorietester bli brukt adjunktivt, til å assistere i diagnose, behandlingseffektivitet, prognose, toksisitet og lignende. For eksempel kan diagnose og behandlingsvurdering bli forsterket ved å overvåke glukokortikoidsensitive variabler, innbefattende, men begrenset til fastende blodsukker, blodsukker etter oral glukoseadministrasjon, plasmakonsentrasjon av tyroidstimulerende hormon (TSH), kortikosteroidbindende globulin, gluteiniserende hormon (LH), testosteron-østradiol-bindende globulin, leptin, insulin og/eller total og fritt testosteron.

Laboratorietester som overvåker og måler GR antagonistmetabolittdannelse, plasmakonsentrasjoner og fjerningshastigheter, innbefattende urinkonsentrasjon av antagonist og metabolitter kan også være anvendelige. For eksempel har mifepriston to hydrofile, N-monometylerte og N-dimetylerte metabolitter. Plasma og urinkonsentrasjoner av disse metabolitter (i tillegg til RU486) kan bli bestemt ved å bruke for eksempel tynnsjiktskromatografi som beskrevet i Kawai *Pharmacol. and Experimental Therapeutics* 241: 401-406, 1987.

3. Glukokortikoidreseptorantagonister til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i DS-pasienter

Oppfinnelsen fremskaffer medikamenter for å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i voksne med DS ved å bruke glukokortikoidreseptorantagonister som kan blokkere en biologisk respons assosiert med bindingen av kortisol eller en kortisolanalog til GR. Antagonister for GR-aktivitet, er godt beskrevet i den vitenskapelige og patentlitteraturen. Et par illustratoriske eksempler er angitt nedenfor.

a. Steroide anti-glukokortikoider som GR-antagonister.

Steroide glukokortikoidantagonister kan anvendes for å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse. Steroide antiglukokortikoider kan bli fremstilt ved modifikasjon av den grunnleggende struktur av glukokortikoidantagonister, det vil si forskjellige former av steroidstammen. Strukturen av kortisol kan bli modifisert på en mengde måter. De to vanligste kjente klasser av strukturelle modifikasjoner av kortisol steroidstammen for å danne glukokortikoidantagonister innbefatter modifikasjoner av 11-beta hydroksygruppen og modifikasjon av 17-beta sidekjeden (se for eksempel Lefebvre, *J: Steroid Biochem*. 33: 557-563, 1989).

Eksempler på steroide GR-antagonister innbefatter androgentype steroidforbindelser som beskrevet US patent nr. 5.929.058 og forbindelsene beskrevet i US patent nr. 4.296.206, 4.386.085, 4.447.424, 4.477.445, 4.519.946, 4.540.686, 4.547.493, 4.634.695, 4.634.696, 4.753.932, 4.774.236, 4.808.710, 4.814.327, 4.829.060, 4.861.763, 4.912.097, 4.921.638, 4.943.566, 4.954.490, 4.978.657, 5.006.518, 5.043.332, 5.064.822, 5.073.548, 5.089.488, 5.089.635, 5.093.507, 5.095.010, 5.095.129, 5.132.299, 5.166.146, 5.166.199, 5.173.405, 5.276.023, 5.380.839, 5.348.729, 5.426.102, 5.439.913, 5.616.458 og 5.696.127. Slike steroide GR-antagonister innbefatter kortexolon, dexametason-oksetanon, 19-nordeoksykortikosteron, 19-norprogesteron, kortisol-21-mesylat, dexametason-21-mesylat, 11β-(4-dimetylaminoetoksyfenyl)-17α-propynyl-17β-hydroksy-4,9-estradien-3-on (RU009), og 17β-hydroksy-17α-19-(4-metylfenyl)androsta-4,9(11)-dien-3-on (RU044).

ii) Fjerning eller substitusjon av 11-beta hydroksygruppen

Glukokortikoidagonister med modifiserte, steroide stammer omfattende fjerning eller substitusjon av 11-beta hydroksygruppen kan anvendes for fremstilling av de

aktuelle medikamenter i en utførelsesform av oppfinnelsen. Denne klasse innbefatter naturlige antiglukokortikoider, innbefattende kortexolon-, progesteron- og testosteronderivater samt syntetiske sammensetninger, så som mifepriston (Lefebvre, et al. supra). Foretrukne forbindelser innbefatter alle 11-beta-aryl steroidstammederivater fordi disse forbindelser mangler progesteronreseptor (PR) bindingsaktivitet (Agarwal, FEBS 217: 221-226, 1987). Et annet alternativ omfatter et 11-beta fenyl-aminodimetyl steroidstammederivat, det vil si mifepriston som er både et effektivt anti-glukokortikoid- og anti-progesteronmiddel. Disse sammensetninger virker som reversibelt bindende steroidreseptorantagonister. For eksempel, når bundet til et 11-beta fenyl-aminodimetylsteroid, blir steroidreseptoren opprettholdt i en konformasjon som ikke kan binde sin naturlige ligand, så som kortisol i tilfellet med GR (Cadepond,1997, supra).

Syntetiske 11-beta fenyl-aminodimetylsteroider innbefatter mifepriston, også kjent som RU486, eller 17-beta-hydrox-11 beta-(4-dimetylaminofenyl)17-alfa-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on). Mifepriston har vært vist å være en kraftig antagonist for både progesterone og glukokortikoid (GR) reseptorene. Andre 11-beta fenyl-aminodimetylsteroider som er vist å ha GR antagonisteffekter innbefatter RU009 (RU39.009), 11-beta-(4-dimetyl-aminoetoksyfenyl)-17-alfa(propynyl-17 beta-hydroksy-4,9-estradien-3-on) (se Bocquel, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45: 205-215, 1993). En annen GR-antagonist relatert til RU486 er RU044 (RU43.044) 17-beta-hydrox-l7-alfa-l9-(4-metyl-fenyl)-androsta-4,9 (11)-dien-3-on) (Bocquel, 1993, supra). Se også Teutsch, Steroids 38: 651-665, 1981, U.S. patent nr. 4.386.085 og 4.912.097.

