

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393418 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)  
*A61K 38/16* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

---

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

---

(31) 63/214,975

(32) 2021.06.25

(33) US

(86) PCT/US2022/034212

(87) WO 2022/271611 2022.12.29

(71) Заявитель:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Бюнк Матхейс Христиан Майкл (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения, профилактики или отсрочки расстройств, связанных с обструктивным апноэ сна. Настоящее изобретение относится к способам лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна. Предложен способ лечения обструктивного апноэ сна.

202393418 A1

202393418

A1

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Настоящее изобретение относится к области медицины. Предложены способы, которые относятся к лечению, профилактике или отсрочке развития  
5 обструктивного апноэ сна. Предложены способы, которые относятся к лечению, профилактике или отсрочке расстройства, связанного с обструктивным апноэ сна. Способы, связанные с лечением обструктивного апноэ сна.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) представляет собой дыхательное расстройство, связанное со значительными сопутствующими заболеваниями и  
10 смертностью. Обструктивное апноэ сна присутствует у приблизительно 29% взрослых американцев. Обструктивное апноэ сна является еще более распространенным у людей, живущих с ожирением, т. е. индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. Периодические остановки дыхания при обструктивном апноэ сна часто нарушают способность пациента достигать глубоких, восстанавливающих  
15 фаз сна. При обструктивном апноэ сна мышцы в задней части глотки часто расслабляются, позволяя мягкому небу опуститься и сформировать суженный дыхательный путь. Пациенты могут храпеть, задыхаться или хватать воздух в попытке открыть дыхательный путь. Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

20 Существующие в настоящее время терапевтические подходы демонстрируют умеренный успех в лечении клинических признаков и симптомов ОАС (то есть, храпа и чрезмерной сонливости в дневное время), но не позволяют бороться с базовой патофизиологией заболевания и, что более важно, с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями и смертностью, связанными с ОАС. Типичное  
25 лечение обструктивного апноэ сна представляет собой обеспечение постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) с использованием воздушного насоса и лицевой маски для подачи умеренного давления воздуха и поддержания дыхательных путей открытыми во время сна. Положительное давление в дыхательных путях (РАР) является общепринятым способом лечения  
30 обструктивного апноэ сна; однако недавние клинические испытания позволяют предположить, что РАР может не оказывать существенного влияния на инфаркт миокарда, инсульт и смертность.

Многие пациенты прекращают использовать СРАР-аппараты из-за дискомфорта от маски, сухости в носу, покраснения глаз и заложенности носа. Кроме того, вибрационный шум от аппарата может мешать сну пациента и партнера, находящегося с ним в кровати.

5 В настоящее время для отрасли нет указаний Управления по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США по лечению апноэ сна. В настоящее время существуют одобренные фармацевтические способы, показанные для лечения чрезмерной сонливости при нарколепсии и обструктивном апноэ сна; однако ни один из них в настоящее время не одобрен для лечения базовой

10 патофизиологии обструктивного апноэ сна.

Существует потребность в фармакологическом лечении апноэ сна.

В настоящем изобретении предложены способы лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения,

15 профилактики или отсрочки развития апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту, нуждающемуся в лечении обструктивного апноэ сна, один раз в неделю. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту один раз в неделю в течение по меньшей мере 4

20 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту один раз в неделю в течение по меньшей мере 12 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту один раз в неделю в течение по меньшей мере 20 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту один раз в неделю в течение по меньшей мере 52 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту в течение 2 лет.

25

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту,

30 нуждающемуся в лечении обструктивного апноэ сна, один раз в неделю. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту с обструктивным апноэ сна один раз в неделю в течение по меньшей мере 4 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту с обструктивным апноэ сна один раз в

неделю в течение по меньшей мере 12 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту с обструктивным апноэ сна один раз в неделю в течение по меньшей мере 20 недель. В другом варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту с обструктивным апноэ сна один раз в неделю в течение по меньшей мере 52 недель. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят пациенту с обструктивным апноэ сна в течение 2 лет.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента с сахарным диабетом 2 типа и/или без него, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа и подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента апноэ сна.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен тирзепатид для применения в лечении, профилактике или отсрочке развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающего введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение тирзепатида для получения лекарственного средства для лечения, профилактики или отсрочки развития когнитивного расстройства у пациента, включающее введение пациенту тирзепатида в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В настоящем изобретении предложены способы лечения, профилактики или обструктивного апноэ сна, включающие введение эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля и лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с избыточной массой тела и подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента апноэ сна.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения гликемического контроля у пациента с избыточной массой тела и подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента обструктивного апноэ сна.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения контроля массы пациента с ожирением и подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента обструктивного апноэ сна.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения обструктивного апноэ сна у пациента, подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем масса тела

