(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 923 783**

(51) Int. CI.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012 PCT/FR2012/051842**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13021126**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012 E 12750473 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022 EP 2739313**

(54) Título: **Dianhidrohexitoles acondicionados de alta estabilidad química**

(30) Prioridad:

05.08.2011 FR 1157209

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2022

(73) Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
1 rue de la Haute Loge
62136 Lestrem, FR

(72) Inventor/es:

IBERT, MATHIAS y
WYART, HERVÉ

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dianhidrohexitoles acondicionados de alta estabilidad química

Campo de la invención

La presente invención se refiere a dianhidrohexitoles acondicionados de tal manera que su estabilidad química se conserva incluso después de un almacenamiento a largo plazo. Los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, también presentan la particularidad de no someterse a compactación.

Técnica anterior

Los dianhidrohexitoles, también denominados isohexidas, son productos de deshidratación interna de azúcares hidrogenados de C_6 (hexitoles), tales como sorbitol, manitol e iditol.

Entre estos azúcares hidrogenados, doblemente deshidratados, la isosorbida es, en la actualidad, aquél para el que se desarrollan y se prevén desarrollar más aplicaciones industriales, concretamente, en el campo farmacéutico, en el campo de los productos intermedios de síntesis química y en el campo de los materiales de plástico.

La constatación de que los dianhidrohexitoles y, en particular, la isosorbida, son productos químicamente poco estables, es relativamente reciente.

El solicitante ha observado, en particular, que el almacenamiento de dianhidrohexitoles, concretamente de isosorbida, incluso protegidos de la humedad de la atmósfera, podía conllevar una degradación química que da lugar, entre otras cosas, a la formación de ácido fórmico, ácido que presenta un olor característico desagradable, particularmente molesto en aplicaciones farmacéuticas. Por otro lado, este ácido genera problemas de coloración durante la síntesis de polímeros.

Por tanto, el solicitante se ha visto obligado a poner a punto procedimientos de purificación y de estabilización de dianhidrohexitoles, descritos, concretamente, en las solicitudes de patentes EP 1 287 000 y WO 03/043959.

No obstante, el solicitante ha constatado posteriormente que los periodos de conservación de los dianhidrohexitoles, determinados en las condiciones de las pruebas de estabilidad descritas en las solicitudes EP 1 287 000 y WO 03/043959, sólo reflejaban de manera imperfecta la estabilidad de estos mismos productos, en las condiciones reales de transporte y de almacenamiento. El solicitante ha detectado, en particular, en determinados casos, concentraciones de ácido fórmico relativamente más importantes en la proximidad de la película de acondicionamiento de polietileno. Esta concentración localmente elevada, puede hacer pensar que la degradación de los dianhidrohexitoles, y de la isosorbida en particular, no se desarrolla simplemente según una cinética intrínseca, dependiente de la temperatura, sino que también está asociada, entre otras cosas, a la interacción con el material de acondicionamiento.

Por tanto, el solicitante se ha fijado el objetivo de encontrar un acondicionamiento poco costoso, que permita acondicionar composiciones de dianhidrohexitoles y que, a diferencia del polietileno clásico usado en condiciones habituales, permita un almacenamiento a muy largo plazo, sin deterioro de la estabilidad química, ni siquiera en la proximidad del material de acondicionamiento.

La solicitud de patente JP 2006-117649 describe el uso de un material de acondicionamiento de tipo película, para envasar isosorbida, con el objetivo de conservar la misma contra la absorción de agua, mantenerla en forma de polvo fluido e impedir la formación de agregados. Se define de manera muy imprecisa que la película de acondicionamiento es una película de múltiples capas. Además, este documento no menciona el problema de la inestabilidad química de los dianhidrohexitoles al contacto con el material de acondicionamiento.

El propio solicitante ha elaborado un acondicionamiento particular a base de polímero termoplástico que contiene al menos el 0,1 % de al menos un agente antioxidante para envasar dianhidrohexitoles. Entonces, el solicitante ha sometido a prueba, en la solicitud de patente WO 2009/019371, diferentes sobres constituidos por diversos materiales de acondicionamiento. La prueba ha consistido en introducir 50 g de isosorbida en los sobres que van a someterse a prueba, en cerrar de manera inmediata y hermética dichos sobres, después en colocar los sobres cerrados en un segundo sobre de aluminio que comprende un revestimiento de polietileno y también cerrado mediante soldadura, con el fin de garantizar la estanqueidad con respecto a la atmósfera exterior. Sólo el envase particular que contiene al menos el 0,1 % de al menos un agente antioxidante, ha permitido prevenir la degradación química de las composiciones de dianhidrohexitoles durante su almacenamiento a una temperatura de 50 °C durante un periodo superior a 1,5 meses.

No obstante, tales soluciones técnicas necesitan la elaboración de materiales de acondicionamiento particulares y dejan sin resolver el problema de la compactación de los dianhidrohexitoles durante su almacenamiento en bolsas de varios kilogramos, incluso varias decenas de kilogramos.

Además, este tipo de acondicionamiento no está adaptado a las formas líquidas de isosorbida.