Et annet alternativ innbefatter sammensetninger inneholdende den grunnleggende glukokortikoid steroidstruktur som er irreversible anti-glukokortikoider. Slike forbindelser innbefatter alfa-keto-metansulfonatderivater av kortisol, innbefattende kortisol-21-mesylate (4-pregnen-11-beta, 17-alfa, 21-tiol-3, 20-dion-21 metansulfonat og dexametason-21-mesylat (16-metyl-9-alfa-fluoro-1,4-pregnadien-11 beta, 17-alfa, 21-triol-3, 20-dion-21-metansulfonat). Se Simons, *J. Steroid Biochem*. 24: 25-32, 1986, Mercier, *J. Steroid Biochem*. 25: 11-20, 1986, U.S. patent nr 4.296.206.

ii) Modifikasjon av 17-beta sidekjedegruppen

Steroidale antiglukokortikoider som kan bli oppnådd med forskjellige strukturelle modifikasjoner av 17-beta sidekjeden blir også brukt i de aktuelle medikamentene.

Denne klasse innbefatter syntetiske antiglukokortikoider, så som dexametason-oksetanon, forskjellige 17,21-acetonidderivater og 17-beta-karboksamidderivater av dexametason (Lefebvre, 1989, *supra*, Rousseau, *Nature* 279: 158-160, 1979).

iii) Andre steroidstammemodifikasjoner

GR-antagonister benyttet i de forskjellige aktuelle medikamenter innbefatter enhver steroidstammemodifikasjon som fremskaffer en biologisk respons som resulterer fra en GR-agonistinteraksjon. Steroidstammeantagonister kan være enhver naturlig eller syntetisk variasjon av kortisol, så som adrenalsteroider som mangler C-19 metylgruppen, så 19-nordeoksykortikosteron og 19-norprogesteron (Wynne, Endocrinology 107: 1278-1280, 1980).

Generelt kan 11-beta sidekjedesubstituenten og spesielt størrelsen av denne substituent, spille en nøkkelrolle i bestemmelse av utstrekningen av et steroids antiglukokortikoidaktivitet. Substitusjoner i A-ringen av steroidstammen kan også være viktig. 17-hydroksypropenyl sidekjeder minsker generelt antiglukokortikoidaktivitet i forhold til 17-propinyl sidekjedeinneholdende forbindelser.

Ytterligere glukokortikoidreseptorantagonister som er kjent innen faget og som er egnet for innbefattelse i de aktuelle medikamenter, innbefatter 21-hydroksy-6,19-oksidoprogesteron (se Vicent, Mol. Pharm. 52: 749-753, 1997), Org31710 (se Mizutani, *J Steroid Biochem Mol Biol* 42(7): 695-704, 1992), RU43044, RU40555 (se Kim, *J Steroid Biochem Mol Biol*. 67(3): 213-22, 1998), RU28362 og ZK98299.

b. Ikke-steroidale anti-glukokortikoider som antagonister

Ikke-steroidale glukokortikoidantagonister kan også bli innbefattet i de aktuelle medikamenter og som er egnet, til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i DS-individer. Disse innbefatter syntetiske hermere og analoger av proteiner, innbefattende delvis peptidiske, pseudopeptidiske og ikke-peptidiske molekylære enheter. For eksempel innbefatter oligomere peptidhermere som er anvendelige i de aktuelle medikamenter (alfa-beta-umettede) peptidosulfonamider, N-substituerte glycinderivater, oligokarbamater, oligourea peptidhermere, hydrazinopeptider, oligosulfoner og lignende (se for eksempel Amour, *Int. J. Pept. Protein Res*. 43: 297-304, 1994, de Bont, *Bioorganic & Medicinal Chem*. 4: 667-672, 1996). Fremstillingen og den samtidige undersøkelse av store bibliotek av

syntetiske molekyler kan bli utført ved å bruke velkjente teknikker i kombinatorisk kjemi, se for eksempel van Breemen, *Anal Chem* 69: 2159-2164, 1997 og Lam, *Anticancer Drug Des* 12: 145-167,1997. Utforming av peptidhermere som er spesifikke for GR kan bli utformet ved å bruke computerprogrammer i forbindelse med kombinatorisk kjemi (kombinatorisk bibliotek) undersøkende metoder (Murray, *J. of Computer-Aided Molec. Design* 9: 381-395, 1995 Bohm, *J. of Computer-Aided Molec*. Design 10: 265-272, 1996). Slik "rasjonell medikamentutforming" kan hjelpe til med å utvikle peptidisomeriske forbindelser og konformerer innbefattende cykloisomerer, retroinversoisomerer, retroisomerer og lignende (som beskrevet i Chorev, *TibTech* 13: 438-445, 1995).