пациента находится в пределах нормального диапазона массы для данного пациента.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ улучшения контроля массы пациента с ожирением и подверженного риску обструктивного апноэ сна, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю, причем предложенный способ обеспечивает снижение риска возникновения у пациента обструктивного апноэ сна.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, профилактике или отсрочке развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающего введение пациенту эффективного количества тирзепатида один раз в неделю.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение тирзепатида для получения лекарственного средства для лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающее введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

В US9474780 описан и заявлен тирзепатид. В данном контексте термин «тирзепатид» относится к любому агонисту рецептора GIP/GLP-1, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, включая любой белок, который является объектом заявки в регулирующий орган, запрашивающей регистрацию продукта в качестве агониста рецептора GIP/GLP-1, которая полностью или частично основана на данных, представленных регулируемому органу компанией Eli Lilly and Company в отношении тирзепатида, независимо от того, идентифицирует ли сторона, запрашивающая регистрацию указанного белка, такой белок как тирзепатид или использует какой-либо другой термин. Тирзепатид агонизирует рецепторы GIP/GLP-1, что приводит к стимулированию синтеза и секреции инсулина, и, как было показано, обеспечивает улучшенный гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (T2DM).

Способы, предложенные в настоящем документе, могут быть наиболее эффективными у пациентов с относительно более высоким риском возникновения обструктивного апноэ сна. В определенных вариантах осуществления такие

пациенты имеют одно или более из: T2DM; артериальной гипертензии; повышенного холестерина и/или ожирения.

В определенных вариантах осуществления такие пациенты имеют диагностированное сердечно-сосудистое заболевание и/или один или более факторов риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений. В данном контексте термин «серьезные нежелательные сердечно-сосудистые явления» относится к смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальному инфаркту миокарда и нелетальному инсульту. Такие явления также иногда называют явлениями MACE или MACE-3. Первое возникающее явление из любых перечисленных явлений представляет собой комбинированный конечный критерий, часто используемый в исследованиях исходов для сердечно-сосудистой системы.

В данном контексте термин «факторы риска», используемый в отношении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений, относится к характеристикам пациентов, которые, как считается, повышают у указанных пациентов риск серьезного нежелательного сердечно-сосудистого явления. Такие факторы риска включают в себя, в частности, любое из следующего: текущее потребление табака (любой формы табака); применение по меньшей мере 1 одобренной модифицирующей липиды терапии (например, статинов, таких как аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или питавастатин; ингибиторы PCSK9, такие как эволокумаб или алирокумаб; и эзетимиб) для лечения гиперхолестеринемии или подтвержденный результатами лабораторных исследований нелеченый уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденный результатами лабораторных исследований леченый или нелеченый уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или уровень триглицеридов  $\geq 2,3$  ммоль/л (150 мг/дл) за последние 6 месяцев; применение по меньшей мере 1 лекарственного средства от артериального давления для лечения гипертензии (например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), тиазид-подобных диуретиков и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов), или нелеченое систолическое артериальное давление (САД)  $\geq 140$  мм рт.

ст., или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст.; измеренное соотношение окружностей талии и бедер  $> 1,0$  для мужчин и  $> 0,8$  для женщин.

В данном контексте «улучшенный контроль массы тела» означает, что масса пациента находится в пределах или ближе к клинически определенному диапазону нормальной массы пациента. «Нормальная масса» для конкретного пациента может быть определена клиницистом с учетом применимых соображений, которые хорошо известны квалифицированному клиницисту. Обычно улучшенный контроль массы означает, что пациент теряет массу тела, чтобы достичь той массы, которая находится в пределах или ближе к требуемому диапазону массы для данного пациента. В данном контексте «диапазон нормальной массы» означает массу, которую квалифицированный клиницист определяет как нормальную массу для конкретного пациента. Диапазон нормальной массы может варьироваться в зависимости от роста пациента и других факторов, учитываемых квалифицированным клиницистом при оценке массы. В данном контексте термин «избыточная масса тела» означает, что у пациента ИМТ больше или равен  $30 \text{ кг/м}^2$ .

