



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2300054 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.07
(86)	European Application Nr.	09757595.5
(86)	European Filing Date	2009.06.04
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.30
(30)	Priority	2008.06.05, EP, 08157686 2008.06.10, US, 60202 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Nanobiotix, 60 rue de Wattignies, 750012 Paris, FR-Frankrike
(72)	Inventor	LEVY, Laurent, 246 boulevard Raspail, 75014 Paris, FR-Frankrike POTTIER, Agnès, 6 rue Sainte Beuve, 75016 Paris, FR-Frankrike ROUET, Annabelle, 6 avenue Arnold Netter, 75012 Paris, FR-Frankrike MARILL, Julie, 8 rue des Pontons, 94140 Alfortville, FR-Frankrike DEVAUX, Corinne, Résidence du Parc Saint Cyr2 Square Lulli, F-78330 Fontenay Le Fleury, FR-Frankrike GERMAIN, Matthieu, 3 avenue Marx Dormoy, 94500 Champigny sur Marne, FR-Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	INORGANIC NANOPARTICLES OF HIGH DENSITY TO DESTROY CELLS IN-VIVO
(56)	References Cited:	WO-A-2005/120590 WO-A-2006/138268 WO-A-2008/007290 WO-A-2008/059419 FORTIN M -A ET AL: "Polyethylene glycol-covered ultra-small Gd2O3 nanoparticles for positive contrast at 1.5 T magnetic resonance clinical scanning" NANOTECHNOLOGY 20070926 GB, vol. 18, no. 39, 26 September 2007 (2007-09-26), XP002495929 SMITH BRIAN W ET AL: "Rhenium oxide nanoparticles for the targeted radiotherapy of solid tumors." ABSTRACTS OF PAPERS AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 228, no. Part 2, August 2004 (2004-08), page U6, XP008096435 & MEETING OF THE DIVISION OF CHEMICAL TOXICOLOGY OF THE AMERICAN-CHEMICAL-SOCIETY HELD AT THE 228TH N; PHILADELPHIA, PA, USA; AUGUST 22 -26, 2004 ISSN: 0065-7727 CHEN Y ET AL: "Nano neodymium oxide induces massive vacuolization and autophagic cell death in non-small cell lung cancer NCI-H460 cells" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 20051111 US, vol. 337, no. 1, 11 November 2005 (2005-11-11), pages 52-60, XP002495930 TSAI Y -Y ET AL: "Novel synthesis of cerium oxide nanoparticles for free radical scavenging"

NANOMEDICINE 200706 GB, vol. 2, no. 3, June 2007 (2007-06), pages 325-332, XP008096453
ISSN: 1743-5889

WEBB P.A.: "Volume and Density Determinations for Particle Technologists" , [Online] February 2001 (2001-02), pages 1-16, XP002495931 Retrieved from the Internet:

URL:http://www.micromeritics.com/pdf/app_articles/density_determinations.pdf [retrieved on 2008-09-15]

Jean-Pierre Jolivet: "Metal Oxide Chemistry and Synthesis", 1994, Savoirs Actuels Inter Editions / CNRS * pages 58,79,82 * * pages 125-126 *

DR P.C.H. MITCHELL: 'Speciation of molybdenum compounds in water, Ultraviolet spectra and REACH read across, Report for the International Molybdenum Association, REACH Molybdenum Consortium' March 2009,

TITENKO-HOLLAND N. ET AL.: "Studies on the Genotoxicity of Molybdenum SALts in Human Celles In Vitro and in Mice In Vivo", ENVIRONMENTAL AND MOLECULAR MUTAGENESIS, vol. 32, 1998, pages 251-259,

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. Anvendelse av nanopartikler eller aggregater av nanopartikler for fremstilling av et farmasøytisk preparat for anvendelse i en metode for å endre eller ødelegg målceller i et dyr når nevnte celler er eksponert for ioniserende bestrålinger, hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen består av et metalloksid valgt fra gruppen bestående av CeO_2 , Tm_2O_3 , HfO_2 , WO_3 og PdO , hvor densiteten til nevnte nanopartikkel eller densiteten til nevnte aggregat av nanopartikkelen er på minst $7,1 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er CeO_2 , på minst $8,3 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er Tm_2O_3 , på minst $7,4 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er HfO_2 , på minst $7,2 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er WO_3 og på minst $7,9 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er PdO og hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen er dekket med et biokompatibelt belegg som muliggjør stabiliteten til nanopartikkelen eller aggregatet av nanopartikkelen mellom pH 6,5 og 7,5 i et fysiologisk fluid.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor det biokompatible belegget er et ikke-bionedbrytbart belegg valgt fra gruppen bestående av silika, alumina, sukker, fosfat, silan, switterionisk forbindelse, lipid, mettet karbonpolymer og en uorganisk polymer; eller et bionedbrytbart belegg valgt fra gruppen bestående av biologisk polymer, fosfolipid, sakkarid, oligosakkarid og polysakkarid.
3. Anvendelse ifølge krav 2, hvor metalloksidet er valgt fra gruppen bestående av CeO_2 , HfO_2 , WO_3 og PdO og det biokompatible belegget er natrium heksametafosfat (HMP).
4. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor metalloksidet er HfO_2 .
5. Anvendelse i henhold til hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 4, hvor metalloksidet er HfO_2 og det biokompatible belegget er natrium trimetafosfat (STMP) eller natrium heksametafosfat (HMP).
6. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor størrelsen av hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen er mellom rundt 10 og 200 nm.
7. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nevnte ioniserende bestrålinger er valgt i gruppen bestående av Røntgenstråler, γ -Stråler, elektron stråler