Eksempler på ikke-steroide GR-antagonister innbefatter ketokonazol, klotrimazol; N-(trifenylmetyl)imidazol; N-([2-fluoro-9-fenyl] fluorenyl)imidazol; N-([2-pyridyil]difenylmetyl)imidazol; N-(2-[4,4',4"-triklorotrityl]oksyetyl)morfolin; 1-(2[4,4',4"-triklorotrityl]oksyetyl)-4-(2-hydroksyetyl)piperazin dimaleat; N-([4,4',4"]triklorotrityl)imidazol; 9-(3-merkapto-1,2,4-triazolyl)-9-fenyl-2,7-difluorfluorenon; 1-(2-klorotrityl)-3,5-dimetylpyrazol; 4-(morfolinometyl)-A-(2-pyridyl)benzhydrol; 5-(5-metoksy-2-(N-metylkarbamoyl)- fenyl)dibenzosuberol; N-(2-klorotrityl)-L-prolinolacetat; 1-(2-klorotrityl)-2-metylimidazol; 1-(2-klorotrityl)-1,2,4-triazol; 1,S-bis(4,4',4"-triklorotrityl)-1,2,4-triazol-3-tiol; og N-((2,6-dikloro-3-metylfenyl)difenyl)metylimidazol (se US patent nr. 6.051,573); GR-antagonistforbindelsene som beskrevet i US patent nr. 5.696.127, glukokortikoidreseptorantagonister som beskrevet i Bradley et al., *J Med. Chem*. 45, 2417-2424 (2002), for eksempel 4a(S)-Benzyl-2(R)-kloroetynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a(R)-oktahydro-fenantren-2,7-diol ("CP 394531") og 4a(S)- Benzyl-2(R)-prop-1-ynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a(R)-oktahydrofenantren-2,7-diol ("CP 409069"), forbindelsen (11b,17b)-11-(1,3-benzodioksol-5-yl)-17-hydroksy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on ("ORG 34517") som beskrevet i Hoyberg et al., *Int'l J. of Neuropsychopharmacology*, 5:Supp. 1, S148 (2002); forbindelsene beskrevet i PCT International Application No. WO 96/19458, som beskriver ikke-steroidale forbindelser som er høyeffektive, høyt valgte antagonister for steroidreseptorer, så som 6-substituert-1,2-dihydro-N-beskyttet-quinoliner, og noe κ opioidligander, så som κ opioidforbindelsene dynorfin-1,13-diamid, U50,488 (trans-(1R,2R)-3,4-dikloro-N-metyl-N-[2-(1- pyrrolidinyl)cykloheksyl]benzenacetamid), bremazocin og etylketocyklazocin og den ikke-spesifikke opioidreseptorliganden, naloxon, som beskrevet i Evans et al., *Endocrin*., 141: 2294-2300 (2000).

c. Identifikasjon av spesifikke glukokortikoidreseptorantagonister

Fordi enhver spesifikk GR-antagonist kan bli brukt til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i voksne med DS, i tillegg til forbindelsene og sammensetningene beskrevet ovenfor, kan ytterligere anvendelige GR-antagonister bli bestemt av fagpersonen. En mengde slike rutinemessige, velkjente metoder kan bli brukt og er beskrevet i den vitenskapelige og patentlitteraturen. De innbefatter in vitro og in vivo assays for identifikasjon av ytterligere GR-antagonister. Enkelte illustratoriske eksempler er beskrevet nedenfor.

Et assay som kan bli brukt for å identifisere en GR-antagonist som kan anvendes ifølge oppfinnelsen, måler effekten av en forsøksvis GR-antagonist på tyrosin amino-transferaseaktivitet i samsvar med metoden til Granner, Meth. Enzymol. 15: 633, 1974. Denne analyse er basert på måling av aktiviteten av leverenzymet tyrosin amino-transferase (TAT) i kulturer av rottehepatomceller (RHC). TAT katalyserer det første trinn i metabolismen av tyrosin og blir indusert av glykokortikoider (kortisol) både i lever og hepatomceller. Denne aktivitet blir lett målt i celleekstrakter. TAT omdanner aminogruppen av tyrosin til 2-oksoglutarsyre. P-hydroksyfenylpyruvat blir også dannet. Dette kan bli omdannet til det mer stabile p-hydroksybenzaldehyd i en alkalisk oppløsning og mengdebestemt med absorbans ved 331 nm. Den forsøksvise GR-antagonist blir ko-administrert med kortisol til full lever in vivo eller ex vivo, eller hepatomceller eller celleekstrakter. En forbindelse blir identifisert som en GR-antagonist når dens administrasjon minsker mengden av indusert TAT-aktivitet i forhold til kontroll (det vil si kun kortisol eller GR-agonist tilsatt)(se også Shirwany, Biochem. Biophys. Acta 886: 162-168, 1986).

Ytterligere illustratorisk for de mange assays som kan bli brukt for å identifisere forbindelser benyttet i de aktuelle medikamenter, i tillegg til TAT-assayet er assays basert på glukokortikoidaktiviteter in vivo. For eksempel kan assays som undersøker egenskapen hos en forsøksvis GR-antagonist til å inhibere opptak av 3H-tymidin i DNA i celler som blir stimulert av glukokortikoider bli brukt. Alternativt kan den forsøksvise GR-antagonist konkurrere med 3H-dexametason for binding til en hepatomvevskultur-GR (se for eksempel Choi, et al., Steroids 57: 313-318, 1992). Som et annet eksempel kan egenskapen hos en forsøksvis GR-antagonist til å blokkere kjernebinding av 3H-dexametason-GR-kompleks bli brukt (Alexandrova et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 41: 723-725, 1992). For ytterligere å identifisere forsøksvise GR-antagonister kan kinetiske assays som er i stand til å skjelne mellom glukokortikoidagonister og antagonister ved hjelp av resep-

torbindingskinetikk også bli brukt (som beskrevet i Jones, Biochem J. 204: 721-729, 1982).

