(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103732254 A
(43)申请公布日 2014.04.16

(21)申请号 201280038380.7
(22)申请日 2012.08.03
(30)优先权数据
1157209 2011.08.05 FR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/FR2012/051842 2012.08.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2013/021126 FR 2013.02.14
(71)申请人 罗盖特公司
地址 法国莱斯特朗
(72)发明人 M·伊贝尔 H·维亚尔
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 陈文平
(51)Int.Cl.
*A61K 47/10*(2006.01)
*A61K 47/12*(2006.01)
*A61K 47/02*(2006.01)
*A61K 47/32*(2006.01)
*A61K 47/34*(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

具有高化学稳定性的包装的双脱水己糖醇类

(57)摘要

本发明涉及一种包装在不透气包装材料中的双脱水己糖醇，其特征在于包装内的氧气$O_2$的分压是0.1至10mbar，优选0.5至5mbar，并且更优选0.5至2mbar。本发明进一步涉及一种用于包装双脱水己糖醇的方法，该方法包括将所述双脱水己糖醇插入不透气包装材料中，并且然后将所述包装密封，所述方法的特征在于该方法是在一种具有0.1至10mbar、优选0.5至5mbar、并且更优选0.5至2mbar的氧分压的气氛中进行的。

CN 103732254 A

1. 一种包装在气密包装材料中的双脱水己糖醇，其特征在于在包装内的氧气$O_2$分压是在0.1与10mbar之间、优选地在0.5与5mbar之间、并且进而更优选地在0.5与2mbar之间。

2. 如权利要求1所述的包装的双脱水己糖醇，其特征在于在包装内的绝对压力高于或等于250mbar、优选地高于或等于400mbar、并且进而更优选地高于或等于500mbar。

3. 如以上权利要求中任一项所述的包装的双脱水己糖醇，其特征在于在包装内的氮气$N_2$分压是在240与1012.9mbar之间、优选地在390与1012.9mbar之间、并且进而更优选地在490与1012.9mbar之间。

4. 如以上权利要求中任一项所述的包装的双脱水己糖醇，其特征在于该包装材料包括至少一个基于铝的层。

5. 如以上权利要求中任一项所述的包装的双脱水己糖醇，其特征在于该双脱水己糖醇包括异山梨醇或基本上由异山梨醇组成。

6. 一种用于包装双脱水己糖醇的方法，该方法包括将所述双脱水己糖醇引入气密性包装材料中，并且然后将所述包装密封闭合，所述方法的特征在于它是在展现出在0.1与10mbar之间、优选地在0.5与5mbar之间、并且进而更优选地在0.5与2mbar之间的氧分压的气氛中进行的。

7. 如权利要求6所述的用于包装双脱水己糖醇的方法，其特征在于该包装闭合阶段是在处于高于或等于250mbar、优选地高于或等于400mbar并且进而更优选地高于或等于500mbar的绝对压力下进行的。

# 具有高化学稳定性的包装的双脱水己糖醇类

## 发明领域

[0001] 本发明涉及以一种使得即使在长期储存之后仍能保持其化学稳定性的方式而被包装的双脱水己糖醇类。根据本发明的包装的双脱水己糖醇类还展现出未经受压实的显著特征。

## 现有技术

[0002] 双脱水己糖醇类，也被称为异己糖醇（isohexide）类，是氢化 $C_6$ 糖类（己糖醇类）（如山梨醇、甘露醇和艾杜糖醇）的内脱水产物。

[0003] 在这些双脱水的氢化糖之中，如今异山梨醇是大多数工业应用为之开发且设想的一种，尤其是在药物领域、在化学合成中间体领域以及在塑料领域。

[0004] 比较近期的观察是，双脱水己糖醇类尤其是异山梨醇是化学上不很稳定的产品。

[0005] 申请公司已经特别观察到，即使排除了大气水分，双脱水己糖醇类（特别是异山梨醇）的储存可能导致化学分解，这种化学分解尤其是导致了甲酸的形成，这种酸展现出独特的令人不愉快的气味，这在药物应用中是特别麻烦的。此外，这种酸在聚合物的合成过程中导致了的着色的问题。