Por tanto, la presente invención tiene como objetivo principal proporcionar un acondicionamiento simple para los dianhidrohexitoles, que no necesite la elaboración de materiales de acondicionamiento complejos y que permita, no obstante, conservar la estabilidad química de los dianhidrohexitoles en cualquier forma, y esto incluso para almacenamientos a largo plazo y/o con altos calores, es decir, un almacenamiento durante un periodo superior a 2 meses a una temperatura de al menos 50 °C.

Otro objetivo particular de la presente invención consiste en proporcionar dianhidrohexitoles acondicionados que no presenten compactación, ni siquiera tras un almacenamiento de varias semanas y/o un almacenamiento con altos calores.

Otro objetivo particular de la presente invención, también es proporcionar composiciones de dianhidrohexitoles que puedan fluir fácilmente desde la salida de su acondicionamiento, y que no dejen ningún o casi ningún residuo en el sobre de acondicionamiento vacío tras el uso.

El documento US-4.529.666 A se refiere a un poli(alcohol vinílico) plastificado que contiene uno o varios 1,4-monoanhidrohexitoles y/o uno o varios 1,4-3,6- dianhidrohexitoles, así como a su uso para la producción de películas.

Resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención tiene por objeto un dianhidrohexitol acondicionado en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, caracterizado por que la presión parcial de oxígeno O_2 en el interior del acondicionamiento está comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio.

La invención tiene, además, por objeto un procedimiento de acondicionamiento de dianhidrohexitol, que comprende la introducción de dicho dianhidrohexitol en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, después el cierre hermético de dicho acondicionamiento, estando dicho procedimiento caracterizado por que se realiza en una atmósfera que presenta una presión parcial de oxígeno comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar, preferiblemente entre 0,5 mbar y 5 mbar y, aún más preferiblemente, comprendida entre 0,5 mbar y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio.

Descripción detallada

La invención se define por las reivindicaciones. Los dianhidrohexitoles (1,4-3,6-dianhidro-hexitoles) comprenden, concretamente, la isosorbida (1,4-3,6-dianhidro- sorbitol), la isomanida (1,4-3,6-dianhidro-manitol), la isoidida (1,4-3,6-dianhidro-iditol) y las mezclas de al menos dos de estos productos. Preferiblemente, el dianhidrohexitol acondicionado según la presente invención, comprende isosorbida o está constituido esencialmente por isosorbida. Se trata, preferiblemente, de una composición cuyo contenido en isosorbida es al menos igual al 95 % en peso, más preferiblemente al menos igual al 97 % en peso y, aún más preferiblemente, al menos igual al 98,5 % en peso (seco/seco).

Los dianhidrohexitoles según la invención, pueden proceder, concretamente, de cualquier procedimiento de preparación conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, de una destilación de un bruto de reacción, de un producto purificado por cristalización en fase fundida o en disolvente acuoso u orgánico, eventualmente seguida por una fusión, de una concentración en seco de una disolución de dianhidrohexitoles purificada según la patente EP 1 287 000, etc.

La presente invención se aplica a las composiciones de dianhidrohexitoles, tanto sólidas como líquidas.

Como formas sólidas, puede tratarse, por ejemplo, de destilados enfriados y solidificados, o de cristales, pudiendo presentarse, concretamente, el conjunto de estos productos, en forma de un polvo, de cristales, de escamas o de comprimidos. Preferiblemente, el dianhidrohexitol acondicionado según la invención, está en forma de polvo, de cristales, de escamas o de comprimidos.

En cuanto a las formas líquidas, puede tratarse, por ejemplo, de masas fundidas de isosorbida, es decir, de isosorbida de alta pureza, del 98 % al 100 % en peso, mantenida en forma fundida, a una temperatura superior o igual a 63 ± 2 °C (a presión atmosférica), o de isosorbida en disolución, concretamente, en disolución en agua o en un disolvente orgánico, concretamente a razón del 50 % al 90 %, preferiblemente del 65 % al 85 % en peso de isosorbida disuelta.

Tal como se explicó anteriormente, los dianhidrohexitoles presentan, generalmente, una fuerte inestabilidad química, concretamente, al contacto con su material de acondicionamiento, cuando se almacenan a largo plazo y a alta temperatura.

Se han previsto numerosas soluciones técnicas, pero siempre necesitan la elaboración de materiales de acondicionamiento particulares y, por otro lado, dejan sin resolver el problema de compactación de los dianhidrohexitoles durante su almacenamiento.

A lo largo de sus numerosas investigaciones, el solicitante ha concebido un acondicionamiento a vacío para los dianhidrohexitoles. Se ha interesado, en particular, por los diferentes dominios de presión usados habitualmente en la industria, en particular, en la industria agroalimentaria y química.

En la presente solicitud, el término “vacío” se usa para designar una presión absoluta en un recinto dado, inferior a la presión atmosférica, es decir, inferior a aproximadamente 1013 mbar.

En la presente invención, las presiones, tanto absoluta como relativa, se evalúan según cualquier técnica bien conocida por el experto en la técnica, y esto a nivel del mar. La presión absoluta, evaluada por tanto a nivel del mar, es de aproximadamente 1013 mbar. Según la altitud y las condiciones, el experto en la técnica sabrá adaptar los niveles de presión de la presente invención.

