



TERCER CERTIFICADO DE ADICION

para "Una modificación del procedimiento para preparar una disolución de sal cálcica, objeto de la patente de invención nº 104.790, expedida en 14 de Marzo de 1928"-----

a favor de la Sociedad: CHEMISCHE FABRIK vormals SANDOZ, de nacionalidad suiza, domiciliada: 60, Fabrikstrasse, BASEL (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente principal nº 104.790 y en ambos certificados de adición nºs 113.971 y 122.323 se han descrito procedimientos para preparar soluciones estables y sobresaturadas de gluconato cálcico muy valiosas desde el punto de vista terapéutico, no solo soluciones puras de esta combinación sino también soluciones que al mismo tiempo llevan disueltas otras substancias.

En apoyo del procedimiento del certificado de adición nº 122.323 se ha encontrado ahora que las adiciones de sales de calcio de los ácidos monocarboxílicos derivados de



polialdosas, por ejemplo de lactobionato o maltobionato cálcico, o mezclas de ambos, son adecuadas para retardar de un modo sorprendente la cristalización del gluconato cálcico o para evitarla en absoluto.

- 15 Por ejemplo, se prepara una solución acuosa caliente al 10 % de gluconato cálcico y se deja enfriar. Esta solución permanece límpida durante algún tiempo si no se agita o se siembra. Si después de fría se le añade un pequeño cristal de gluconato cálcico, se inicia inmediatamente la cristalización y al poco tiempo el líquido queda lleno de cristales, permaneciendo solamente en solución el 3,4 % de gluconato cálcico.

- 20 Si, en cambio, a esta solución al 10 % de gluconato cálcico se agrega por ejemplo cierta cantidad de lactobionato cálcico, antes, durante o después de su preparación, la misma permanece límpida por espacio de mucho tiempo si se conserva en recipientes cerrados. Si se siembra en ella un cristal de gluconato cálcico, la cristalización se produce muy lentamente.

- 30 Este comportamiento no podía preverse, ya que la solubilidad del gluconato cálcico no es mucho mayor en las soluciones de lactobionato cálcico, por ejemplo. En los siguientes ensayos, en los que se agitaron 10 gramos de gluconato cálcico con 100 cc. de una solución acuosa de lactobionato
- 35 cálcico, a la temperatura ordinaria, y durante 4 horas y luego se filtró la solución del precipitado de gluconato cálcico, se obtuvieron los resultados que se expresan acerca de



124455

la solubilidad de la sal a 21° C.:

Una solución de lactobionato cálcico al 1 % disuelve 3,74 % de gluconato cálcico

40	"	"	"	"	2 %	"	3,81 %	"	"
	"	"	"	"	3 %	"	3,90 %	"	"
	"	"	"	"	4 %	"	4,07 %	"	"
	"	"	"	"	5 %	"	4,16 %	"	"
	"	"	"	"	10 %	"	4,51 %	"	"
45	"	"	"	"	20 %	"	5,13 %	"	"
	"	"	"	"	30 %	"	5,42 %	"	"
	"	"	"	"	50 %	"	5,53 %	"	"

Si, en cambio, en la solución de 10 gramos de gluconato cálcico en 100 cc. de solución acuosa de lactobionato cálcico, calentada a elevada temperatura y después enfriada, se siembra un cristal de gluconato cálcico, permanece disuelta una cantidad mucho mayor de esta sal.

Al cabo de 10 días las soluciones contenían las siguientes cantidades de gluconato cálcico:

55	En una solución de lactobionato cálcico al 1 % permaneció disuelto el 6,4 % de gluconato cálcico
"	" " " " " 2 % " " " 9,12 %
"	" " " " " 3 % " " " 9,56 %
"	" " " " " 4 % " " " 9,66 %
"	" " " " " 5 % " " " 9,71 %

60 Pasados 25 días las soluciones contenían las siguientes cantidades de gluconato cálcico:



	En una solución de								
	lactobionato cálcico	al 1 %	permaneció	disuelto	el 5,54 %	de	gluconato	cálcico	
	" " "	" "	" 2 %	" "	" "	" "	" "	5,85 %	
	" " "	" "	" 3 %	" "	" "	" "	" "	6,40 %	
65	" " "	" "	" 4 %	" "	" "	" "	" "	6,85 %	
	" " "	" "	" 5 %	" "	" "	" "	" "	8,80 %	

mientras que en el agua pura permanecía disuelto solamente el 3,4 % de gluconato cálcico.