[0006] 因此申请公司被促进开发用于双脱水己糖醇类的纯化和稳定化的工艺，特别是在专利申请 EP1287000 和 WO03/043959 中进行了描述。

[0007] 然而，申请公司随后注意到，双脱水己糖醇类的保存期（在申请 EP1287000 和 WO03/043959 中所描述的稳定性试验的条件下确定的）只能不完全地反映这些相同的产品在实际运输和储存条件下的稳定性。申请公司特别记录了在某些情况下靠近聚乙烯包装膜的甲酸的相对较高的浓度。这种局部高浓度会令人认为仅仅根据本征温度依赖性动力学没有发生双脱水己糖醇类（特别是异山梨醇）的分解，但除了其他之外与其包装材料的相互作用有关。

[0008] 申请公司因此将自己的目标设定为找到一种相对便宜的包装，这种包装使其有可能包装双脱水己糖醇组合物，并且与在标准条件下常规使用的聚乙烯相反，这种包装使得有可能储存非常长的时间而不会损害化学稳定性，即使靠近该包装材料也是如此。

[0009] 专利申请 JP2006-117649 披露了一种用于包装异山梨醇的薄膜型包装材料的用途，其目的在于防止异山梨醇吸水，保持它处于流动性粉末形式，以及防止聚集体的形成。该包装膜被非常模糊地定义为一种多层膜。另外，这个文件没有提及双脱水己糖醇类与该包装材料接触时的化学不稳定性的问题。

[0010] 申请公司自己开发了一种基于热塑性聚合物的特殊包装，该热塑性聚合物包含至少 0.1% 的用于包装双脱水己糖醇类的至少一种抗氧化剂。申请公司然后在专利申请 WO2009/019371 中对由不同的包装材料组成的不同小袋进行了试验。该项试验包括将 50g 的异山梨醇引入测试小袋，立即气密封闭所述小袋，并且然后将所述封闭的小袋放在一个包括聚乙烯涂层的铝制第二小袋中，并且还通过焊接将第二小袋封闭，以便确保相对于外部气氛的密封性。只有这种包含至少 0.1% 的至少一种抗氧化剂的特殊包装使其有可能防

止双脱水己糖醇组合物在它们在50℃温度下储存超过1.5个月期间的化学分解。

[0011] 然而，这样的技术方案需要制备特定的包装材料，并且未解决双脱水己糖醇类在它们以几千克(实际上甚至几十千克)储存在袋中时的压实问题。

[0012] 此外，这种类型的包装不适合于异山梨醇的液体形式。

[0013] 本发明的主要目的因此是提供一种用于双脱水己糖醇类的简单包装，这种包装不需要制备复杂的包装材料，然而使其有可能保持处于无论什么形式的双脱水己糖醇类的化学稳定性，这正是即使是在长时期和/或高温下储存的情况，即，在至少50℃的温度下储存2个月以上的时期。

[0014] 本发明的另一个特殊目的在于提供即使在储存几周和/或在高温下储存之后也不展现出压实的包装的双脱水己糖醇类。

[0015] 本发明的另一个特殊目的是，还提供可易于从其包装出口流出并且在使用之后在空的包装小袋中没有或几乎没有残留的双脱水己糖醇组

[0016] 合物。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明的主题因而是包装在气密性包装材料中的双脱水己糖醇，其特征是包装内氧气02分压是在0.1mbar与10mbar之间、优选地在0.5mbar与5mbar之间、并且进而更优选地在0.5mbar与2mbar之间。

[0019] 本发明的另一个主题是用于包装双脱水己糖醇的方法，包括将所述双脱水己糖醇引入气密性包装材料，并且然后将所述包装密封闭合，所述方法的特征在于它是在展现出在0.1mbar与10mbar之间、优选地在0.5mbar与5mbar之间、并且进而更优选地在0.5mbar与2mbar之间的氧分压的气氛中进行的。

[0020] 详细说明

[0021] 双脱水己糖醇类(1,4:3,6-双脱水己糖醇)具体地包含异山梨醇(1,4:3,6-双脱水山梨醇)、异甘露醇(1,4:3,6-双脱水甘露醇)、异艾杜糖醇(1,4:3,6-双脱水艾杜糖醇)以及至少两种这些产品的混合物。优选地，根据本发明的包装的双脱水己糖醇包括异山梨醇或者基本上由异山梨醇组成。它优选地是一种组合物，其中异山梨醇的含量至少等于按重量计95%、更优选地至少等于按重量计97%、并且进而更优选地至少等于按重量计98.5%(干/干)。