Como recuerdo, la presión parcial de uno de los gases que constituyen una mezcla gaseosa, es igual al porcentaje de ese gas en la mezcla que multiplica la presión absoluta de la mezcla. Por tanto, la suma de las presiones parciales es igual a la presión absoluta.

P gas = PA x % de gas

P gas: presión parcial del gas en la mezcla gaseosa

PA: presión absoluta (por ejemplo, a nivel del mar, 1013 mbar)

% de gas: porcentaje del gas en la mezcla gaseosa

El solicitante ha supuesto inicialmente que una reducción de la presión parcial de oxígeno O_2 en el interior del acondicionamiento de dianhidrohexitoles, era susceptible de aumentar la estabilidad de dichos dianhidrohexitoles. No obstante, el solicitante ha demostrado, a modo de ejemplo, que para permitir a la vez un acondicionamiento industrialmente concebible y un verdadero mantenimiento de la estabilidad química, presiones parciales muy bajas, es decir, del orden de 0,01 a 0,001 mbar, o, por el contrario, relativamente altas, es decir, del orden de 50 a 100 mbar, no son del todo aceptables.

Una de las soluciones técnicas concebibles para reducir la presión parcial de oxígeno en el interior de un recinto hermético cerrado, consiste en establecer un vacío en dicho recinto y, por tanto, una presión absoluta inferior a aproximadamente 1013 mbar.

En la presente invención, el solicitante se ha interesado, únicamente, por los dominios de presión:

- industrialmente aceptables, es decir, que no necesitan un periodo de acondicionamiento largo y/o material extremadamente frágil y costoso, como es el caso para obtener una presión parcial de oxígeno en el interior del acondicionamiento, concretamente, inferior a 0,1 mbar;

- que permiten una verdadera estabilidad química del dianhidrohexitol, no siendo éste el caso de las altas presiones parciales de oxígeno, concretamente, superiores a 10 mbar.

El solicitante ha constatado que una reducción de la presión parcial de oxígeno del orden del 50 % (presión parcial de oxígeno de aproximadamente 100 mbar en el interior del acondicionamiento) en el acondicionamiento, al igual que una reducción del orden del 75 % (presión parcial de oxígeno de aproximadamente 50 mbar en el interior del acondicionamiento), no tiene ninguna influencia sobre la estabilidad de los dianhidrohexitoles.

Asimismo, el llenado de los acondicionamientos, con dianhidrohexitoles, con barrido continuo de nitrógeno N_2, no ha permitido conservar la estabilidad química de los dianhidrohexitoles a lo largo de un largo periodo.

Finalmente, ha sido totalmente por casualidad, a lo largo de un ensayo adicional referente a los envases herméticos al oxígeno, que el solicitante ha constatado que existe un umbral de presión parcial de oxígeno en el interior del acondicionamiento de dianhidrohexitoles, por debajo del cual los dianhidrohexitoles presentan una estabilidad química conservada durante un almacenamiento a largo plazo y/o con grandes calores.

Por otro lado, y de manera sorprendente, el solicitante ha demostrado que pueden almacenarse dianhidrohexitoles en cualquier material de acondicionamiento, siempre que sea impermeable a los gases y que la atmósfera en el interior del acondicionamiento presente una presión parcial de oxígeno muy particular, concretamente, inferior o igual a 10 mbar, preferiblemente inferior o igual a 5 mbar, y aún más preferiblemente inferior o igual a 2 mbar. De manera inesperada, tal modo de acondicionamiento también resuelve el problema de la inestabilidad química de los dianhidrohexitoles al contacto con el material de envasado.

En la presente invención, la expresión "impermeable a los gases" se usa para designar los envases cuya permeabilidad al oxígeno es inferior o igual a 0,5 cm^3/m^2/24 horas, preferiblemente inferior o igual a 0,2 cm^3/m^2/24 horas (mediciones realizadas a 23 °C y al 0 % de humedad residual según la norma ASTM 3985).

Por consiguiente, la presente invención tiene por objeto un dianhidrohexitol acondicionado en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, caracterizado por que la presión parcial de oxígeno O_2 en el interior del acondicionamiento, está comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio. En la presente invención, la expresión "comprendido entre X e Y" no excluye dichos límites X e Y.

Una reducción adecuada de la presión parcial de oxígeno de la atmósfera en el interior del acondicionamiento de dianhidrohexitoles, puede obtenerse, concretamente, gracias a un acondicionamiento a vacío de dichos dianhidrohexitoles.

Por tanto, la presente invención también tiene por objeto un dianhidrohexitol acondicionado, caracterizado por que:

- la atmósfera en el interior del acondicionamiento presenta una presión parcial de oxígeno O_2 comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 2 mbar, y

- la presión absoluta en el interior del acondicionamiento herméticamente cerrado, está comprendida entre 0,5 mbar y 50 mbar, preferiblemente comprendida entre 2 mbar y 25 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 2 mbar y 10 mbar.

