



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3340993 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/713 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**  
**A61P 9/12 (2006.01)**  
**A61P 13/12 (2006.01)**  
**C12N 15/113 (2010.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                | 2023.10.02                                                                                                                                                                                     |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2023.06.14                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Application Nr.                                             | 16760627.6                                                                                                                                                                                     |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2016.08.25                                                                                                                                                                                     |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2018.07.04                                                                                                                                                                                     |
| (30) | Priority                                                             | 2015.08.26, US, 201562210031 P                                                                                                                                                                 |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR    |
|      | Designated Extension States:                                         | BA ; ME                                                                                                                                                                                        |
| (73) | Proprietor                                                           | Regulus Therapeutics Inc., 4224 Campus Point Court, Suite 210, San Diego, CA 92121, USA<br>Board of Regents of the University of Texas System, 210 West 7th Street, Austin, TX 78701, USA      |
| (72) | Inventor                                                             | ANDROSAVICH, John R., 10614 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA<br>CHAU, B. Nelson, 10614 Science Center Drive, San Diego, CA 92121, USA<br>PATEL, Vishal, Dallas, Texas 75235, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                 |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>COMPOUND FOR USE IN METHODS FOR TREATMENT OF POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (56) | References Cited: | WO-A2-2008/131191<br>WO-A1-2014/082644<br>WO-A2-2015/123449<br>U. TRAN ET AL: "The RNA-binding protein bicaudal C regulates polycystin 2 in the kidney by antagonizing miR-17 activity", DEVELOPMENT, vol. 137, no. 7, 9 March 2010 (2010-03-09) , pages 1107-1116, XP055320366, GB ISSN: 0950-1991, DOI: 10.1242/dev.046045<br>Regulus Therapeutics Inc.: "Regulus Initiates Phase I Clinical Study of RG-012, a microRNA Therapeutic in Development for the Treatment of Alport Syndrome", , 4 June 2015 (2015-06-04), XP055320626, Retrieved from the Internet: URL:http://www.prnewswire.com/news-release/s/regulus-initiates-phase-i-clinical-study -of-rg-012-a-microrna-therapeutic-in-devel opment-for-the-treatment-of-alport-syndrom e-300093924.html [retrieved on 2016-11-17] |

HUAN SUN ET AL: "MicroRNA-17 post-transcriptionally regulates polycystic kidney disease-2 gene and promotes cell proliferation", MOLECULAR BIOLOGY REPORTS ; AN INTERNATIONAL JOURNAL ON MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 37, no. 6, 10 October 2009 (2009-10-10), pages 2951-2958, XP019826622, ISSN: 1573-4978

V. PATEL ET AL: "miR-17 92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 110, no. 26, 12 June 2013 (2013-06-12), pages 10765-10770, XP055320384, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1301693110 cited in the application

Lama Nouredine ET AL: "MicroRNAs and Polycystic Kidney Disease", Drug discovery today. Disease models, 1 January 2013 (2013-01-01), pages e137-e1743, XP055320375, DOI: 10.1016/j.ddmod.2013.10.001 Retrieved from the Internet: URL:[http://ac.els-cdn.com/S1740675713000145/1-s2.0-S1740675713000145-main.pdf?\\_tid=f2fa993a-aca9-11e6-afee-00000aabb0f26&acdnat=1479375840\\_a8e9225cf48abb0e1f51b09670d69bda](http://ac.els-cdn.com/S1740675713000145/1-s2.0-S1740675713000145-main.pdf?_tid=f2fa993a-aca9-11e6-afee-00000aabb0f26&acdnat=1479375840_a8e9225cf48abb0e1f51b09670d69bda) [retrieved on 2016-11-17]

H MATSUBARA ET AL: "Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92", ONCOGENE, vol. 26, no. 41, 6 September 2007 (2007-09-06), pages 6099-6105, XP055009901, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/sj.onc.1210425

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav**

1. En forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid bestående av 8 til 25 koblede nukleosider, der nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er komplementært til miR-17, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av polycystisk nyresykdom.
2. Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 1, der individet:
- a) har polycystisk nyresykdom; eller
  - b) er mistenkt for å ha polycystisk nyresykdom; eller
  - c) har fått diagnostisert polycystisk nyresykdom før administrering av det modifiserte oligonukleotidet.
3. Forbindelsen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der:
- a) den polycystiske nyresykdommen er autosomal recessiv polycystisk nyresykdom eller autosomal dominant polycystisk nyresykdom; og/eller
  - b) den polycystiske nyresykdommen er autosomal dominant polycystisk nyresykdom; og/eller
  - c) individet har en mutasjon selektert fra en mutasjon i *PKD1-genet* eller en mutasjon i *PKD2-genet*; og/eller
  - d) individet har:
    - i. økt totalt nyrevolum; og/eller
    - ii. hypertensjon; og/eller
    - iii. nedsatt nyrefunksjon.
4. Forbindelsen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der administrering av forbindelsen:
- a) forbedrer nyrefunksjonen hos individet;
  - b) forsinker forverringen av nyrefunksjonen hos individet;
  - c) reduserer totalt nyrevolum hos individet;
  - d) bremser økningen av totalt nyrevolum hos individet;
  - e) hemmer cysteveksten hos individet;
  - f) bremser økningen i cystevekst hos individet;
  - g) reduserer nyresmerter hos individet;
  - h) bremser økningen av nyresmerter hos individet;
  - i) forsinker utbruddet av nyresmerter hos individet;
  - j) reduserer hypertensjon hos individet;

