



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3889173 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/755 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.05
(86)	European Application Nr.	20204866.6
(86)	European Filing Date	2014.02.14
(87)	The European Application's Publication Date	2021.10.06
(30)	Priority	2013.02.15, US, 201361765626 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
(62)	Divided application	EP2956477, 2014.02.14
(73)	Proprietor	Bioverativ Therapeutics Inc., 225 Second Avenue, Waltham MA 02451, USA
(72)	Inventor	TAN, Siyuan, 53 Buckman Drive, Lexington, MA 02421, USA PETERS, Robert, T., 53 Parkinson Street, Needham, MA 02492, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	OPTIMIZED FACTOR VIII GENE
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/005968 WO-A2-2007/149852 WO-A2-2013/009627 US-A1- 2009 042 283 N. J. WARD ET AL: "Codon optimization of human factor VIII cDNAs leads to high-level expression", BLOOD, vol. 117, no. 3, 20 January 2011 (2011-01-20), pages 798-807, XP055052195, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-05-282707

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. Isolert nukleinsyremolekyl somfattende en nukleotidsekvens som er minst 95 %, minst 96 %, minst 97 %, minst 98 %, minst 99 % eller 100% identisk med SEQ ID NO: 2, hvori nukleotidsekvensen koder for et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet.
2. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 1, hvori nukleotidsekvensen omfatter SEQ ID NO: 2.
3. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 1 eller 2, hvori nukleotidsekvensen koder for B-domeneslettet FVIII.
4. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori nukleotidsekvensen har én eller flere av de følgende egenskapene:
 - (a) nukleotidsekvensen inneholder en høyere prosentandel av G/C-nukleotider sammenlignet med SEQ ID NO: 3;
 - (b) nukleotidsekvensen inneholder færre MARS/ARS-sekvenser (SEQ ID NO: 5 og SEQ ID NO: 6) sammenlignet med SEQ ID NO: 3;
 - (c) nukleotidsekvensen inneholder ikke spleisstedet GGTGAT (SEQ ID NO: 7);
 - (d) nukleotidsekvensen inneholder færre destabiliserende elementer (SEQ ID NO: 8 og SEQ ID NO: 9) i forhold til SEQ ID NO: 3;
 - (e) nukleotidsekvensen inneholder ikke en poly-T-sekvens (SEQ ID NO: 10);
 - (f) nukleotidsekvensen inneholder ikke en poly-A-sekvens (SEQ ID NO: 11); eller
 - (g) human kodonadapsjonsindeks økes i forhold til SEQ ID NO: 3.
5. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 4, hvori
 - (a) den humane kodonadapsjonsindeksen er minst ca. 0,75, minst ca. 0,76, minst ca. 0,77, minst ca. 0,78, minst ca. 0,79, minst ca. 0,80, minst ca. 0,81, minst ca. 0,82, minst ca. 0,83, minst ca. 0,84, minst ca. 0,85, minst ca. 0,86, minst ca. 0,87 eller minst ca. 0,88;
 - (b) prosentandelen av G/C-nukleotider er minst ca. 45 %, minst ca. 46 %, minst ca. 47 %, minst ca. 48 %, minst ca. 49 % eller minst ca. 50 %;
 - (c) nukleotidsekvensen:
 - (i) inneholder høyst én MARS/ARS-sekvens; eller
 - (ii) inneholder ikke en MARS/ARS-sekvens; og/eller
 - (d) nukleotidsekvensen:
 - (i) inneholder maksimalt 4 destabiliserende elementer;
 - (ii) inneholder maksimalt 2 destabiliserende elementene; eller

(iii) inneholder ikke et stabiliserende? element.

6. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, som videre omfatter en heterolog nukleotidsekvens.

5

7. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 6, hvori den heterologe nukleotidsekvensen koder for en heterolog aminosyresekvens som er en forlengelse av halveringstiden.

10 8. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 7, hvori den heterologe aminosyresekvensen er en immunoglobulinkonstant region eller en del derav, transferrin, albumin eller en PAS-sekvens; eventuelt hvori den heterologe aminosyresekvensen er en Fc-region.

15 9. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 8, hvori den heterologe aminosyresekvensen er koblet til N-enden eller C-enden til aminosyresekvensen kodet av nukleotidsekvensen eller innsatt mellom to aminosyrer i aminosyresekvensen kodet av nukleotidsekvensen.

20 10. Vektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9.

11. Vektoren ifølge krav 10, hvori vektoren er en adenovirusvektor, en lentivirusvektor, en baculovirusvektor, en Epstein-Barr-virusvektor, en papovavirusvektor, en vacciniavirusvektor, en herpes-simplex-virusvektor eller en adenoassosiert virus-(AAV)-vektor.

25

12. Vertscelle omfattende nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 eller vektoren ifølge krav 10.

30

13. Polypeptid som er kodet av nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9 eller vektoren ifølge krav 10 eller fremstilt av vertscellen ifølge krav 12.

14. Fremgangsmåte for å fremstille et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet, omfattende: dyrking av vertscellen ifølge krav 12 under betingelser hvorved et polypeptid med faktor-VIII-aktivitet fremstilles; og utvinning av polypeptidet med faktor-VIII-aktivitet.

35

15. Det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, vektoren ifølge krav 10, eller polypeptidet ifølge krav 13 for anvendelse i behandlingen av en blødningsforstyrrelse hos et individ som har behov for det; eventuelt hvori blødningsforstyrrelsen er hemofili.