Estos ensayos comparativos muestran claramente el efecto
70 inesperado del lactobionato cálcico.

Por lo tanto, si a una solución acuosa sobresaturada de gluconato cálcico se agregan cantidades variables de sales cálcicas de ácidos monocarboxílicos, preparados con polialdosas, la formación de cristales queda fuertemente retardada,
75 aún en un líquido sembrado con cristales de gluconato cálcico. Además pueden prepararse soluciones de gluconato cálcico mucho más concentradas que por el procedimiento citado anteriormente.

El presente procedimiento concierne, por consiguiente, a la preparación de soluciones de gluconato cálcico sobresa-
80 turadas y estables, y consiste en preparar soluciones concentradas y calientes de sales cálcicas que contengan cantidades convenientes de sales cálcicas de ácidos monocarboxílicos derivados de polialdosas. Además, estas soluciones pueden someterse a una calefacción repetida en recipientes cerrados.

85 Verbigracia el procedimiento puede ejecutarse como sigue:

100 partes en peso de gluconato cálcico puro y 50 partes en peso de lactobionato cálcico se disuelven en 1000 par-



- 5 - 124455

tes de agua caliente, se filtra por un filtro esterilizado,
90 y con la solución obtenida se llenan recipientes adecuados
que puedan cerrarse herméticamente, por ejemplo ampollas.
Las soluciones sobresaturadas así obtenidas son completamen-
te límpidas y estables. Las sales en las mismas disueltas
no cristalizan ni aún después de agitar las soluciones duran-
95 te mucho tiempo.

Las cantidades de lactobionato cálcico o de maltobio-
nato cálcico citadas en este ejemplo pueden modificarse entre
amplios límites, sin que se produzca una acción precipitan-
te sobre el gluconato cálcico disuelto. También es posible
100 preparar soluciones de gluconato cálcico de alta concentra-
ción, por ejemplo hasta del 25 %, y estabilizarlas del modo
antes mencionado.

Las soluciones sobresaturadas, estables y estériles,
las cuales pueden contener también otras combinaciones de efi-
105 cacia terapéutica, se emplean para los mismos fines que las
soluciones preparadas según la patente principal y los certi-
ficados de adición a la misma. Constituyen combinaciones muy
valiosas desde el punto de vista terapéutico, que pueden em-
plearse para inyecciones intramusculares sin que produzcan
110 efectos irritantes sobre los tejidos.

N O T A

Por el certificado de adición a que se refiere la pre-
sente memoria descriptiva se reivindica:

1.- La propiedad y la explotación exclusiva de una modi-



12 4 4 5 5

- 6 -

115 ficación del procedimiento protegido por la patente de inven-
ción nº 104.790 y por los certificados de adición nºs. 113.971
y 122.323 para preparar soluciones estables sobresaturadas de
gluconato cálcico, caracterizada por el hecho de que se enva-
san soluciones calientes y concentradas de gluconato cálcico
que contienen cantidades variables de sales cálcicas de áci-
120 dos monocarboxílicos derivados de polialdosas, y los envases
se cierran herméticamente antes de que se hayan formado gér-
menes de cristales en el recipiente de envase.

2.- La propiedad y la explotación exclusiva de un pro-
cedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el
125 hecho de que se envasan soluciones calientes y concentradas
de gluconato cálcico a las que se han adicionado otras subs-
tancias solubles utilizables en terapéutica y que contienen
cantidades variables de sales cálcicas de ácidos monocarbo-
xílicos derivados de polialdosas, y los envases se cierran
130 herméticamente antes de que se hayan formado gérmenes de cris-
tales en el recipiente de envase.

3.- La propiedad y la explotación exclusiva de un pro-
cedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado
por el hecho de que para destruir los gérmenes de cristales
135 la solución envasada herméticamente se calienta, en ciertos
casos repetidamente, hasta que no se produzca ya formación de
cristales.

4.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto
del certificado, sean cuales fueren las circunstancias que
140 concurren con su esencialidad definida en las anteriores rei-



vindicaciones, cual objeto es:

"Una modificación del procedimiento para preparar una disolución de sal cálcica, objeto de la patente de invención nº 104.790, expedida en 14 de Marzo de 1928".

Consta la presente memoria de siete hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 13 de Octubre de 1931.

P. p. de la Sociedad: CHEMISCHE FABRIK vormals SANDOZ,