[0022] 根据本发明的双脱水己糖醇类具体地说可以从本领域的技术人员已知的任何制备方法得到，例如从反应粗产物的蒸馏，从通过熔融结晶或在水性或有机溶剂中结晶而被纯化的产物(任选地继之以熔融)，从根据专利EP1287000将双脱水己糖醇类的纯化溶液浓缩至干燥，等等。

[0023] 本发明适用于固体和液体双脱水己糖醇组合物两者。

[0024] 作为固体形式，它们可以是例如冷却且固化的馏出物或晶体，所有这些产品有可能特别地被提供为粉末、晶体、薄片或微丸的形式。优选地，根据本发明的包装的双脱水己糖醇是呈粉末、晶体、薄片或微丸的形式。

[0025] 作为液体形式，它们可以例如是异山梨醇熔体，也就是说在高于或等于63±2℃(在大气压下)被维持为熔融形式的按重量计98%至100%高纯度的异山梨醇，或者是在溶液中的异山梨醇，特别是在处于溶解异山梨醇的按重量计50%至90%、优选地按重量计65%至

85% 的比例的特别是在水或有机溶剂中的溶液中的异山梨醇。

[0026] 如上面所解释的，双脱水己糖醇类通常展现出高化学不稳定性，尤其是当它们在长期储存和在高温下储存与其包装材料接触时。

[0027] 已经设想了许多技术方案，但是这些技术方案总是需要制备特殊包装材料而且未解决双脱水己糖醇类在其储存期间的压实问题。

[0028] 在许多研究中，申请公司发明了一种用于双脱水己糖醇类的真空包装。特别感兴趣的是它在工业中尤其是在食品加工和化学工业中常规使用的不同压力范围。

[0029] 在本专利申请中，术语“真空”是用来表示在一个给定的室中低于大气压力的绝对压力，也就是说低于大约 1013mbar。

[0030] 在本发明中，根据本领域技术人员熟知的任何技术并且在海平面上评估压力(绝对压力和相对压力两者)。由此在海平面上评估的绝对压力是大约 1013mbar。本领域的技术人员将会知道如何根据海拔和条件来调节本发明的压力水平。

[0031] 作为提醒，组成气体混合物的气体之一的分压等于该气体在该混合物中的百分比乘以该混合物的绝对压力。因此，分压之和等于该绝对压力。

[0032] P 气体 =AP×% 气体

[0033] P 气体 :该气体在气体混合物中的分压

[0034] AP :绝对压力(例如，在海平面上，1013mbar)

[0035] % 气体 :该气体在气体混合物中的百分比

[0036] 申请公司最初假定的是，在双脱水己糖醇包装内的氧气 $O_2$ 分压的降低易于提高所述双脱水己糖醇类的稳定性。然而，申请公司已经证明的是，作为举例，为了可以在工业上设想一种包装并且在实际上维持化学稳定性两者都有可能，非常低的分压(即，0.01 至 0.001mbar 量级)、或者与此相反的相对较高的分压(即，50 至 100mbar 量级)都是根本不可接受的。

[0037] 可以设想用于将密闭室内部的氧分压降低的技术方案之一在于，在所述室内建立真空以及由此低于大约 1013mbar 的绝对压力。

[0038] 在本发明中，申请公司只对压力范围感兴趣 :

[0039] - 这是工业上可以接受的，也就是说，不需要冗长的包装时间和 / 或极其精致和昂贵的设备，正如通常情况下的那样，为了获得在包装内的具体地小于 0.1mbar 的氧分压 ;

[0040] - 使得双脱水己糖醇的实际化学稳定性成为可能，这并不是具有高氧分压的情况，特别是高于 10mbar 的氧分压。

[0041] 申请公司已经注意到的是，包装中的氧分压降低 50% 的量级(包装内的氧分压是大约 100mbar)，就像氧分压降低 75% 量级(包装内的氧分压是大约 50mbar)一样，双脱水己糖醇类的稳定性没有影响。

[0042] 同样，在将双脱水己糖醇类充入包装的同时用氮气 $N_2$ 连续冲洗并没有使其有可能保持它们的双脱水己糖醇类经过长时期的化学稳定性。

[0043] 最后，完全出于偶然，在另外的与氧隔绝的包装相关的试验中，申请公司注意到，在双脱水己糖醇的包装内存在一个氧分压阈值，在该阈值之下，双脱水己糖醇类展现出在长期储存和 / 或在高温下储存期间保持化学稳定性。