В данном контексте термины «лечение», «лечить», «лечащий» и т. п. включают замедление или подавление прогрессирования заболевания, патологического состояния или расстройства. Данные термины также включают облегчение, улучшение, ослабление, устранение или снижение одного или более симптомов расстройства или состояния, даже если расстройство или состояние фактически не устранено и даже если прогрессирование расстройства или состояния само по себе не замедлено или не обращено вспять. В данном контексте термины «предотвращать», «предупреждение», «профилактика» и т. п. означают предотвращение возникновения заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома. В данном контексте термины «задержка», «отсрочка» и т. п. включают увеличение продолжительности времени до начала заболевания, патологического состояния, расстройства или симптома.

В данном контексте термин «сочетание», используемый в отношении множественных исходов, относится к первому возникающему исходу из любого из исходов.

В данном контексте термин «отношение рисков» относится к оценке относительной скорости прогрессирования до конечной точки по сравнению с контрольной группой. В основанных на оценке исходов клинических

исследованиях снижение отношения рисков для исследуемой группы по сравнению с контрольной группой указывает на то, что терапия, применяемая в исследуемой группе, снижает риск конечной точки, в случае описанных в настоящем документе исследований, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

5 «Терапевтически эффективное количество» означает количество тирзепатида для способов и применений настоящего изобретения или фармацевтической композиции, содержащей тирзепатид, для способов и применений настоящего изобретения, которое вызовет биологический или медицинский ответ или требуемый терапевтический эффект у пациента, 10 ожидаемый исследователем, врачом или другим клиническим специалистом. Эффективное количество тирзепатида может варьироваться в зависимости от таких факторов как состояние заболевания, возраст, пол и масса индивидуума, а также от способности тирзепатида вызывать требуемый ответ у индивидуума. Эффективное количество также представляет собой количество, при котором любой токсический или вредный эффект компенсируется терапевтически положительными эффектами. 15 В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество тирзепатида для применения в способах, описанных в настоящем документе, выбрано из группы, состоящей из 5, 10 и 15 мг. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество тирзепатида 20 составляет 5,0 мг. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет 10,0 мг. В предпочтительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет 15,0 мг. В одном варианте осуществления тирзепатид вводят в виде фармацевтически приемлемой соли.

25 Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже:

В одном варианте осуществления представляет собой способ лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически 30 приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю. В одном варианте осуществления апноэ сна представляет собой обструктивное апноэ сна.

В одном варианте осуществления представляет собой способ профилактики или отсрочки обструктивного апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

5 В одном варианте осуществления представляет собой способ улучшения гликемического контроля и лечения, профилактики или отсрочки обструктивного апноэ сна у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю.

10 В одном варианте осуществления способ обеспечивает снижение риска возникновения обструктивного апноэ сна у пациента. В одном варианте осуществления способ обеспечивает снижение риска возникновения обструктивного апноэ сна у пациента.

В одном варианте осуществления представляет собой способ улучшения гликемического контроля у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективном количестве один раз в неделю, причем способ обеспечивает снижение риска возникновения апноэ сна у пациента.

20 Способ по любому из описанных выше вариантов осуществления, в котором пациент имеет сахарный диабет 2 типа. Способ по любому из описанных выше вариантов осуществления, в котором пациент имеет избыточную массу тела.

Способ по любому из описанных выше вариантов осуществления, в котором пациент с обструктивным апноэ сна имеет одно или более из: T2DM и избыточной массы тела.

25 В одном варианте осуществления пациент с обструктивным апноэ сна имеет либо: избыточную массу тела с другими метаболическими расстройствами, либо избыточную массу тела без других нарушений метаболизма.

В одном варианте осуществления пациент с обструктивным апноэ сна имеет избыточную массу тела, но без других нарушений метаболизма.

