

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46362 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/513; A61P 15/00; A61K 31/57; A61K 31/565**
- (43) Date de publication : **29.04.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **46362**
- (22) Date de Dépôt : **29.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **30.09.2016 US 201662402034 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/074907 29.09.2017**
- (71) Demandeur(s) :
- **Takeda Pharmaceutical Company Limited, 1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP)**
 - **Myovant Sciences GmbH, Viaduktstrasse 8 4051 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **HIBBERD, Mark ; RAJASEKHAR, Vijaykumar Reddy ; JOHNSON, Brendan Mark ; SEELY, Lynn ; MUDD, JR., Paul N. ; WOLLOWITZ, Susan ; TANIMOTO, Masataka ; SUKHATME, Mayukh Vasant**
- (74) Mandataire : **BOUTAHAR OMAR**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17823018.1**
-
- (54) Titre : **MÉTHODES DE TRAITEMENT DES FIBROMES UTÉRINS ET DE L'ENDOMÉTRIOSE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des méthodes de traitement des fibromes utérins, de l'endométriose, de l'adénomyose ou de saignements menstruels lourds chez un sujet, qui consistent à administrer au sujet de 10 mg à 60 mg par jour de N-(4-(1-(2,6-difluorobenzyl)-5-((diméthylamino)méthyl)-3-(6-méthoxy-3-pyridazinyle)-2,4-dioxo -1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl) phényl)-N'-méthoxyurée, et de 0,01 mg à 5 mg par jour d'un médicament de substitution d'hormone. La présente invention concerne des méthodes permettant de réduire les saignements menstruels chez un sujet, de réduire la perte de densité minérale osseuse chez un sujet provoquée par l'administration d'un antagoniste de GnRH au sujet, de supprimer les hormones sexuelles chez un sujet, de réduire des symptômes vasomoteurs ou des bouffées de chaleur chez un sujet, et de réduire des symptômes de diminution de la

libido chez un sujet ayant des fibromes utérins, une endométriose ou une adénomyose. L'invention concerne en outre des méthodes de maintien du profil de glucose sanguin, de maintien du profil lipidique et/ou de maintien de la densité minérale osseuse chez une femme pré-ménopausée traitée pour un ou plusieurs états ou symptômes parmi l'endométriose, l'adénomyose, les fibromes utérins ou les saignements menstruels lourds; ainsi que des méthodes de contraception et de traitement de l'infertilité.

Revendications

MÉTHODES DE TRAITEMENT DES FIBROMES UTÉRINS ET DE
L'ENDOMÉTRIOSE.

5

1. Composé pour utilisation dans une méthode de traitement d'un ou de plusieurs parmi des fibromes utérins, une endométriose, une adénomyose, un saignement menstruel abondant ou une douleur associés à des fibromes utérins, une endométriose ou une adénomyose chez une femme pré-ménopausée, où le composé est la N-(4-(1-(2,6-difluorobenzyl)-5-((diméthylamino)méthyl)-3-(6-méthoxy-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phényl)-N'-méthoxyurée ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et la méthode de traitement comprend une administration orale à la femme pré-ménopausée, une fois par jour, d'une combinaison comprenant :

environ 40 mg du composé, ou une quantité correspondante d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

de 0,5 mg à 2 mg d'œstradiol, et

de 0,01 mg à 5 mg d'une progestine.

2. Composé pour utilisation selon la revendication 1, où le traitement comprend une administration orale de la combinaison à la femme pré-ménopausée une fois par jour pendant au moins 4 semaines consécutives.

3. Composé pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, où le traitement comprend une administration orale de la combinaison à la femme pré-ménopausée une fois par jour pendant au moins 24 semaines consécutives.

25

4. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où la femme pré-ménopausée est une femme péri-ménopausée.

5. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où la progestine est de l'acétate de noréthindrone.

5 6. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où la combinaison comprend environ 1 mg d'œstradiol et la progestine est de l'acétate de noréthindrone (NETA) et la combinaison comprend environ 0,5 mg de NETA.

7. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 6, où la combinaison est administrée comme une forme posologique unique.

8. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, où la combinaison comprend des formes posologiques séparées qui sont co-administrées.

9. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 8, où le composé est pour utilisation dans le traitement d'une endométriose.

10. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, où le composé est pour utilisation dans le traitement d'une adénomyose.

11. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, où le composé est pour utilisation dans le traitement de fibromes utérins.

20 12. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, où le composé est pour utilisation dans le traitement d'un saignement menstruel abondant.

13. Composé pour utilisation selon la revendication 12, où le saignement menstruel abondant est associé à des fibromes utérins.

14. Composé pour utilisation selon la revendication 12, où la femme pré-ménopausée a une endométriose.

5 15. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, où le composé est pour utilisation dans le traitement d'une douleur associée à une endométriose.

16. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, où l'administration de la combinaison se fait une fois par jour pendant au moins
10 48 semaines consécutives, au moins 72 semaines consécutives ou au moins 96 semaines consécutives.

17. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, où la combinaison est administrée de façon préprandiale, par exemple au moins 30 minutes avant de manger ou pendant que le sujet jeûne.

15 18. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, où le composé est pour utilisation dans le traitement d'une douleur associée à une endométriose et la douleur est une dyspareunie, une douleur associée à la miction ou une douleur associée à la défécation ou une douleur pelvienne.

19. Composé pour utilisation selon la revendication 18, où le composé est
20 pour utilisation dans le traitement d'une douleur pelvienne associée à une endométriose, et la douleur pelvienne est une dysménorrhée.

20. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, où la femme pré-ménopausée ressent une amélioration d'un ou plusieurs

symptômes choisis dans le groupe constitué de : anémie, règles irrégulières, saignement vaginal léger, inflammation, douleur, fatigue, obstruction urinaire, pollakiurie, incontinence, constipation, anxiété, perturbation du sommeil, qualité de vie, activités de la vie quotidienne, dysfonctionnement sexuel féminin et dépression.

5

10

15

20