[0044] 此外，令人惊讶地，申请公司已经证明，双脱水己糖醇类可以被储存在任何包装

材料中，前提是该包装材料是气密的并且在包装中的气氛展现出非常特殊的氧分压，该氧分压具体地低于或等于 10mbar、优选地低于或等于 5mbar、并且进而更优选地低于或等于 2mbar。出乎意料地，这样的包装形式还解决了双脱水己糖醇类在与包装材料接触时的化学不稳定性问题。

[0045] 在本发明中，术语“气密的”是用来表示针对该包装的氧渗透率低于或等于 0.5$cm^3/m^2$/24 小时，优选地低于或等于 0.2$cm^3/m^2$/24 小时（根据标准 ASTM3985 在 23℃和 0% 的残留水份下测量的）。

[0046] 本发明的主题因而是包装在气密性包装材料中的双脱水己糖醇，其特征是包装内的氧气 $O_2$ 分压在 0.1mbar 与 10mbar 之间、优选地在 0.5mbar 与 5mbar 之间、并且进而更优选地在 0.5mbar 与 2mbar 之间。在本发明中，表述“在 X 与 Y 之间”不排除所述的界限 X 和 Y。

[0047] 凭借在真空下的所述双脱水己糖醇类的包装，可以特别地获得双脱水己糖醇包装内的气氛的氧分压的适当降低。

[0048] 本发明的另一个主题因此是包装的双脱水己糖醇，其特征在于：

[0049] - 包装内的气氛展现出在 0.1mbar 与 10mbar 之间、优选地在 0.5mbar 与 5mbar 之间、并且进而更优选地在 0.5mbar 与 2mbar 之间的氧气 $O_2$ 分压，并且

[0050] - 在密闭包装内的绝对压力是在 0.5mbar 与 50mbar 之间、优选地在 2mbar 与 25mbar 之间、并且进而更优选地在 2mbar 与 10mbar 之间。

[0051] 申请公司还寻求解决由双脱水己糖醇类造成的双重问题，即它们的非常差的化学稳定性问题以及还有它们的高度倾向于压实（或结块）的问题。因此，本发明的另一个主题是包装的双脱水己糖醇，其特征在于除了降低的氧分压之外，包装内的气氛展现出在密闭包装内的绝对压力高于或等于 250mbar、优选地高于或等于 400mbar、并且进而更优选地高于或等于 500mbar。

[0052] 本发明的另一个主题是包装的双脱水己糖醇，其特征在于包装内的气氛展现出降低的氧分压，在密闭包装内的绝对压力高于或等于 250mbar，并且氮分压是在 240mbar 与 1012.9mbar 之间，优选地在 390mbar 与 1012.9mbar 之间，并且进而更优选地在 490mbar 与 1012.9mbar 之间。

[0053] 在本发明的含义之内，术语“降低的氧分压”被理解为表示氧气 $O_2$ 分压在 0.1mbar 与 10mbar 之间、优选地在 0.5mbar 与 5mbar 之间、并且进而更优选地在 0.5mbar 与 2mbar 之间。

[0054] 用于本发明的包装材料具体地可以选自基于下述成分的包装：乙烯 / 乙烯醇（“EVOH”）共聚物、聚偏二氯乙烯（“PVDC”）、聚酰胺（“PA”）、聚丙烯腈（“PAN”）、聚（乙醇酸）（“PGA”）和 / 或高密度聚乙烯（“HDPE”）。该包装材料还可以基于铝和 / 或基于另一种适当的金属，例如沉积在衬、或铝板和 / 或另一种适当的金属板的外表面上的金属。使用的包装材料还可以选自 IBC（中型散装容器）容器以及提供有（或未提供）至少一种内衬和 / 或至少一种环氧涂层的金属容器。有利的是，该包装材料可以由至少两种上述材料的组合组成。

[0055] 在本发明中，包装的总厚度不起决定性作用。这是因为，它可以是一种薄而柔性的材料，例如薄膜或薄板类型，其厚度不超过几十或几百微米，还可以是一种处于具有预定形状的容器形式的更硬的材料。

[0056] 该包装可以有利地被提供为具有所有形状、尺寸以及容量的小袋、衬、袋、桶或罐的形式。

[0057] 作为举例，该包装可以是一种用于运输或储存双脱水己糖醇的衬或小袋，它可以已经存在或者预期存在于柔性容器中，如铝袋或由帆布或布制成的大袋(或“柔性中型容器”=FIC)，或在一种刚性容器如纸箱中。