og radioisotop emisjoner.

8. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor de ioniserende strålingene er på ca. 2 KeV til ca. 25 000 KeV.

5

9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor de ioniserende strålingene er på ca. 2 KeV til 6000 KeV.

10

10. Anvendelse ifølge krav 8, hvor de ioniserende strålingene er på ca. 2 KeV til 1500 KeV.

11. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen er i det vesentlige sfærisk i form.

15

12. Anvendelse ifølge hvilken som helst av kravene 1 til 11, hvor målculturene er valgt fra gruppen bestående av godartete celler, pre-ondartede celler og ondartede celler.

13. Anvendelse ifølge krav 12, hvor nevnte ondartede celler er celler fra en tumor valgt fra gruppen bestående av en haematologisk tumor og en fast tumor.

20

14. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvor det farmasøytiske preparatet omfatter videre en ytterligere terapeutisk forbindelse, distinkt fra en nanopartikkel eller et nanopartikkel aggregat, ment for å behandle kreft.

25

15. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor nevnte dyr er et menneske.

30

16. Nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkel for anvendelse ved endring eller ødeleggelse av målceller i et dyr når nevnte celler er eksponert for ioniserende bestrålinger, hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen består av et metalloksid valgt fra gruppen bestående av CeO_2 , Tm_2O_3 , HfO_2 , WO_3 og PdO , hvor densiteten til nevnte nanopartikkel eller densiteten til nevnte aggregat av nanopartikkelen er på minst $7,1 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er CeO_2 , på minst $8,3 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er Tm_2O_3 , på minst $7,4 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er HfO_2 , på minst $7,2 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er WO_3 og på minst $7,9 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er PdO og hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen er dekket med et biokompatibelt belegg som muliggjør stabilitet til nanopartikkelen eller aggregatet av

35

nanopartikkelen mellom pH 6,5 og 7,5 i et fysiologisk fluid.

5 17. Nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen ifølge krav 16 for anvendelse i detektering eller visualisering og deretter for endring eller ødeleggelse av målceller i et dyr når nevnte celler er eksponert for ioniserende strålinger.

10 18. Nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvor metalloksidet er HfO_2 og det biokompatible belegget er natrium trimetafosfat (STMP) eller natrium heksametafosfat (HMP).

15 19. Farmasøytisk preparat for anvendelse for å endre eller ødelegge målceller i et dyr når nevnte celler er eksponert for ioniserende strålinger, hvor nevnte farmasøytiske preparat omfatter nanopartikler eller aggregater av nanopartikler og et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel, hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen består av et metalloksid valgt fra gruppen bestående av CeO_2 , Tm_2O_3 , HfO_2 , WO_3 og PdO , hvor densiteten til nevnte nanopartikkel eller densiteten til nevnte aggregat av nanopartikkelen er på minst $7,1 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er CeO_2 , på minst $8,3 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er Tm_2O_3 , på minst $7,4 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er HfO_2 , på minst $7,2 \text{ g/cm}^3$ når metalloksidet er WO_3 og på minst $7,9 \text{ g/cm}^3$ når
20 metalloksidet er PdO og hvor hver nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen er dekket med et biokompatibelt belegg som muliggjør stabilitet til nanopartikkel eller aggregat av nanopartikkelen på mellom pH 6,5 og 7,5 i et fysiologisk fluid.

25 20. Farmasøytisk preparat ifølge krav 19 for anvendelse for detektering eller visualisering og deretter endring eller ødeleggelse av målceller i et dyr når nevnte celler er eksponert for ioniserende strålinger.

30 21. Farmasøytisk preparat ifølge krav 19 eller 20, hvor metalloksidet er HfO_2 og det biokompatible belegget er natrium trimetafosfat (STMP) eller natrium heksametafosfat (HMP).