30 В одном варианте осуществления факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний выбраны из группы, состоящей из: потребления в текущее время табака (любой формы табака); применения по меньшей мере 1 одобренной модифицирующей липиды терапии для лечения гиперхолестеринемии или

5 подтвержденного результатами лабораторных исследований нелеченого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП)  $\geq 3,4$  ммоль/л (130 мг/дл) в течение последних 6 месяцев; подтвержденного результатами лабораторных исследований леченого или нелеченого уровня холестерина липопротеинов 5 высокой плотности (Х-ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или уровня триглицеридов  $\geq 2,3$  ммоль/л (150 мг/дл) за последние 6 месяцев; применения по меньшей мере 1 лекарственного средства от артериального давления для лечения гипертензии или нелеченого уровня систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. или 10 диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 95$  мм рт. ст.; измеренного соотношения окружностей талии и бедер  $> 1,0$  для мужчин и  $> 0,8$  для женщин.

В одном варианте осуществления у пациента с обструктивным апноэ сна при лечении тирзепатидом улучшается сводная клиническая оценка по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (КССQ-CSS). В одном варианте 15 осуществления улучшенная КССQ-CSS коррелирует с общим клиническим преимуществом.

В одном варианте осуществления снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: госпитализация в связи с обструктивным апноэ сна или смерть.

20 В одном варианте осуществления риск смертельного исхода или госпитализации в связи с состоянием, связанным с апноэ сна, снижается у пациента, принимавшего эффективное количество тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления снижается риск возникновения сочетания 25 следующих исходов: диабет 2 типа и обструктивное апноэ сна.

В одном варианте осуществления снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: обструктивное апноэ сна, инфаркт миокарда или смерть.

В одном варианте осуществления снижается риск возникновения сочетания следующих исходов: обструктивное апноэ сна, инфаркт миокарда или смерть.

30 В одном варианте осуществления количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.

В одном варианте осуществления количество тирзепатида составляет примерно 5,0 мг.

В одном варианте осуществления количество тирзепатида составляет примерно 10,0 мг.

В одном варианте осуществления количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.

5 В одном варианте осуществления возраст пациента составляет менее 50 лет. В одном варианте осуществления возраст пациента составляет 30 лет или менее.

В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 4 недель. В одном варианте осуществления введения тирзепатида один раз в неделю продолжают на  
10 протяжении по меньшей мере 12 недель. В одном варианте осуществления введения тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 20 недель. В одном варианте осуществления введения тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 52 недель.

В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.  
15

В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 3 лет.

В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 4 лет.

20 В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении приблизительно 5 лет.

В одном варианте осуществления введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 5,5 года.

25 В одном варианте осуществления тирзепатид или его фармацевтически приемлемую соль вводят по протоколу повышения доз.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят стандартную терапию для снижения риска серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений.

30 В одном варианте осуществления пациенту также вводят стандартную терапию для лечения симптомов состояний, сопутствующих апноэ сна.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят бета-блокатор.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят блокатор кальциевых каналов.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят диуретик.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят антитромботический агент.

В одном варианте осуществления пациенту также вводят аспирин.

5 Тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из перечисленных выше вариантов осуществления.

Применение тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для любого из перечисленных выше вариантов осуществления.

10 Дополнительные варианты осуществления описаны в следующих примерах, которые не следует толковать как ограничение.

### **ПРИМЕРЫ**

15 Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование максимально переносимой дозы (MTD) тирзепатида (10 или 15 мг) у пациентов с ОАС от умеренной до тяжелой степени, диагностированным в исследовании сна на дому (HSS) или посредством полисомнографии (PGS), и с ожирением, которые в настоящее время получают лечение с помощью PAP-терапии.

20 Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MTD тирзепатида (10 или 15 мг) у пациентов с ОАС от умеренной до тяжелой степени, диагностированным посредством HSS или PGS, и с ожирением, которые в настоящее время не получают лечение с помощью PAP-терапии.

25 Критерии отбора, указанные в таблице 1 ниже, разработаны для включения участников, сходных с пациентами, наблюдаемыми при практическом исследовании сна, и/или в кабинетах врачей первичного случая, которые страдают от ожирения и имеют диагноз обструктивного апноэ сна.