[0058] 就使用“PE+Alu”包装的储存的稳定性而言，申请公司已经特别地获得了优异的结果，这种包装相应于由聚乙烯(PE)制成的具有 100μm 厚度的内衬与由一种铝复合材料(包括具有 80μm 厚度的聚乙烯，覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的外衬的组合。

[0059] 本发明的一个主题有利地是包装的双脱水己糖醇，其特征在于该包装材料包括至少一个基于铝的层。

[0060] 在本发明中，双脱水己糖醇被密封包装，也就是说，例如包含该双脱水己糖醇的小袋、衬、袋、桶等等的包装是通过例如热封或通过适当的打结而被封闭的，以便尽可能地限制并且(如果可能)消除在包装的内部与外部气氛之间的气体的任何交换。

[0061] 根据本发明的包装的双脱水己糖醇类可以通过采用各种技术类型将其放置在真空下或使其呈惰性而获得，特别是如那些包括在其中可以建立真空的容器的技术或那些使得有可能使包装直接惰性化并且任选地在惰性气氛下灌装的技术。作为举例，可以提及用氮气 $N_2$ 作为惰性气体。

[0062] 根据本发明的一个优选形式，用于在真空下进行放置的设备可是以由伯恩哈特公司(Bernhardt)出售的隧道式容器(tunnel vessel)。这款设备由一个容器组成，其内部绝对压力可以使用真空泵降低，并且任选地，可以然后使用在该容器内的一个用于再注入气体(特别是氮气)的系统(并且是一种自动系统)而使内部绝对压力升高，以便密封地闭合该包装。

[0063] 因此可以将含有双脱水己糖醇类的包装引入到该容器中，然后使该容器密封地闭合。将容器内的绝对压力降低，因此将压力从大气压(也就是说从大约 1013mbar)改变成一个较低的压力，作为举例，降低至在 0.1mbar 与 10mbar 之间的内部绝对压力。然后任选地通过导入一种惰性气体(特别是纯度大于或等于 99.995% 的氮气)使密闭室内的绝对压力升高。然后使包装密封闭合，然后将其从该容器中取出。

[0064] 本发明的另一个主题因此是用于包装双脱水己糖醇的方法，包括将所述双脱水己糖醇引入气密性包装材料中，并且然后将所述包装密封闭合，所述方法的特征在于它是在展现出在 0.1 与 10mbar 之间、优选地在 0.5 与 5mbar 之间、并且进而更优选地在 0.5 与 2mbar 之间的氧分压的气氛中进行的。

[0065] 在将包装密封闭合之前，可以通过将惰性气体导入所述容器中而补偿因放置在真空下所致的容器内的较低的绝对压力。因此，本发明的另一个主题是用于包装双脱水己糖醇的方法，使得包装闭合阶段是在处于在 250 与 1013mbar 之间、优选地在 400 与 1013mbar 之间、并且更优选地在 500 与 1013mbar 之间的压力下进行的。

[0066] 本发明的双脱水己糖醇类可以从反应粗产物的蒸馏、从通过熔融结晶或在水性或有机溶剂中结晶而被纯化的产物(任选地继之以熔融)、从根据专利 EP1287000 将双脱水己糖醇类的纯化溶液浓缩至干燥而获得。

[0067] 根据试验 A 进行评估的，根据本发明的包装的双脱水己糖醇类有利地展现出在烘

箱中在50℃和80℃储存的稳定性，储存超过1个月，优选地超过2个月，并且进而更优选地超过3个月。

[0068] 稳定性试验A在于，在第一步中评估溶解在渗透水（osmosed water）中的以干物质按干重计40%的产品样品的pH值。随后，将这种相同的产品的另一个50g样品引入有待测试的包装材料中，并且根据本发明的方法包装该样品。随后将包装的产品放置在恒温控制在50℃或80℃的温度的通风烘箱中。将填充有相同产品的若干包装放置在该烘箱中。在预定时期之后，将所有产品样品从包装材料中取出，并且以干物质按干重计40%溶解在渗透水中。在雷迪美特（Radiometer Analytical）公司的PHM220牌pH计上进行pH测定，该pH计配备有梅特勒－托利多（Mettler Toledo）牌的复合Ag/AgCl电极丝，预先使用pH7和pH4的缓冲溶液进行校准。