I et annet illustratorisk eksempel kan assayet beskrevet av Daune, Molec. Pharm. 13: 948-955, 1977 og i U.S. patent nr. 4.386.085, bli brukt for å identifisere anti-glukokortikoidaktivitet. Kort angitt blir tymocytter av adrenalektomiserte rotter inkubert i næringsmedium inneholdende dexametasom med forsøksforbindelsen (den forsøksvise GR-antagonist) ved varierende konsentrasjoner. 3H-uridin tilsettes til cellekulturen som blir ytterligere inkubert og graden av inkorporering av radiomarkør i polynukleotid blir målt. Glukokortikoidagonister minsker mengden av 3H-uridin som er inkorporert. Således vil en GR-antagonist motvirke denne effekt.

For ytterligere forbindelser som kan bli brukt i de aktuelle medikamenter, og metoder for å identifisere og fremstille slike forbindelser, se U.S. patent nr: 4.296.206 (se ovenfor), 4.386.085 (se ovenfor), 4.447.424, 4.477.445, 4.519.946, 4.540.686, 4.547.493, 4.634.695, 4.634.696, 4.753.932, 4.774.236, 4.808.710, 4.814.327, 4.829.060, 4.861.763, 4.912.097, 4.921.638, 4.943.566, 4.954.490, 4.978.657, 5.006.518, 5.043.332, 5.064.822, 5.073.548, 5.089.488, 5.089.635, 5.093.507, 5.095.010, 5.095.129, 5.132.299, 5.166.146, 5.166.199, 5.173.405, 5.276.023, 5.380.839, 5.348.729, 5.426.102, 5.439.913 og 5.616.458 og WO 96/19458, som beskriver ikke-steroide forbindelser som er høyaffinitet, høyt selektive modulatorer (antagonister) for steroidreseptorer, så som 6-substituerte-1,2-dihydro N-1 beskyttede quinoliner.

Spesifisiteten av antagonisten for GR i forhold til MR kan bli målt ved å bruke en mengde assays som er kjent for fagpersonen. For eksempel kan spesifikke antagonister bli identifisert ved å måle egenskapen av antagonisten til å binde til GR i forhold til MR (se for eksempel U.S. patent nr. 5.606.021, 5.696.127, 5.215.916, 5.071.773). En slik analyse kan bli utført ved å bruke enten direkte bindingsassay eller ved å undersøke kompetitiv binding til det rensede GR eller MR ved nærvær av en kjent antagonist. I et eksempelvis assay blir celler som stabilt uttrykker glukokortikoidreseptoren eller mineralokortikoidreseptoren (se for eksempel US patent 5.606.021) ved høye nivåer benyttet som en kilde for renset reseptor. Affiniteten av antagonisten for reseptoren blir så målt direkte. De antagonister som oppviser minst en 100 ganger høyere affinitet, ofte 1000 ganger, for GR i forhold til MR, blir så valgt ut for anvendelse i de aktuelle medikamenter.

En GR-spesifikk antagonist kan også bli definert som en forbindelse som har egenskapen å inhibere GR-medierte aktiviteter, men ikke MR-medierte aktiviteter. En metode for å identifisere en slik GR-spesifikk antagonist er å undersøke egenskapen av en antagonist til å forhindre aktivering av reporterkonstruksjoner ved å bruke transfeksjonsassays (se for eksempel Bocquel et al, J. Steroid Biochem Molec. Biol. 45: 205-215, 1993, U.S. patent nr. 5.606.021, 5.929.058). I et eksempelvis transfeksjonsassay blir et ekspresjonsplasmid som koder for reseptoren og et reporterplasmid som inneholder et reseptorgen knyttet til reseptorspesifikke, regulatoriske elementer kotransfektert i egnede reseptornegative vertsceller. De transfekterte vertsceller blir så dyrket ved nærvær og fravær av et hormon, så som kortisol eller analog derav som er i stand til å aktivere det hormonresponsive promoter-/forsterkerelement av reporterplasmidet. Deretter blir de transfekterte og dyrkede vertsceller overvåket for induksjon (det vil si tilstedeværelsen) av produktet av reporter gensekvensen. Til slutt blir ekspresjonen og/eller steroidbindende kapasitet av hormonreseptorproteinet (kodet for av reporter DNA-sekvensen på ekspresjonsplasmidet og dannet i de transfekterte og dyrkede vertsceller) målt ved å bestemme aktiviteten av reportergenet ved nærvær og fravær av en antagonist. Antagonistaktiviteten av en forbindelse kan bli bestemt i sammenligning med kjente antagonister av GR- og MR-reseptorene (se for eksempel U.S. patent 5.696.127). Effektivitet blir så angitt og den prosentvise maksimale respons observert for hver forbindelse i forhold til en antagonist referanseforbindelse. En GR-spesifikk antagonist blir regnet for å oppvise minst 100 ganger, ofte 1000 ganger, eller større aktivitet overfor GR i forhold til MR.