<b>Основные критерии включения</b>
ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup>
Подписанное информированное согласие

**Таблица 1.** Критерии отбора

Согласно схеме, исследование состоит из скринингового визита с последующим периодом лечения. Пациентов рандомизировали в группы, получавшие тирзепатид 5, 10 или 15 мг (дозировка с использованием протокола повышения доз) или плацебо, и за ними наблюдали с приблизительно 4-недельными интервалами. Процедура исследования включает в себя исследование сна в течение ночи, т. е. полисомнографию (PSG), для измерения изменения индекса апноэ-гипопноэ (АHI) относительно диагностического исследования сна, проведенного до включения в исследование или при необходимости исходного исследования сна.

	<b>Исследование 1. Пациенты, не получающие PAP</b>	<b>Исследование 2. Пациенты, получающие PAP</b>
Основной конечный показатель	Превосходство тирзепатида (MTD) над плацебо по среднему % снижения АHI по сравнению с исходным уровнем	
Ключевые вторичные конечные показатели	Превосходство тирзепатида (MTD) над плацебо по следующим конечным показателям по сравнению с исходным уровнем: <ul style="list-style-type: none"> <li>• % пациентов с <math>\geq 50\%</math> снижением АHI</li> <li>• % пациентов с АHI &lt; 5 или АHI 5–14 с оценкой по шкале сонливости Эпворта (ESS) <math>\leq 10</math> (объективный показатель для прекращения PAP-терапии)</li> <li>• % пациентов с улучшением ESS (категориальный сдвиг) и оценки по опроснику по функциональным результатам сна (FOSQ) (среднее изменение)</li> <li>• средний % изменения массы тела</li> </ul>	

**Таблица 2.** Конечные показатели исследования

Анализы включают оценку влияния тирзепатида на апноэ сна, измеряемую по АHI. Сонливость в дневное время оценивали с использованием опросника.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SAS.

#### ПРИМЕР 2

Изменение индекса апноэ-гипопноэ (АИ) по сравнению с исходным  
5 уровнем. В этом исследовании будут измерять изменение количества событий апноэ плюс гипопноэ за час сна относительно исходного уровня к концу исследования. В исследовании будут оценивать пациентов, у которых диагностировано обструктивное апноэ сна. Группы лечения будут сравнивать с группой плацебо, которая будет продолжать получать стандартную терапию  
10 обструктивного апноэ сна, прописанную их лечащим врачом. Каждый участник совершит по меньшей мере три визита в рамках исследования, с по меньшей мере двумя исследованиями сна в течение ночи. Исследование будет включать в себя периодический телефонный визит с опросником для оценки сонливости в дневное время. В исследовании будут измерять изменение индекса апноэ-гипопноэ  
15 относительно исходного уровня.

#### ПРИМЕР 3

В этом рандомизированном двойном слепом исследовании нормогликемических участников с избыточной массой тела и умеренным обструктивным апноэ сна (АИ 15–29,9 событий в час) или тяжелым  
20 обструктивным апноэ сна (АИ более 30 событий в час), и которые не желают / не способны использовать терапию CPAP, рандомизируют на 52 недели в группы тирзепатида 5 мг, 10 мг или 15 мг с использованием схемы повышения доз и плацебо. Исходные характеристики между группами сходны.

#### ПРИМЕР 4

В многоцентровом рандомизированном с параллельными группами двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 с 52-недельной  
25 продолжительностью лечения, проводимом по схеме корзин, исследуют эффекты лечения с еженедельным (QW) введением тирзепатида в максимально переносимой дозе (MTD) (10 мг или 15 мг) по сравнению с плацебо у участников, которые  
30 страдают ОАС от умеренной до тяжелой степени и ожирением.

Группа 1 пациентов клинического исследования включает участников, которые не желают или не могут использовать терапию PAP.

Группа 2 пациентов клинического исследования включает участников, которые проходят терапию PАР в течение по меньшей мере 3 месяцев на момент скрининга и планируют продолжать терапию PАР во время исследования.

5 Участники определяют в группу, отражающую их текущее использование PАР. Затем участников случайным образом распределяют в соотношении 1 : 1 в группы лечения или плацебо.

10 Приблизительно 412 участников случайным образом распределены для исследуемого вмешательства согласно всему основному протоколу, и приблизительно 206 участников случайным образом назначены в каждую исследуемую подгруппу.

Верхний предел включения участников мужского пола приблизительно 70% обеспечивает достаточно большую выборку участников женского пола.