[0069] 根据试验A评估的，在恒温控制在50℃或80℃的温度的通风烘箱中储存至少1个月之后，根据本发明的包装的双脱水己糖醇类有利地展现出高于或等于6.0、优选地在6.0与8.1之间的pH值。这个高于或等于6.0的pH值表明没有产生酸度（与双脱水己糖醇类分解形成甲酸同义），并且证明了根据本发明的包装的双脱水己糖醇类的优异稳定性。

[0070] 根据本发明的包装的双脱水己糖醇类有利地没有展现出压实，甚至是在高温下长期储存之后也是如此。如根据试验B所确定的，根据本发明的包装的双脱水己糖醇类因此有利地在其包装的出口处表现出一种流型，该流型相当于这些相同的双脱水己糖醇类在它们被生产之后立即展现出的流型。

[0071] 使用由莱驰公司（Retsch）出售的VS1000实验室筛分机来进行流动试验B（根据所述筛分机的使用说明中所推荐的方法）。为了进行流动试验B，所述筛分机配备了由3个筛子组成的筛分塔，这些筛子的筛孔尺寸分别是20000μm、5000μm以及1000μm（这些筛子从最宽的筛孔尺寸向下至最窄的筛孔尺寸从顶部向下放置）。简言之，试验B在于，在筛分塔的顶部引入200g产品的试验部分，并且以连续模式以50%的振动幅度起动筛分机持续10分钟。在筛分10分钟之后，使筛分机停止，并且通过称重将保留在每个筛子上的产品的量进行定量。流动试验B的结果因此被表示为保留在每个筛子上的产品相对于在筛分塔的顶部引入的产品的总量的百分比。如果该产品的流型（保留在每个筛子上的材料的百分比的比较）与新制造的相同产品的流型相似，则它在储存之后没有展现出压实，并且因此经受储存期。

[0072] 根据本发明的包装的或能够通过根据本发明的方法获得的双脱水己糖醇类使其有可能生产特别适合于各种领域，如营养保健品、药物、化妆品、化学、建筑材料、纸张／纸板或聚合物的组合物。因此，本发明另外涉及根据本发明的包装的或通过根据本发明的方法获得的双脱水己糖醇类在制造双脱水己糖醇类的衍生物以及包含至少一种双脱水己糖醇或后者的一种衍生物的聚合物中的用途。

[0073] 借助于以下实例，将获得更好的对本发明的理解，这些实例并不意味着是限制性的，并且仅仅报告了根据本发明的包装的双脱水己糖醇类的某些实施例和某些有利的特性。

[0074] 实例

[0075] 实例1：根据包装中的氧分压呈固态的异山梨醇的稳定性

[0076] 将异山梨醇样品测试如下：

[0077] -P :具有按重量计 99.5% 纯度的呈薄片形式的异山梨醇 ;

[0078] -P 微丸 :具有按重量计 99.5% 纯度的呈微丸形式(直径是 4mm 并且厚度是 2mm)的异山梨醇。

[0079] 将样品包装在“PE+Alu”包装中,该包装相应于由聚乙烯(PE)制成的具有 100μm 厚度的内衬与由一种铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的外衬的组合。

[0080] 这种包装是在由伯恩哈特公司出售的隧道式容器中进行的。在隧道式容器中产生的初始真空从大气压(P atm :在海平面上 1013mbar)变化至 5mbar 的压力(初始绝对压力 :第 1 列,表 1),相应于 212mbar 至 0.5mbar (第 2 列,表 1)的氧分压(P 部分 $O_2$),以 mbar 表示)。在包装的密闭热封之前,通过再注入具有至少 99.995% 纯度的氮气而使容器内的最终绝对压力回到 1013mbar。

[0081] 使包装的样品经受如上所述的稳定性试验 A(试验 A 的条件 :在 50℃的烘箱,储存一个月或两个月)。在归纳稳定性试验 A 基础上获得的 pHmetry 结果呈现在表 1 中。

[0082] 表 1

[0083]

| 初始绝对压力 (mbar) | P 部分 $O_2$ (mbar) | pH | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | P | | P 微丸 | |
| | | 1 个月 | 2 个月 | 1 个月 | 2 个月 |
| 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 |

[0084] 保留在氧分压低于或等于 10mbar (更具体地低于或等于 5mbar)的环境中的样品的 pH 值大体上保持稳定(pH ≥ 6.0)持续至少两个月。在包装两个月之后进行的分析并没有证明过氧化物的任何存在,也就是说,没有氧化现象以及因而不稳定性的标志。