4. Inhibering eller reversering av kognitiv svekkelse ved å bruke glukokortikoidreseptorantagonister

Antiglukokortikoider, så som mifepriston, blir formulert som farmasøytika til å bli brukt i de aktuelle medikamenter, til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i DS-pasienter. Enhver sammensetning eller forbindelse som kan blokkere en biologisk respons assosiert med bindingen av kortisol eller en kortisolanalog til en GR kan bli brukt som et aktuelt farmasøytikum. Rutinemessige metoder for å bestemme GR-antagonist medikamentregimer og formuleringer er godt beskrevet i patent og vitenskapelig litteratur og enkelte illustratoriske eksempler er angitt nedenfor.

a. glukokortikoidreseptorantagonister som farmasøytiske sammensetninger

GR-antagonistene benyttet i de aktuelle medikamenter, kan bli administrert ved enhver kjent metode innen faget, for eksempel parenteral, topisk, oralt eller ved lokal administrasjon, så som med aerosol eller transdermalt. GR-antagonistene som farmasøytiske formuleringer kan bli administrert i en mengde enhetsdoseformer avhengig av tilstanden eller sykdommen og graden av psykose som er den generelle medisinske tilstand for hver pasient, den resulterende foretrukne fremgangsmåte for administrasjon og lignende. Detaljer angående teknikker for formulering og administrasjon er godt beskrevet i den vitenskapelige og patentlitteraturen, se for eksempel den seneste utgave av Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's"). Terapeutisk effektive mengder av glukokortikoidblokkerende midler som er egnet i de aktuelle medikamenter, vil typisk ligge i området fra omkring 0,5 til omkring 25 milligram pr kilo (mg/kg). En person av vanlig fagkompetanse innen området vil være i stand til uten unødig eksperimentering under hensyn til denne kompetanse og beskrivelsen å bestemme en terapeutisk effektiv mengde av en spesiell glukokortikoid-blokkerende forbindelse. For eksempel kan en spesiell glukokortikoidblokkerende forbindelse være mer effektiv ved høyere eller lavere doser. Ved å vurdere en pasient ved å bruke metodene beskrevet heri vil fagpersonen være i stand til å bestemme hvorvidt en pasient reagerer på behandling og vil vite hvordan å justere doseringsnivåene tilsvarende.

Generelt kan glukokortikoidblokkerende forbindelser bli administrert som farmasøytiske sammensetninger ved enhver metode som er kjent innen faget for å administrere terapeutiske medikamenter. Sammensetninger kan ta form av tabletter, piller, kapsler, semifaste materialer, pulvere, formuleringer for vedvarende frigjøring, oppløsninger, suspensjoner, eliksirer, aerosoler eller enhver annen passende sammensetning, og omfatte minst en av de aktuelle forbindelser, i kombinasjon med minst en farmasøytisk akseptabel eksipient. Passende eksipienter er velkjent for personer med vanlig fagkompetanse og de samt metodene for å formulere sammensetningene kan bli funnet i standard referanser som Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Passende, flytende bæremidler, spesielt for injiserbare oppløsninger, innbefatter vann, vandig fysiologisk saltvannsoppløsning, vandig dekstroseoppløsning og glykoler.

Vandige suspensjoner, inneholder som aktuelt medikament, en GR-antagonist i blanding med eksipienter som er egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienter innbefatter et suspensjonsmiddel, så som natrium karboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natrium alginat, polyvinylpyrrolidon, tragakantgummi og akaciagummi samt dispergerende eller fuktende midler så som et naturlig forekommende fosfatid (for eksempel lektin), et kondensasjonsprodukt av et alkylenoksyd med en fettsyre (for eksempel polyoksyetylenstearat), et kondensasjonsprodukt av etylenoksyd med en langkjedet alifatisk alkohol (for eksempel heptadekaetylenoksycetanol), et kondensasjonsprodukt av etylenoksyd med en partiell ester avledet fra en fettsyre og en hexitol (for eksempel polyoksyetylen sorbitol mono-oleat) eller et kondensasjonsprodukt av etylenoksyd med en partiell ester avledet fra fettsyre og et hexitol anhydrid (for eksempel polyoksyetylen sorbitan mono-oleat). Den vandige suspensjon kan også inneholde et eller flere preservativer så som etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, et eller flere fargemidler, et eller flere smaksstoffer og et eller flere søtningsstoffer, så som sukrose, aspartam eller sakkarin. Formuleringer kan bli justert for osmolaritet.

Oljesuspensjoner kan bli formulert ved å suspendere en GR-antagonist i en vegetabilsk olje, så som arakisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje eller i en mineralolje, så som flytende parafin, eller en blanding av disse. Oljesuspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, så som bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsstoffer kan bli tilsatt for å gi et smakelig, oralt preparat, så som glycerol, sorbitol eller sukrose. Disse formuleringer kan bli preservert ved tilsetning av en antioksidant, så som askorbinsyre. Som et eksempel på en injiserbar oljevehikkel, se Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281: 93-102, 1997. De aktuelle farmasøytiske formuleringer, kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje eller en mineralolje beskrevet ovenfor, eller en blanding av disse. Passende emulgeringsmidler innbefatter naturlig forekommende gummier, så som akaciagummi og tragakantgummi, naturlig forekommende fosfatider, så som søyabønnelekitin, estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og hexitol anhydrider, så som sorbitan mono-oleat og kondensasjonsprodukter av disse partielle estere med etylenoksid, så som polyoksyetylensorbitan mono-oleat. Emulsjonen kan også inneholde søtningsmidler og smaksstoffer som i formuleringen av siruper og eliksirer. Slike formuleringer kan også inneholde et mykgjøringsmiddel, et preservativ eller et fargestoff.

Glukokortikoidblokkerende, farmasøytiske formuleringer kan bli fremstilt i henhold til enhver metode som er kjent innen faget for fremstilling av farmasøytika. Slike medikamenter kan inneholde søtningsmidler, smaksstoffer, fargestoffer og preserverende midler. Enhver glukokortikoidblokkerende formulering kan bli blandet med ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet for fremstilling.