El solicitante también ha buscado resolver el doble problema planteado por los dianhidrohexitoles, a saber, el problema de su mala estabilidad química y también el de su fuerte propensión a la compactación (o apelmazamiento). Por tanto, la presente invención también tiene por objeto un dianhidrohexitol acondicionado, caracterizado por que la atmósfera en el interior del acondicionamiento presenta, además de una presión parcial de oxígeno reducida, una presión absoluta en el interior del acondicionamiento herméticamente cerrado, superior o igual a 250 mbar, preferiblemente superior o igual a 400 mbar, y aún más preferiblemente superior o igual a 500 mbar.

La presente invención también tiene por objeto un dianhidrohexitol acondicionado, caracterizado por que la atmósfera en el interior del acondicionamiento presenta una presión parcial de oxígeno reducida, una presión absoluta en el interior del acondicionamiento herméticamente cerrado, superior o igual a 250 mbar, y una presión parcial de nitrógeno comprendida entre 240 mbar y 1012,9 mbar, preferiblemente comprendida entre 390 mbar y 1012,9 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 490 mbar y 1012,9 mbar.

En el sentido de la presente invención, por "presión parcial de oxígeno reducida" se entiende una presión parcial de oxígeno O_2 comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 mbar y 2 mbar.

El material de acondicionamiento usado para la presente invención, comprende al menos una capa a base de aluminio, y puede elegirse, en particular, de los envases a base de copolímero de etileno/alcohol vinílico ("EVOH"), de poli(cloruro de vinilideno) ("PVDC"), de poliamida ("PA"), de poliacrilonitrilo ("PAN"), de poli(ácido glicólico) ("PGA") y/o de polietileno de alta densidad ("PEHD"). El material de acondicionamiento también puede ser a base de aluminio y de otro metal apropiado, depositado, por ejemplo, sobre la superficie exterior de una bolsa o una lámina de aluminio y de otro metal apropiado. El material de acondicionamiento usado, también puede elegirse de los recipientes de IBC ("*Intermediate Bulk Containers*") y los recipientes metálicos dotados o no, de al menos una bolsa interior y/o de al menos un revestimiento epoxídico. Ventajosamente, el material de acondicionamiento puede estar constituido por una asociación de al menos dos de los materiales anteriormente mencionados.

El grosor global del acondicionamiento no desempeña ningún papel determinante en la presente invención. En efecto, puede tratarse de un material delgado y flexible, por ejemplo, de tipo película o lámina, cuyo grosor no supera algunas decenas o algunas centenas de micrómetros, pero también de un material más rígido, en forma de recipiente que tiene una forma determinada.

El acondicionamiento puede presentarse, ventajosamente, en forma de sobres, bolsas, sacos, barriles, bidones de cualquier forma, dimensión y capacidad.

A modo de ejemplo, el acondicionamiento puede ser una bolsa (en inglés, "*liner*" o "*pouch*") que, con vistas al transporte o al almacenamiento del dianhidrohexitol, puede estar ya contenida, o estar destinada a contenerse, en un recipiente flexible, tal como un saco de aluminio o una bolsa de tipo "big-bag" (o "gran recipiente flexible para granel" = GRFG o "*Flexible Intermediate Container*" = FIS) de tela o de tejido, o en un recipiente rígido, tal como una caja de cartón.

El solicitante ha obtenido, en particular, excelentes resultados en cuanto a estabilidad en almacenamiento, con un acondicionamiento de "PE + Alu" correspondiente a una bolsa interior de polietileno (PE) de 100 µm de grosor asociada a una bolsa exterior que consiste en un complejo de aluminio (que contiene polietileno de 80 µm de grosor recubierto con aluminio de 8,5 µm de grosor).

El material de acondicionamiento comprende al menos una capa a base de aluminio.

En la presente invención, el dianhidrohexitol se acondiciona herméticamente, es decir, que el acondicionamiento, por ejemplo, el sobre, la bolsa, el saco, el barril, etc., que contiene el dianhidrohexitol, se cierra, por ejemplo, mediante termosoldadura o por medio de una unión apropiada, de manera que se limita al máximo y, si es posible, de manera que se suprima, cualquier intercambio de gas entre el interior del acondicionamiento y la atmósfera exterior.

Los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, pueden obtenerse poniendo en práctica diferentes tipos de tecnología de puesta a vacío o de inertización. En particular, tecnologías tales como las que implican cubas en cuyo interior puede establecerse un vacío, o las que permiten una inertización directa de los acondicionamientos y, eventualmente, un llenado bajo atmósfera inerte. A modo de ejemplo, puede mencionarse el nitrógeno N_2 como gas de inertización.

Según un modo preferido de la presente invención, el equipo de puesta a vacío puede ser una cuba de túnel comercializada por la empresa BERNHARDT. Un equipo de este tipo está constituido por una cuba cuya presión absoluta interna puede reducirse con la ayuda de una bomba de vacío, y en donde, eventualmente, la presión absoluta interna puede aumentarse, a continuación, con la ayuda de un sistema de reinyección de gas, concretamente de nitrógeno, y de un sistema automático, en el interior de la cuba, de cierre hermético de los acondicionamientos.

