



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2819989 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 67/08 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
C07C 69/30 (2006.01)
C11C 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.16
(86)	European Application Nr.	13755282.4
(86)	European Filing Date	2013.02.28
(87)	The European Application's Publication Date	2015.01.07
(30)	Priority	2012.03.01, US, 201261605489 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
(73)	Proprietor	PROMETIC PHARMA SMT LIMITED, Horizon Park Barton Road Comberton, Cambridge CB23 7AJ, Storbritannia
(72)	Inventor	BOULOS, Zacharie, 3202 Honoré de Balzac Street, Laval, Quebec H7P 5Y3, Canada DUCEPPE, Jean-Simon, 1018 Zotique Street, St-Jérôme, Quebec J5L 2M6, Canada PENNEY, Christopher, 12787 Joron street, Pierrefonds, Quebec H8Z 3K7, Canada
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	METHOD FOR THE PREPARATION OF TRIGLYCERIDES OF MEDIUM-CHAIN LENGTH FATTY ACIDS
(56)	References Cited:	CN-A- 1 594 274 EP-A1- 1 592 416 US-A1- 2008 009 467 US-B1- 6 835 750 GB-A- 978 085 US-B2- 7 745 488 EP-A2- 1 269 859 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALTAf, MOMIN SHAMIM ET AL: "Synthesis of medium-chain triglycerides by glycerolysis of medium-chain fatty acids using an immobilized lipase from Candida antarctica", XP002752374, retrieved

from STN Database accession no. 2007:397788 & ALTAF, MOMIN SHAMIM ET AL: "Synthesis of medium-chain triglycerides by glycerolysis of medium-chain fatty acids using an immobilized lipase from *Candida antarctica*", INDIAN PAT. APPL. IN2006MU00311, 2006, DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MAEDA, KAZUHITO ET AL: "Preparation of carboxylate esters", XP002742199, retrieved from STN Database accession no. 1987:496342 & JP S62 56452 A (NIPPON OILS & FATS CO., LTD., JAPAN) 12 March 1987 (1987-03-12)

LU, WEIJING ET AL: "Process for preparation of [1-¹³C]-octanoic acid 1,2,3-propanetriyl ester", FACING ZHUANLI SHENQING GONGKAI SHUOMINGSHU, 8PP. CODEN: CNXXEV, 22 October 2008 (2008-10-22), - 22 October 2008 (2008-10-22), XP002742200, & CN 101 381 304 A (SHANGHAI RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY, PEOP. REP. CHINA) 11 March 2009 (2009-03-11)

Lilis Hermida ET AL: "Post Synthetically Functionalized SBA-15 with Organosulfonic Acid and Sulfated Zirconia for Esterification of Glycerol to Monoglyceride", Journal of Applied Sciences, 15 June 2010 (2010-06-15), pages 3199-3206, XP055201941, DOI: 10.3923/jas.2010.3199.3206 Retrieved from the Internet: URL:<http://docsdrive.com/pdfs/ansinet/jas/2010/3199-3206.pdf> [retrieved on 2015-07-13]

SAKTHIVEL ET AL: "Esterification of glycerol by lauric acid over aluminium and zirconium containing mesoporous molecular sieves in supercritical carbon dioxide medium", JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US, vol. 42, no. 2, 13 June 2007 (2007-06-13), pages 219-225, XP022114936, ISSN: 0896-8446

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. Fremgangsmåte for å fremstille triglyserider av fettsyrer med middels kjelengde, omfattende trinnene:
 - a) blande glyserol med tre molære ekvivalenter eller overskytende fettsyrer med middels kjedelengde, hvori hver av fettsyrene med middelkjedelengde inneholder en kjede med 6 til 12 karboner;
 - b) reagere blandingen i trinn (a) med en divalent eller trivalent metallkationcatalysator;
 - c) varme opp til en temperatur av 160 °C eller høyere, under delvis vakuum, i en tidsperiode som er tilstrekkelig for å danne triglyseridet, hvori det delvise vakuomet er fra 1 til 20 mm Hg (133 til 2666 Pa).
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori glyserolen blandes med de overskytende fettsyrene.
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori oppvarmingstemperaturen i trinn (c) er 175 °C, eventuelt hvori oppvarmingstrinnet i (c) er i en periode på mellom 8 og 24 timer.
4. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 1 til 3, hvori det delvise vakuomet er 10 mm Hg (1333 Pa).
5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av krav 1–4, hvori katalysatoren er wolframoksid, wolframklorid, wolframkarbonyl, kalsiumoksid, kalsiumklorid, magnesiumoksid, magnesiumklorid, sinkoksid, sinkklorid, magnesiumoksid, magnesiumklorid, molybdenoksid, molybdenklorid, kromoksid eller kromklorid, fortrinnsvis hvori katalysatoren er kalsiumklorid, wolframoksid eller sinkoksid.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori hvert av fettsyrene med middels kjedelengde inneholder en kjede med 6, 8, 10 eller 12 karboner, fortrinnsvis hvori fettsyrene med middels kjedelengde omfatter fettsyrer med en kjede med 8 karboner og fettsyrer med en kjede med 10 karboner.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori hvert av fettsyrene med middels kjedelengde inneholder en kjede med 8 til 12 karboner, videre omfattende trinnet:
 - d) fjerne det delvise vakuemet;
 - e) kjøle ned til en temperatur på 80 °C eller mindre;
 - f) tilføre varm alkohol for å danne en alkoholholdig løsning, hvori den varme alkoholen har en temperatur som varierer fra 60 °C til kokepunktet til alkoholen.
 - g) filtrere den alkoholholdige løsningen og fremskaffe en filtrert løsning; og
 - h) holde den filtrerte løsningen ved en temperatur på mellom 0 °C til 20 °C, i en periode som er tilstrekkelig for å krystallisere triglyseridet som dannes.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori den varme alkoholen er etanol og har en temperatur på 80 °C, eventuelt hvori alkoholen er etanol eller isopropanol.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, videre omfattende et trinn for å tilsette kald alkohol til det filtrerte løsningen før trinn (h), hvori den kalde alkoholen har en temperatur på 0 °C til 5 °C, eventuelt hvori alkoholen er etanol eller isopropanol.
10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst krav 7–9, hvori temperaturen opprettholdes ved trinn (h) i minst 1 time.