Typisk vil glukokortikoidblokkerende forbindelser som er egnet for anvendelse ved utførelse av foreliggende oppfinnelse, bli administrert oralt. Mengden av en glukokortikoidreseptorantagonist anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse, i sammensetningen kan variere bredt, avhengig av type av sammensetning, størrelse av en enhetsdose, type eksipienter og andre faktorer som er velkjent for den gjennomsnittlige fagperson. Generelt kan sluttsammensetningen omfatte fra 0,000001 vektprosent (% w) til 10 % w av de glukokortikoidblokkerende forbindelser, fortrinnsvis 0,00001 % w til 1 % w, hvor det gjenværende er eksipienten eller eksipientene. For eksempel blir GR-antagonisten mifepriston gitt oralt i tablettform med doseringer i området mellom omkring 0,5 og 25 mg/kg, mer foretrukket mellom omkring 0,75 mg/kg og 15 mg/kg, mest foretrukket omkring 10 mg/kg.

Farmasøytiske formuleringer for oral administrasjon kan bli formulert ved å bruke farmasøytisk akseptable bæremateriale som er velkjent innen faget i doser som er egnet for oral administrasjon. Slike bæremateriale muliggjør de farmasøytiske formuleringer å bli formulert i enhetsdoseformer som tabletter, piller, pulvere, drageer, kapsler, væsker, sugetabletter, geler, siruper, oppslemminger, suspensjoner etc., som er egnet for inntak av pasienten. Farmasøytiske preparater for oral anvendelse kan bli fremstilt via kombinasjon av glukokortikoidblokkerende forbindelser med en fast eksipient, eventuelt med å male en resulterende blanding og behandle blandingen av granuler etter tilsetning av egnede, ytterligere forbindelser, om ønsket for å oppnå tabletter eller dragekjerner. Passende, faste eksipienter er karbohydrat- eller proteinfyllmaterialer og innbefatter sukkere, innbefattende laktose, sukrose, mannitol eller sorbitol, stivelse fra mais, hvete, ris, potet eller andre planter, cellulose så som metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller natrium karboksymetylcellulose og gummier innbefattende arabikum og tragakant, så vel som proteiner så som gelatin og kollagen. Om ønsket, kan desintegrerende eller oppløsende midler bli tilsatt, så som det fornettede polyvinylpyrrolidon, agar, algininsyre eller et salt derav, så som natriumalginat.

GR-antagonistene kan også bli administrert i form av suppositorier for rektal administrasjon av medikamentet. Disse formuleringer kan bli fremstilt ved å blande medikamentet med en egnet ikke-irriterende eksipient som er fast ved vanlige temperaturer, men flytende ved rektaltemperaturene og følgelig vil smelte i rektum for å frigjøre medikamentet. Slike materialer er kokossmør og polyetylenglykoler.

GR-antagonistene kan også bli administrert ved intranasal, intraokulær, intravaginal og intrarektale ruter innbefattende suppositorier, innsufflering, pulvere og aerosolformuleringer (for eksempel av steroide, inhalerende stoffer, se Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol*. 35: 1187-1193, 1995, Tjwa, *Ann. Allergy, Asthma Immunol*. 75: 107-111, 1995).

GR-antagonistene kan bli avlevert ved transdermal ved en topisk rute, formulert som applikatorstikker, oppløsninger, suspensjoner, emulsjoner, geler, kremer, salter, pastaer, geleer, malinger, pulvere og aerosoler.

GR-antagonistene kan også bli avlevert som mikrosfærer for sakte frigjøring i legemet. For eksempel kan mikrosfærer bli administrert via intradermal injeksjon av medikamentet (for eksempel mifepriston)-inneholdende mikrosfærer som sakte frigjøres subkutant (se Rao, *J. Biomater Sci. Polym*. Ed. 7: 623-645, 1995) som bionedbrytbare og injiserbare gelformuleringer (se for eksempel Gao *Pharm. Res*. 12: 857-863, 1995) eller som mikrosfærer for oral administrasjon (se for eksempel Eyles, *J. Pharm. Pharmacol*. 49: 669-674, 1997). Både transdermale og intradermale ruter gir konstant avlevering over uker eller måneder.

De aktuelle farmasøytiske GR-antagonistformuleringene kan bli fremskaffet som et salt og kan bli dannet med mange syrer, innbefattende saltsyre, svovelsyre, eddiksyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, ravsyre etc. Salter har en tendens til å være mer oppløselig i vandige eller andre protoniske oppløsningsmidler enn de tilsvarende frie baseformer. I andre tilfeller kan det foretrukne preparat være et frysetørket pulver i 1 mM-50 mM histidin, 0,1 % - 2 % sukrose, 2 % - 7 % mannitol ved et pH område på 4,5 til 5,5, som blir kombinert med buffer før bruk.

I en annen utførelsesform er GR-antagonistformuleringene anvendelige for parenteral administrasjon, så som intravenøs (IV) administrasjon. Formuleringene for administrasjon vil vanligvis omfatte en oppløsning av GR-antagonisten (for eksempel mifepriston) oppløst i et farmasøytiske akseptabelt bæremateriale. Blant de akseptable vehikler og oppløsningsmidler som kan benyttet er vann og Ringers