Por tanto, el acondicionamiento que contiene los dianhidrohexitoles puede introducirse en la cuba, que después se cierra herméticamente. Se reduce la presión absoluta en el interior de la cuba, pasando así de la presión atmosférica, es decir, de aproximadamente 1013 mbar, a una presión más baja, a modo de ejemplo, a una presión absoluta interna comprendida entre 0,1 mbar y 10 mbar. Después, puede aumentarse, eventualmente, la presión absoluta en el interior del recinto cerrado, mediante introducción de un gas inerte, concretamente, nitrógeno con una pureza superior o igual al 99,995 %. Entonces, se cierra herméticamente el acondicionamiento, y después se extrae de la cuba.

Por tanto, la presente invención también tiene por objeto un procedimiento de acondicionamiento de dianhidrohexitol, que comprende la introducción de dicho dianhidrohexitol en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, después el cierre hermético de dicho acondicionamiento, estando dicho procedimiento caracterizado por que se realiza en una atmósfera que presenta una presión parcial de oxígeno comprendida entre 0,1 y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio.

Previamente al cierre hermético del acondicionamiento, la baja presión absoluta en el interior de la cuba, resultante de la puesta a vacío, puede compensarse mediante la introducción en dicha cuba de un gas inerte. Por tanto, la presente invención también tiene por objeto un procedimiento de acondicionamiento de dianhidrohexitol tal, que la etapa de cierre del acondicionamiento se realiza a una presión comprendida entre 250 y 1013 mbar, preferiblemente entre 400 mbar y 1013, y más preferiblemente entre 500 y 1013 mbar.

Los dianhidrohexitoles de la presente invención pueden proceder de una destilación de un bruto de reacción, de un producto purificado por cristalización en fase fundida o en disolvente acuoso u orgánico, eventualmente, seguida por una fusión, de una concentración en seco de una disolución de dianhidrohexitoles purificada según la patente EP 1 287 000.

Los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, presentan, ventajosamente, una estabilidad en almacenamiento a 50 °C y a 80 °C en una estufa seca, evaluada según la prueba A, superior a 1 mes, preferiblemente superior a 2 meses, aún más preferiblemente superior a 3 meses.

La prueba de estabilidad A consiste en evaluar, en un primer momento, el pH de una muestra de producto disuelto al 40 % en peso de materia seca en agua osmotizada. A continuación, se introducen 50 g de otra muestra de este

mismo producto, en un material de acondicionamiento que va a someterse a prueba, y se acondiciona la muestra según el procedimiento de la presente invención. A continuación, se coloca el producto acondicionado en una estufa ventilada, con termostato a una temperatura de 50 °C o de 80 °C. Se colocan varios acondicionamientos, rellenos con el mismo producto, en la estufa. Tras un determinado periodo, se extrae la totalidad de la muestra de producto de los materiales de acondicionamiento y se disuelve al 40 % en peso de materia seca en agua osmotizada. La medición del pH se realiza con un pHmetro de la marca RADIOMETER ANALYTICAL PHM 220 equipado con un electrodo combinado con hilo de Ag/AgCl de la marca METTLER TOLEDO, previamente calibrado con la ayuda de disoluciones tampón de pH 7 y 4.

Los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, presentan, ventajosamente, un pH, evaluado según la prueba A, superior o igual 6,0, preferiblemente comprendido entre 6,0 y 8,1, después de al menos 1 mes de almacenamiento en una estufa ventilada, con termostato a una temperatura de 50 °C o de 80 °C. Este pH superior o igual a 6,0, muestra una ausencia de generación de acidez (sinónimo de degradación de los dianhidrohexitoles con formación de ácido fórmico) y demuestra una excelente estabilidad de los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención.

Ventajosamente, los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, no presentan compactación, ni siquiera tras un almacenamiento a largo plazo a alta temperatura. Por tanto, los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, presentan, ventajosamente, a la salida de su acondicionamiento, un perfil de flujo, tal como se determina según la prueba B equivalente al que presentan esos mismos dianhidrohexitoles inmediatamente después de su fabricación.

La prueba de flujo B se realiza usando la tamizadora de laboratorio VS 1000, comercializada por la empresa RETSCH, siguiendo el método recomendado en el modo de empleo de dicha tamizadora. Para la realización de la prueba de flujo B, dicha tamizadora está equipada con una torre de tamizado constituida por 3 tamices de 20 cm de diámetro, cuya malla es, respectivamente, de 20000 µm, 5000 µm y 1000 µm (los tamices se colocan de arriba hacia abajo, desde la malla más grande hasta la malla más estrecha). En resumen, la prueba B consiste en introducir una muestra de ensayo de 200 g de producto en el vértice de la torre de tamizado, y en encender la tamizadora en modo continuo, a una amplitud de vibración del 50 %, durante 10 minutos. Tras un tamizado de 10 minutos, se detiene la tamizadora y se cuantifica, mediante pesada, la cantidad de producto retenido en cada uno de los tamices. Por tanto, el resultado de la prueba de flujo B se expresa en porcentaje de producto retenido sobre cada uno de los tamices, con respecto a la cantidad total de producto introducido en la parte superior de la torre de tamizado. El producto no presenta compactación tras el almacenamiento, si su perfil de flujo (comparación de los porcentajes de retención en cada tamiz) es similar al del mismo producto recién fabricado y, por tanto, sometido a un periodo de almacenamiento.