- k) bremser forverring av hypertensjon hos individet;
  - l) forsinker utbruddet av hypertensjon hos individet;
  - m) reduserer fibrose i nyrene hos individet;
  - n) bremser forverring av fibrose i nyrene hos individet;
  - 5 o) forsinker utbruddet av nyresykdom i siste stadium hos individet;
  - p) forsinker tid for dialyse hos individet;
  - q) forsinker tid for nyretransplantasjon hos individet; og/eller
  - r) forbedrer forventet levetid hos individet.
- 10 5. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der administrering av forbindelsen:
- a) reduserer albuminuri hos individet;
  - b) bremser forverring av albuminuri hos individet;
  - c) forsinker utbruddet av albuminuri hos individet;
  - 15 d) reduserer hematuri hos individet;
  - e) bremser forverring av hematuri hos individet;
  - f) forsinker utbruddet av hematuri hos individet;
  - g) reduserer blod urea nitrogen hos individet;
  - h) reduserer kreatinin i blodet hos individet;
  - 20 i) forbedrer kreatininclearance hos individet;
  - j) reduserer albumin:kreatinin ratio hos individet;
  - k) forbedrer glomerulær filtrasjonshastighet hos individet;
  - l) bremser forverring av glomerulær filtrasjonshastighet hos individet;
  - m) reduserer nøytrofil gelatinase-assosiert lipokalin (NGAL) protein i urinen
  - 25 hos individet; og/eller
  - n) reduserer nyreskade molekul-1 (KIM-1) protein i urinen hos individet.
6. Forbindelsen til anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der anvendelsen omfatter:
- 30 a) måling av totalt nyrevolum hos individet;
  - b) måling av hypertensjon hos individet;
  - c) måling av nyresmerter hos individet;
  - d) måling av fibrose i nyrene hos individet;
  - e) måling av blod urea nitrogen i blodet hos individet;
  - 35 f) måling av kreatinin i blodet hos individet;
  - g) måling av kreatininclearance hos individet;
  - h) måling av albuminuri hos individet;
  - i) måling av albumin:kreatinin ratio hos individet;

- j) måling av glomerulær filtrasjonshastighet hos individet;
- k) måling av nøytrofil gelatinase-assosiert lipokalin (NGAL) protein i urinen hos individet; og/eller
- l) måling av nyreskade molekyl-1 (KIM-1) protein i urinen hos individet.

5

7. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 3(d)(iii), 4 og 6, der det totale nyrevolumet er høydejustert nyrevolum.

8. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene,  
10 der nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet:
- a) er minst 90 % komplementært, er minst 95 % komplementært, eller er 100 % komplementært til nukleobasesekvensen til miR-17 (SEQ ID NO: 1); og/eller
  - b) omfatter nukleobasesekvensen 5'-GCACTTTG-3' (SEQ ID NO: 3), der hver  
15 T i nukleobasesekvensen er uavhengig selektert fra en T og en U.

9. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, der det modifiserte oligonukleotidet omfatter

- a) 8, 9, 10, 11 eller 12 koblete nukleosider; eller
- 20 b) 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, eller 25 koblete nukleosider; eller
- c) 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, eller 22 koblete nukleosider; eller
- d) 17, 18, 19, 20, 21, 22, eller 23 koblete nukleosider.

- 25 10. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

- a) minst ett modifisert nukleosid, valgfritt der det modifiserte nukleosidet er selektert fra et S-cEt nukleosid, et 2'-O-metoksyetyl nukleosid, og et LNA nukleosid; og/eller
- 30 b) minst én modifisert internukleosidbinding, valgfritt der den modifiserte internukleosidbindingen er en fosforotioat-internukleosidbinding.

11. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er en modifisert  
35 internukleosidbinding, valgfritt der den modifiserte internukleosidbindingen er en fosforotioat internukleosidbinding.

12. Forbindelsen til anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der:

- a) Forbindelsen omfatter det modifiserte oligonukleotidet; og/eller
- b) anvendelsen omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen.