



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3724235 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C08B 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.07
(86)	European Application Nr.	18852737.8
(86)	European Filing Date	2018.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.21
(30)	Priority	2017.12.11, IN, 201741044415
(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	Biological E Limited, 18/1 & 3 Azamabad, Telangana, Hyderabad 500020, India
(72)	Inventor	VEDULA, Manohar Sarma, Plot No. 37, Vishwambara sparkle, Majeera pipeline road Hydernagar, Hyderabad, Telangana 500049, India KOSGI, Sreedhar, Biological E. Ltd., Plot No. 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana 500020, India MANTENA, Narender Dev, Biological E. Ltd., Plot No. 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana 500020, India ARYASOMAYAJULA, Ratnakar, Biological E. Ltd., Plot No. 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana 500020, India
(74)	Agent or Attorney	Gotapatent AB, Box 3127, 55003 JÖNKÖPING, Sverige

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN
(56)	References Cited:	CN-A- 106 977 627 US-A1- 2002 055 621 US-E- R E38 743 INGLE RAHUL G ET AL: "A world of low molecular weight heparins (LMWHs) enoxaparin as a promising moiety-A re", CARBOHYDRATE POLYMERS, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS, LTD. BARKING, GB, vol. 106, 18 February 2014 (2014-02-18), pages 148 - 153, XP028845007, ISSN: 0144-8617, DOI: 10.1016/J.CARBPOL.2014.01.100

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/>

PROSESS FOR FREMSTILLING AV HEPARIN MED LAVMOLEKYLVEKT

PATENTKRAV

5

1. Fremgangsmåte for fremstilling av enoksaparinatrium, omfattende trinnene:

a) salifisering av heparinnatrium med benzethoniumklorid for å danne benzethoniumheparinat,

b) omsetning av benzethoniumheparinatet oppnådd i trinn (a) med benzyklorid i et inert løsningsmiddel for å danne en rå heparinbenzylester,

10 c) tilsetning av vann til reaksjonsblandingen som inneholder den urene heparinbenzylesteren oppnådd i trinn (b) ved en temperatur på 0 °C til romtemperatur for å oppnå et bunnfall av heparinbenzylester,

d) tilsetning av en alkoholisk løsning av natriumacetat til reaksjonsblandingen som inneholder bunnfallet av heparinbenzylester oppnådd i trinn (c) for å isolere

15 heparinbenzylesternatriumsaltet,

e) depolymerisere heparinbenzylesternatriumsaltet oppnådd i trinn (d) med en uorganisk base for å produsere råenoksaparinatrium,

f) bleking av det urene Enoxaparin natrium oppnådd i trinn (e) ved en pH på 9-10 for å oppnå et avfarget Enoxaparin natrium, og

20 g) rensing av det avfargede Enoxaparin natrium.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** det inerte løsningsmiddel er valgt fra N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid (DMA) og metylenklorid.

25 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** forholdet mellom benzethoniumheparinat, inert løsningsmiddel og benzyklorid varierer fra 1:2:1 til 1:6:1.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** tilsetningen av vann til reaksjonsblandingen inneholdende den urene heparinbenzylesteren oppnådd i trinn (b) utføres ved en temperatur på 10°C til 25°C i 15 minutter til 4 timer.

30

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** depolymeriseringen utføres ved å behandle heparinbenzylesternatriumsaltet med en vandig løsning av uorganisk base ved en temperatur på 50°C til 70°C i 30 minutter til 3 timer.

35

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, **karakterisert ved at** forholdet mellom den uorganiske base og heparinbenzylesternatriumsalt er fra 0,05 til 0,2 vekt.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, **karakterisert ved at** den uorganiske base er natriumhydroksid.

5

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** blekingen utføres med 30% hydrogenperoksyd.

10 9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, **karakterisert ved at** det avfargede Enoxaparin-natrium renses ved oppløsning i vann, tilsetning av natriumklorid og utfelling med alkohol.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, **karakterisert ved at** det rensede Enoxaparin-natrium underkastes lyofilisering for å oppnå Enoxaparin-natrium i pulverform.

15 11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, **karakterisert ved at** lyofiliseringen utføres ved oppløsning av rent Enoxaparin-natrium i en blanding av vann og alkohol.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, **karakterisert ved at** alkoholen er valgt fra en gruppe som omfatter metanol, etanol, isopropanol og en blanding derav.

20

13. Fremgangsmåte ifølge krav 10, **karakterisert ved at** lyofiliseringen utføres i en blanding av vann og etanol.

25 14. Fremgangsmåte ifølge krav 11, **karakterisert ved at** vann og alkohol er tilstede i en konsentrasjon på henholdsvis 85 til 95 % (v/v) og 5 til 15 % (v/v).

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, **karakterisert ved at** forholdet mellom vann tilsatt til reaksjonsblandingen i trinn (c) og benzetoniumheparinatet tilført i trinn (b) er 2:1 til 6:1.