Los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, o susceptibles de obtenerse mediante el procedimiento según la invención, permiten realizar composiciones particularmente adaptadas a campos tan diversos como la nutracéutica, la farmacia, la cosmética, la química, los materiales de construcción, los papeles-cartones, los polímeros. Por tanto, la presente invención se refiere, además, al uso de los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención, u obtenidos mediante el procedimiento según la invención para la fabricación de derivados de dianhidrohexitoles y de polímeros que contienen al menos un dianhidrohexitol o un derivado del mismo.

La invención se entenderá mejor con la ayuda de los siguientes ejemplos, los cuales no se pretende que sean limitativos, y únicamente hacen referencia a determinadas realizaciones y determinadas propiedades ventajosas de los dianhidrohexitoles acondicionados según la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Estabilidad de la isosorbida en estado sólido, en función de la presión parcial de oxígeno en el acondicionamiento

Las muestras de isosorbida sometidas a prueba, fueron las siguientes:

- **P**: isosorbida con una pureza del 99,5 % en peso, en forma de escamas;

- **P comprimidos**: isosorbida con una pureza del 99,5 % en peso, en forma de comprimidos (diámetro de 4 mm y grosor de 2 mm).

Se envasaron las muestras en un acondicionamiento de "PE + Alu" correspondiente a una bolsa interior de polietileno (PE) de 100 µm de grosor, asociada a una bolsa exterior que consistía en un complejo de aluminio (que contenía 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio).

Se realizó el acondicionamiento en una cuba de túnel, comercializada por la empresa BERNHARDT. El vacío inicial realizado en la cuba de túnel varió de la presión atmosférica (P atm: 1013 mbar a nivel del mar) a una presión de 5 mbar (presión absoluta inicial: columna 1, tabla 1), lo cual corresponde a una presión parcial de oxígeno (P par de

O_2, expresada en mbar) de 212 mbar a 0,5 mbar (columna 2, Tabla 1). Volvió a llevarse la presión absoluta final en el interior de la cuba, antes de la termosoldadura hermética del acondicionamiento, a 1013 mbar mediante reinyección de nitrógeno con una pureza de al menos el 99,995 %.

Se sometieron las muestras acondicionadas a la prueba de estabilidad A, descrita anteriormente (condiciones de la prueba A: estufa seca a 50 °C, almacenamiento de uno o dos meses). En la Tabla 1 se presentan los resultados de pHmetría obtenidos al final de la prueba de estabilidad A.

Tabla 1

Presión absoluta inicial (mbar)	**P par de O2 (mbar)**	**pH**			
		P		**P comprimidos**	
		1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
P atm	212	3,1	===	4,2	===
400	84	3,2	===	4,1	===
180	38	3,3	===	3,9	===
130	27	3,5	===	4,1	===
90	19	3,7	===	4,2	===
23	5	6,8	6,2	7,3	7,3
10	2	6,8	6,7	7,3	7,2
5	1	7,0	6,6	7,2	7,3

El pH de las muestras conservadas en un entorno cuya presión parcial de oxígeno es inferior o igual a 10 mbar, más particularmente inferior o igual a 5 mbar, permanece globalmente estable (pH ≥ 6,0) durante al menos dos meses. Un análisis realizado después de dos meses de acondicionamiento, no demostró ninguna presencia de peróxidos, es decir, de marcadores de fenómenos de oxidación y, por tanto, de inestabilidad.

El conjunto de las muestras no acondicionadas según la invención, presentan, después de 1 mes de almacenamiento, un pH significativamente inferior a 4,5 y un olor característico de ácido fórmico.

Este ejemplo muestra, claramente, la superioridad, en cuanto a la estabilidad química, de un dianhidrohexitol acondicionado según la invención, con respecto a los modos de acondicionamiento clásicos, en donde la presión parcial de oxígeno en el interior del acondicionamiento es muy superior a 10 mbar.

Ejemplo 2: Estabilidad de la isosorbida en estado fundido, en función de la presión parcial de oxígeno en el acondicionamiento

Las muestras de isosorbida sometidas a prueba, fueron muestras de isosorbida con una pureza del 99,5 % en peso, mantenida a una temperatura de aproximadamente 80 °C (**P fundida**). Se acondicionaron las muestras en un acondicionamiento constituido por una única bolsa de un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con aluminio de 8,5 µm de grosor).

Se realizó el acondicionamiento en una cuba de túnel comercializada por la empresa BERNHARDT. El vacío inicial realizado en la cuba de túnel, varió de la presión atmosférica (P atm) a una presión de aproximadamente 23 mbar (presión absoluta inicial: columna 1, Tabla 2), lo cual corresponde a una presión parcial de oxígeno de 212 mbar a 5 mbar (P par de O2: columna 2, Tabla 2). Volvió a llevarse la presión absoluta final en el interior de la cuba, antes del cierre hermético del acondicionamiento, a 1013 mbar mediante reinyección de nitrógeno con una pureza de al menos el 99,995 %.

Se sometieron las muestras acondicionadas a la prueba de estabilidad A descrita anteriormente (condiciones de la prueba A: estufa seca a 80 °C, almacenamiento de 15 días o de un mes). En la Tabla 2 se presentan los resultados de pHmetría obtenidos al final de la prueba de estabilidad A.