- 11.** Fremgangsmåten følge et hvilket som helst krav 1–6, hvori hvert av fettsyrene med middels kjedelengde inneholder en kjede med 6 til 7 karboner, videre omfattende trinnet:
- d) fjerne det delvise vakuumet;
 - e) kjøle ned til en temperatur av 80 °C eller mindre;
 - f) tilsette et organisk løsemiddel for å løse triglyseridet for å danne en organisk løsning;
 - g) tilsette en vannholdig løsning med natriumhydroksid til den organiske løsningen;
 - h) gjenvinne den organiske løsningen og kaste den vannholdige løsningen;
 - i) behandle den organiske løsningen med et tørkemiddel;
 - j) filtrere den organiske løsningen gjennom et silikagel;
 - k) behandle den organiske løsningen med et tørkemiddel; og
 - l) evaporere det organiske løsemidlet.
- 12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori det organiske løsemidlet er heksan, diklorometan, etylacetat eller eter, eventuelt hvori tørkemidlet er magnesiumsulfat eller natriumsulfat.
- 13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst krav 1 til 10, hvori trinn (a) omfatter å blande glyserol med minst 3 molære ekvivalenter med fettsyrer med middels kjedelengde, hvori hvert av fettsyrene med middels kjedelengde inneholder en kjede med 8 til 12 karboner; trinn (b) omfatter å reagere blandingen i trinn (a) med kalsiumoksid, wolframoksid eller sinkoksid; trinn (c) omfatter å varme opp til å en temperatur på 175 °C, under delvis vakuum av 10 mm Hg (1333 Pa), i en periode på 22 timer slik at triglyseridet dannes; og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnene:
- d) fjerne det delvise vakuumet;
 - e) kjøle ned til en temperatur av 80 °C eller mindre;

- f) tilsette varm alkohol med en temperatur på 80 °C for å danne en alkoholholdig løsning;
- g) filtrere den alkoholholdige løsningen og fremskaffe en filtrert løsning; og
- h) holde den filtrerte løsningen ved en temperatur på mellom 0 °C til 5°C, i en periode på 2 timer.

- 14.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst krav 1–6 og 11–12, hvori trinn (a) omfatter å blande glyserol med minste 3 molære ekvivalenter av fettsyrene med middels kjedelengde, hvori hvert av fettsyrene med middels kjedelengde inneholder en kjede med 6 til 7 karboner; trinn (b) omfatter å reagere blandingen i trinn (a) med kalsiumoksid, wolframoksid eller sinkoksid; trinn (c) omfatter å varme opp til en temperatur på 175 °C, under et delvis vakuum på 10 mm Hg (1333 Pa), i en periode på 22 timer slik at triglyseridet dannes; og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnene:

- d) fjerne det delvise vakuemet;
- e) kjøle ned til en temperatur av 80 °C eller mindre;
- f) tilsette et organisk løsemiddel for å løse triglyseridet for å danne en organisk løsning;
- g) tilsette en vannholdig løsning med 1–2 % NaOH;
- h) gjenvinne den organiske løsningen og kaste den vannholdige løsningen;
- i) behandle den organiske løsningen med et tørkemiddel;
- j) filtrere den organiske løsningen gjennom et silikagel;
- k) behandle den organiske løsningen med et tørkemiddel; og
- l) evaporere det organiske løsemidlet.

- 15.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori fremgangsmåten ikke omfatter søylekromatografi eller destillasjon.