Экспериментальные вмешательства таковы:

- тирзепатид в дозе MTD (10 мг или 15 мг) п/к 1 р/нед или
- 15 • плацебо.

Ожидаемая общая продолжительность участия в исследовании для каждого участника, включая скрининг и периоды последующего наблюдения после лечения, составляет 60 недель, со следующими периодами исследования:

- скрининг: 4 недели
- 20 • лечение: 52 недели
- последующее наблюдение после лечения: 4 недели

Максимальная продолжительность лечения составляет 52 недели.

25 Для оценки эффекта лечения используют опросник по функциональным результатам сна (FOSQ) Измерения у субъектов будут проводиться с использованием FOSQ-10, FOSQ-30 (оценка в домене бессонницы) и FOSQ-30 (оценка в домене уровня активности). Кроме того, каждого участника оценивают с использованием индекса апноэ-гипопноэ и оценивают ремиссию или легкое несимптоматическое ОАС.

Последовательности

SEQ ID NO: 1

Тирзепатид

YX<sub>1</sub>EGTFTSDYSIX<sub>2</sub>LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS,

- 5 где X<sub>1</sub> представляет собой Aib; X<sub>2</sub> представляет собой Aib; К в положении 20 химически модифицирован путем конъюгации эpsilon-аминогруппы боковой цепи К с 2-([2-(2-амино-этоксид)-этоксид]-ацетил)<sub>2</sub>-(γGlu)<sub>1</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-CO<sub>2</sub>H; и C-концевая аминокислота амидирована в виде C-концевого первичного амида.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, профилактики или отсрочки развития обструктивного апноэ сна у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, в котором апноэ сна представляет собой обструктивное апноэ сна.
3. Способ профилактики или отсрочки развития апноэ сна у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором пациент имеет сахарный диабет 2 типа.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором пациент нуждается в улучшенном контроле массы тела.
6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором масса тела пациента является избыточной.
7. Способ улучшения контроля массы тела и профилактики или отсрочки обструктивного апноэ сна у пациента с избыточной массой тела, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
8. Способ по любому из пп. 1–7, причем способ обеспечивает снижение риска возникновения обструктивного апноэ сна у пациента.
9. Способ по любому из пп. 1–8, причем способ обеспечивает снижение риска возникновения обструктивного апноэ сна у пациента.
10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором у пациента снижен риск возникновения сочетания следующих исходов: обструктивное апноэ сна, транзиторная ишемическая атака или смерть.
11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором терапевтически эффективное количество тирзепатида выбрано из группы, состоящей из примерно 5,0 мг, примерно 10,0 мг и примерно 15,0 мг.
12. Способ по п. 11, в котором терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет примерно 15,0 мг.

13. Способ по п. 11, в котором терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет примерно 10,0 мг.
14. Способ по п. 11, в котором терапевтически эффективное количество тирзепатида составляет примерно 5,0 мг.
- 5 15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором введение тирзепатида один раз в неделю продолжают на протяжении по меньшей мере 2 лет.
16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором пациент, нуждающийся в лечении апноэ сна, имеет либо: множество факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний без диагностированного сердечно-сосудистого заболевания; либо
- 10 диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.
17. Способ по п. 16, в котором апноэ сна представляет собой обструктивное апноэ сна.
18. Способ по любому из пп. 12–17, в котором масса тела пациента является избыточной.
- 15 19. Способ по любому из пп. 12–17, в котором масса тела пациента не является избыточной.
20. Способ улучшения контроля массы тела и профилактики или отсрочки развития апноэ сна у пациента у пациента с сахарным диабетом 2 типа, включающий введение пациенту эффективного количества тирзепатида или его
- 20 фармацевтически приемлемой соли один раз в неделю.
21. Способ по любому из пп. 1–20, причем способ обеспечивает снижение риска госпитализации в связи с инфарктом миокарда.
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором тирзепатид вводят в виде фармацевтически приемлемой соли.
- 25 23. Тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении апноэ сна, включающего введение тирзепатида в терапевтически эффективном количестве пациенту, нуждающемуся в таком лечении.
24. Тирзепатид или его фармацевтически приемлемая соль по п. 23,
- 30 причем апноэ сна представляет собой обструктивное апноэ сна.