Tabla 2

Presión absoluta inicial (mbar)	**P par de O2 (mbar)**	**pH**	
		15 días	1 mes
P atm	212	3,1	===
23	5	6,3	6,0

El pH de las muestras conservadas en un entorno cuya presión parcial de oxígeno es inferior a 10 mbar, más particularmente del orden de 5 mbar, permanece globalmente estable (pH ≥ 6,0) durante al menos un mes.

En cambio, las muestras no acondicionadas según la invención, presentan, después de 15 días de almacenamiento, un pH significativamente inferior a 3,5 y un olor característico de ácido fórmico.

Este ejemplo muestra, claramente, la superioridad, en cuanto a la estabilidad química, de un dianhidrohexitol fundido acondicionado según la invención, con respecto a los modos de acondicionamiento clásicos, en donde la presión parcial de oxígeno en el interior del acondicionamiento es muy superior a 10 mbar.

Ejemplo 3: Estabilidad de la isosorbida, en función de la naturaleza del acondicionamiento

Las muestras de isosorbida sometidas a prueba fueron muestras de isosorbida con una pureza del 99,5 % en peso, que contenían el 0,2 % en peso de agua y en forma de escamas.

Se envasaron las muestras en diferentes acondicionamientos cuya naturaleza es la siguiente:

- PE + Alu = acondicionamiento constituido por una bolsa interior de polietileno (PE) de 100 µm de grosor y por una bolsa exterior que consiste en un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio)

- Alu solo = acondicionamiento constituido por una única bolsa de un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio)

- Ca + Alu = acondicionamiento constituido por una primera bolsa de polietileno con aditivo de carbono de 150 µm de grosor y por una segunda bolsa, exterior, que consiste en un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio)

- TyveK + Alu = acondicionamiento constituido por una primera bolsa a base de fibras de polietileno de alta densidad de 100 µm de grosor y por una segunda bolsa, exterior, que consiste en un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio)

Se realizó el acondicionamiento en una cuba de túnel comercializada por la empresa BERNHARDT. El vacío inicial realizado en la cuba de túnel, varió de la presión atmosférica (P atm) a una presión de 23 mbar, lo cual corresponde a una presión parcial de oxígeno de 212 mbar a 5 mbar. Volvió a llevarse la presión absoluta final en el interior de la cuba, antes del cierre hermético del acondicionamiento, a 1013 mbar, mediante reinyección de nitrógeno con una pureza de al menos el 99,995 %.

Con respecto a la muestra de "PE + Alu / flujo de nitrógeno", se sometió a un acondicionamiento particular:

- se realizó el acondicionamiento en un entorno convencional (presión absoluta igual a la presión atmosférica, presión parcial de oxígeno del orden de 212 mbar),

- se realizó el llenado del acondicionamiento bajo un flujo continuo de nitrógeno, para expulsar la mayor parte del aire ambiental posible del interior del acondicionamiento,

- el flujo continuo de nitrógeno sólo se detuvo tras el cierre hermético del acondicionamiento.

Se sometieron las muestras acondicionadas a la prueba de estabilidad A descrita anteriormente (condiciones de la prueba A: estufa seca a 50 °C, almacenamiento de 1, 2 o 3 meses). En la Tabla 3 se presentan los resultados de pHmetría obtenidos al final de la prueba de estabilidad A.

Tabla 3

Acondicionamiento	**P par de O2 (mbar)**	**pH**		
		1 mes	2 meses	3 meses
Alu solo	212	3,5	===	===
Alu solo	101	3,7	===	===
Alu solo	50	3,4	===	===
Alu solo	5	7,5	7,4	7,4
PE + Alu	212	3,2	===	===
PE + Alu	101	3,3	===	===
PE + Alu	50	3,6	===	===

PE + Alu	5	7,6	7,5	7,4
PE + Alu	Flujo de nitrógeno	3,2	===	===
Ca + Alu	212	3,2	===	===
Ca + Alu	101	3,4	===	===
Ca + Alu	5	7,5	7,3	7,4
TyveK + Alu	212	3,3	===	===
TyveK + Alu	101	3,4	===	===
TyveK + Alu	5	7,6	7,5	7,5

Este ejemplo demuestra, claramente, que puede usarse cualquier tipo de envase, siempre que sea impermeable a los gases. Por tanto, siempre que las muestras se acondicionen de manera que el interior del acondicionamiento presente una presión parcial de oxígeno O_2 inferior o igual a 10 mbar, concretamente del orden de 5 mbar, permanecen estables a alta temperatura y a lo largo de un periodo de al menos 3 meses.

Este ejemplo también demuestra que el llenado con barrido continuo de nitrógeno, de un acondicionamiento con dianhidrohexitoles, no permite conservar la estabilidad química de los dianhidrohexitoles a lo largo de un largo periodo (PE + Alu / flujo de nitrógeno).

Ejemplo 4: Compactación de la isosorbida, en función de la presión en el interior del acondicionamiento

Las muestras sometidas a prueba fueron muestras de isosorbida P con una pureza del 99,5 % en peso, en forma de escamas (pH inicial = 7,0).