oppløsning, en isotonnatriumkloridoppløsning. I tillegg kan sterile fikserte oljer passende bli benyttet som et oppløsningsmiddel eller suspenderende medium. For dette formål kan enhver ren fiksert olje bli benyttet innbefattende syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan fettsyrer så som oleinsyre likeledes bli brukt ved fremstillingen av injiserbare materialer. Disse oppløsningene er sterile og generelt fri for uønskede materiale. Disse formuleringene kan bli sterilisert ved konvensjonelle, velkjente steriliseringsteknikker. Formuleringene kan inneholde farmasøytisk akseptable hjelpesubstanser etter behov for å tilnærmes fysiologiske betingelser så som pH justerende og bufrende midler, toksisitets justerende midler, for eksempel natriumacetat, natriumklorid, kaliumklorid, kalsiumklorid, natriumlaktat og lignende. Konsentrasjonen av GR-antagonist i disse formuleringene kan variere meget, og vil i hovedsak være valgt basert på væskevolumer, viskositeter, kroppsvekt og lignende, i samsvar med den spesielle administrasjonsmåte som er utvalgt samt pasientens behov. For IV-administrasjon kan formuleringen være et sterilt injiserbart preparat, så som en steril injiserbar vandig eller oljeinneholdende suspensjon. Denne suspensjon kan bli formulert i henhold til den kjente teknikk ved å bruke slike egnede dispergerende eller fuktende midler og suspenderingsmidler. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar oppløsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller oppløsningsmiddel, så som en oppløsning av 1,3-butandiol.

I en annen utførelsesform kan GR-antagonistformuleringene bli avlevert ved anvendelsen av liposomer som fuserer med cellemembranen eller blir endocytosert, det vil si ved å benytte ligander festet til liposomen, eller festet direkte til oligonukleotidet, som binder til overflatemembran proteinreseptorer av cellen, noe som resulterer i endocytose. Ved å bruke liposomer, spesielt hvor liposomoverflaten bærer ligander som er spesifikke for målceller, eller på en annen måte foretrukket blir dirigert til et spesielt organ, er det mulig å fokusere avleveringen av GR-antagonisten til målcellene *in vivo*. (Se for eksempel Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm*. 46:1576-1587, 1989).

b. Bestemmelse av doseringsregimer for glukokortikoidreseptorantagonister

De aktuelle medikamentene inhiberer eller reverserer kognitiv svekkelse i voksne med DS. Mengden av GR-antagonist som er passende for å oppnå dette er definert

som en "terapeutisk effektiv dose". Doseringsskjema og mengdene som er effektive for denne bruk, det vil si "doseringsregime", vil avhenge av en mengde faktorer, innbefattende alvorligheten av kognitiv svekkelse, pasientens fysiske status, alder og lignende. Ved utregning av doseringsregimet for en pasient, blir også administrasjonsmåten tatt i betraktning.

Doseringsregimet tar også i betraktning farmakokinetiske parametrer som er velkjent innen faget, det vil si GR-antagonistenes absorpsjonshastighet, biotilgjengelighet, metabolisme, fjerning og lignende (se for eksempel Hidalgo-Aragones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58:611-617, 1996; Groning, Pharmazie 51:337-341, 1996; Fotherby, Contraception 54:59-69, 1996; Johnson, J. Pharm. Sci. 84:1144-1146, 1995; Rohatagi, Pharmazie 50:610-613, 1995; Brophy, Eur. J. Clin. Pharmacol. 24:103-108, 1983; den siste Remingtons, supra). For eksempel ble i et studium, mindre enn 0,5 % av den daglige dose av mifepriston utskilt i urinen; medikamentet bundet seg i utstrakt grad til sirkulerende albumin (se Kawai, supra, 1989). Teknikkens stilling tillater legen å bestemme doseringsregimet for hver enkel pasient, GR-antagonist og sykdom eller tilstand som behandles. Som et illustratorisk eksempel kan retningslinjene gitt nedenfor for mifepriston blir brukt som retningslinje for å bestemme doseringsregimet, det vil si doseringsskjema og doseringsnivåer.

Enkel eller multiple administrasjoner av GR-antagonistformuleringer kan bli administrert avhengig av dosen og frekvensen etter behov som krevet og tolerert av pasienten. Formuleringene bør gi en tilstrekkelig mengde av aktivt middel, det vil si mifepriston, for effektivt å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse i voksne med DS. For eksempel ville en typisk foretrukket farmasøytisk formulering for oral administrasjon av et antiglukokortikoid så som mifepriston eller ORG 34517 være omkring 5 til 15 mg/kg kroppsvekt per pasient per dag, mer foretrukket mellom omkring 8 til omkring 12 mg/kg kroppsvekt per pasient per dag, mest foretrukket 10 mg/kg kroppsvekt per pasient per dag, selv om doser mellom omkring 0,5 til omkring 25 mg/kg kroppsvekt per dag kan bli brukt ved utførelse av oppfinnelsen. Lavere doseringer kan bli brukt, spesielt når medikamentet administreres til et anatomisk atskilt område, så som cerebral spinal væskerommet (CSF), i motsetning til administrasjon oralt, i blodstrømmen, i et kroppshulrom eller i lumen til et organ. Vesentlig høyere doser kan bli brukt ved topisk administrasjon. Faktiske metoder for å fremstille parenteralt administrerbare GR-antagonistformuleringer vil være kjent eller innlysende for fagpersonen og er beskrevet i større

detaljer i slike publikasjoner som Remingtons, supra. Se også Nieman, i "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York, 1987.

Etter at et farmasøytikum omfattende en GR-antagonist har blitt formulert i et akseptabelt bæremateriale, kan det bli plassert i en passende beholder og merket for behandling av en indikert tilstand. For administrasjon av GR-antagonister ville slik merking innbefatte for eksempel instruksjoner angående mengde, hyppighet og administrasjonsmåte.