La naturaleza del acondicionamiento fue la siguiente:

- PE + Alu = acondicionamiento constituido por una bolsa interior de polietileno (PE) de 100 µm de grosor y por una bolsa exterior que consiste en un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio), o

- Alu solo = acondicionamiento constituido por una única bolsa de un complejo de aluminio (que contiene 80 µm de grosor de polietileno recubierto con 8,5 µm de grosor de aluminio).

Se realizó el acondicionamiento en una cuba de túnel comercializada por la empresa BERNHARDT. Se redujo la presión absoluta inicial en la cuba de túnel (P absoluta inicial) a una presión de 24 mbar, lo cual corresponde a una presión parcial de oxígeno de aproximadamente 5 mbar. Eventualmente, se aumentó la presión absoluta final en el interior de la cuba (P absoluta final), antes de la termosoldadura hermética del acondicionamiento (hasta 500 o 1013 mbar), mediante reinyección de nitrógeno con una pureza de al menos el 99,995 %.

Se almacenaron las muestras acondicionadas en una estufa seca a 50 °C, a lo largo de un periodo de 1 o 2 meses. Los resultados de las pruebas de estabilidad A y de flujo B obtenidos al final del almacenamiento, se presentan, respectivamente, en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4 (prueba A)

Acondicionamiento	P absoluta inicial (mbar)	P absoluta final (mbar)	pH	
			1 mes	2 meses
PE + Alu	24	24	6,8	6,9
Alu solo	24	24	6,7	6,8
PE + Alu	24	500	6,7	6,8
Alu solo	24	500	6,7	6,7
PE + Alu	24	1013	6,6	6,7
Alu solo	24	1013	6,9	6,8

Tabla 5 (prueba B)

Acondicionamiento	P absoluta inicial (mbar)	P absoluta final (mbar)	**% de retención, después de 2 meses de almacenamiento**			
			Tamiz de malla (µm):			
			20000	5000	1000	No retenido

Isosorbida P a t = 0	===	===	0	20,3	77,2	2,5
PE + Alu	24	24	95,6	4,4	0	0
Alu solo	24	24	93,7	6,3	0	0
PE + Alu	24	500	0	25,3	73,1	1,6
Alu solo	24	500	0	24,2	74,5	1,3
PE + Alu	24	1013	0	20,5	77,0	2,5
Alu solo	24	1013	0	20,3	77,3	2,4

Este ejemplo demuestra, claramente, que las muestras acondicionadas según un modo preferido de la invención, es decir, con una presión parcial de oxígeno reducida y una presión absoluta en el interior del acondicionamiento superior a 250 mbar, preferiblemente superior o igual a 500 mbar, tras una reinyección de nitrógeno, permanecen estables a alta temperatura y a lo largo de un periodo de al menos 2 meses, y no se compactan. En cambio, las muestras acondicionadas sin reinyección de nitrógeno, presentan una compactación importante, después de 2 meses de almacenamiento, al tiempo que permanecen estables.

REIVINDICACIONES

1. Dianhidrohexitol acondicionado en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, caracterizado por que la presión parcial de oxígeno O_2 en el interior del acondicionamiento, está comprendida entre 0,1 y 10 mbar, preferiblemente comprendida entre 0,5 y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio.

2. Dianhidrohexitol acondicionado según la reivindicación 1, caracterizado por que la presión absoluta en el interior del acondicionamiento, es superior o igual a 250 mbar, preferiblemente superior o igual a 400 mbar, y aún más preferiblemente superior o igual a 500 mbar.

3. Dianhidrohexitol acondicionado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la presión parcial de nitrógeno N_2 en el interior del acondicionamiento, está comprendida entre 240 y 1012,9 mbar, preferiblemente comprendida entre 390 y 1012,9 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 490 y 1012,9 mbar.

4. Dianhidrohexitol acondicionado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el material de acondicionamiento corresponde a una bolsa interior de polietileno de 100 µm de grosor, asociada a una bolsa exterior que consiste en un complejo de aluminio que contiene polietileno de 80 µm de grosor recubierto por aluminio de 8,5 µm de grosor

5. Dianhidrohexitol acondicionado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dianhidrohexitiol comprende isosorbida o está constituido, esencialmente, por isosorbida.

6. Procedimiento de acondicionamiento de dianhidrohexitol, que comprende la introducción de dicho dianhidrohexitol en un material de acondicionamiento impermeable a los gases, después, el cierre hermético de dicho acondicionamiento, estando dicho procedimiento caracterizado por que se realiza en una atmósfera que presenta una presión parcial de oxígeno comprendida entre 0,1 y 10 mbar, preferiblemente entre 0,5 y 5 mbar, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,5 y 2 mbar, comprendiendo dicho material de acondicionamiento al menos una capa a base de aluminio.

7. Procedimiento de acondicionamiento de dianhidrohexitol según la reivindicación 6, caracterizado por que la etapa de cierre del acondicionamiento se realiza a una presión absoluta superior o igual a 250 mbar, preferiblemente superior o igual a 400 mbar, y aún más preferiblemente superior o igual a 500 mbar.