Eksempler

Eksempel 1: Inhibering eller reversering av kognitiv svekkelse i voksne DS-pasienter med mifepriston

Pasient seleksjon:

Voksne (over 18 års alder) som har blitt diagnostisert med Downs syndrom. Pasienten har typisk normale nivåer av kortisol for sin alder.

Doseringsregime og administrasjon av mifepriston:

Glukokortikoidreseptorantagonisten (GR), mifepriston, blir brukt i dette studium. Det blir administrert i doser på 200 mg daglig. Individer vil bli gitt 200 mg mifepriston daglig i seks måneder og vurdert som beskrevet nedenfor. Doser vil bli justert om nødvendig og ytterligere vurderinger vil bli utført periodisk gjennom behandlingen.

Mifepristontabletter er tilgjengelige fra kommersielle kilder så som Shanghai HuaLian Pharmaceuticals Co., Ltd., Shanghai, Kina.

Undersøkelse av kognitiv svekkelse:

For å bestemme og bekrefte effektiviteten av mifepriston til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse, blir den kognitive funksjon av pasienten bestemt av objektive og subjektive kriterier som beskrevet heri, og målt ved basisk linje, 3 måneder og 6 måneder.

Eksempel 2: Måling av kortisolnivåer

For å måle kortisolnivåer av pasientene fra eksempel 1, ble ettermiddags kortisoltestmålinger tatt og benyttet som basisk linje kortisolmåler. Kortisolnivåer blir tatt ved dag 0, ved to uker etter mottak av medikamentet (dag 14), og hvert besøk i opp til seks måneder og periodisk deretter.

"Dobbelt antistoff kortisolsettet" (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) benyttes for å måle blodkortisolnivåer. Denne test er et kompetitivt radioimmunoassay hvor 125I-merket kortisol konkurrerer med kortisol fra en klinisk prøve for antistoffseter, og blir utført i hovedsak i henhold til forhandlers instruksjoner ved å bruke reagenser tilveiebrakt av forhandlere. Kort fortalt blir blod samlet opp ved venipunktur og serum atskilt fra cellene. Prøvene lagres ved 2 til 8 °C i opp til syv dager, eller opp til to måneder frosset ved -20 °C. Før assayet tillates prøver å komme opp til romtemperatur (15-28 °C) med forsiktig omrøring eller inversjon. Seksten rør i duplikat ved 25 mikroliter serum per rør fremstilles. Kortisolkonsentrasjoner regnes ut fra de fremstilte kalibreringsrør. Netto tall lik gjennomsnittlig CPM minus gjennomsnittlig ikke-spesifikk CPM. Kortisolkonsentrasjoner for de ukjente beregnes ved interpolering fra kalibreringskurven (Dudley et al., Clin. Chem. 31:1264-1271, 1985).

Patentkrav

1. Anvendelse av en glukokortikoidreseptor-antagonist for fremstilling av et medikament som er egnet til å inhibere eller reversere kognitiv svekkelse hos en voksen pasient med Downs syndrom, med det forbehold at pasienten ikke på en annen måte er i behov for behandling med en glukokortikoidreseptorantagonist.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor glukokortikoidreseptorantagonisten omfatter en steroidstamme med minst en fenylinneholdende enhet i 11-beta-posisjonen av steroidstammen.

3. Anvendelse ifølge krav 2, hvor den fenylinneholdende enhet i 11-beta-posisjonen av steroidstammen er en dimetylaminofenylenhet.

4. Anvendelse ifølge krav 3, hvor glukokortikoidreseptorantagonisten er mifepriston.

5. Anvendelse ifølge krav 3, hvor glukokortikoidreseptorantagonisten er valgt fra gruppen bestående av 11β-(4-dimetylaminoetoksyfenyl)-17α-propynyl-17β-hydroksy-4,9-estradien-3-on og 17β-hydroksy-17α-19-(4-metylfenyl)androsta-4,9(11)-dien-3-on.

6. Anvendelse ifølge krav 1, hvor glukokortikoidreseptorantagonisten er valgt fra gruppen bestående av 4a(*S*)-benzyl-2(*R*)-prop-1-ynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a(*R*)-oktahydro-fenantren-2,7-diol og 4a(*S*)-benzyl-2(*R*)-kloretynyl-1,2,-3,4,4a,9,10,10a(*R*)-oktahydro-fenantren-2,7-diol.

7. Anvendelse ifølge krav 1, hvor glukokortikoidreseptorantagonisten er (11b,17b)-11-(1,3-benzodioksol-5-yl)-17-hydroksy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-on.

8. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset slik at glukokortikoidreseptorantagonisten administreres i en daglig mengde på mellom omkring 0,5 til omkring 20 mg per kilo kroppsvekt per dag.

9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor medikamentet er tilpasset slik at glukokortikoidreseptorantagonisten administreres i en daglig mengde på mellom omkring 1 til omkring 10 mg per kilo kroppsvekt per dag.

10. Anvendelse ifølge krav 9, hvor medikamentet er tilpasset slik at glukokortikoidreseptorantagonisten administreres i en daglig mengde på mellom omkring 1 til omkring 4 mg per kilo kroppsvekt per dag.

11. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset slik at administrasjonen er en gang per dag.

12. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset slik at administrasjonsmåten er oral.

13. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset for administrasjon til en ung voksen på mellom 21-35 års alder.

14. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset for administrasjon til en ung voksen på mellom 21-35 års alder og har ingen forsøkstegn på kognitiv svekkelse.

15. Anvendelse ifølge krav 1, hvor medikamentet er tilpasset en administrasjonsmåte som er ved transdermal applikasjon, med en nebulisert suspensjon eller med en aerosol spray.