[0085] 未根据本发明包装的所有样品在储存一个月之后均展现出显著低于 4.5 的 pH 值以及一种甲酸特有的气味。

[0086] 与包装内的氧分压远远高于 10mbar 的常规包装方法相比,这个实例清楚地显示出根据本发明的包装的双脱水己糖醇在化学稳定性方面的优越性。

[0087] 实例 2 :根据包装中的氧分压的处于熔融状态的异山梨醇的稳定性

[0088] 测试的异山梨醇的样品是具有按重量计 99.5% 纯度的异山梨醇样品,其被保持在大约 80℃的温度(P 熔融)。这些样品被包装在由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)的单衬组成的包装中。

[0089] 这种包装是在由伯恩哈特公司出售的隧道式容器中进行的。在隧道式容器中产生的初始真空从大气压(P atm)变化至大约 23mbar 的压力(初始绝对压力 :第 1 列,表 2),相

应于 212mbar 至 5mbar 的氧分压(P 部分 $O_2$ :第 2 列,表 2)。在包装的密封闭合之前,通过再注入具有至少是 99.995%纯度的氮气而使容器内的最终绝对压力回到 1013mbar。

[0090] 使包装的样品经受如上所述的稳定性试验 A(试验 A 的条件 :在 80℃的烘箱,储存 15 天或一个月)。在归纳稳定性试验 A 基础上获得的 pHmetry 结果呈现在表 2 中。

[0091] 表 2

[0092]

| 初始绝对压力(mbar) | P 部分 $O_2$ (mbar) | pH | |
|---|---|---|---|
| | | 15 天 | 1 个月 |
| P atm | 212 | 3.1 | === |
| 23 | 5 | 6.3 | 6.0 |

[0093] 储存在氧分压低于 10mbar (更具体地 5mbar 的量级)的环境中的样品的 pH 值大体上保持稳定(pH ≥ 6.0)至少两个月。

[0094] 另一方面,未根据本发明包装的样品在储存 15 天之后展现出显著低于 3.5 的 pH 值以及一种甲酸特有的气味。

[0095] 与包装内的氧分压远远高于 10mbar 的常规包装方法相比,这个实例清楚地显示出根据本发明的包装的熔融双脱水己糖醇在化学稳定性方面的优越性。

[0096] 实例 3 :根据包装的性质异山梨醇的稳定性

[0097] 测试的异山梨醇样品是含有按重量计 0.2%的水、具有按重量计 99.5%纯度的并且呈薄片形式的异山梨醇样品。

[0098] 将样品包装在不同的包装中,其性质如下所述 :

[0099] -PE+Alu= 由聚乙烯(PE)制成的具有 100μm 厚度的内衬和由一种铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的外衬所组成的包装

[0100] - 单用 Alu= 由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)的单衬组成的包装

[0101] -Ca+Alu= 由具有 150μm 厚度的第一添加碳的聚乙烯衬和由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的第二外衬所组成的包装

[0102] -TyveK+Alu= 由具有 100μm 厚度的基于高密度聚乙烯纤维的第一衬与由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的第二外衬所组成的包装

[0103] 这种包装是在由伯恩哈特公司出售的隧道式容器中进行的。在隧道式容器中产生的初始真空从大气压(P atm)变化至 23mbar 的压力,相应于 212mbar 至 5mbar 的氧分压。在包装的密封闭合之前,通过再注入具有至少是 99.995%纯度的氮气而使容器内的最终绝对压力回到 1013mbar。

[0104] 至于样品“PE+Alu/ 氮气流”,使其经受特殊包装 :

[0105] - 包装是在标准环境中进行的(等于大气压的绝对压力,212mbar 量级的氧分压),

[0106] - 包装填充是在连续氮气流下进行的,从而尽可能多地将包装内部的环境空气驱走,

[0107] - 只有在该包装已经被密封闭合之后才停止该连续氮气流。

[0108] 使包装的样品经受如上所述的稳定性试验 A(试验 A 的条件 :在 50℃的烘箱,储存

1 个月、2 个月或 3 个月)。在归纳稳定性试验 A 基础上获得的 pHmetry 结果呈现在表 3 中。

[0109] 表 3

[0110]

| 包装 | P 部分 $O_2$ (mbar) | pH | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 个月 | 2 个月 | 3 个月 |
| 单用 Alu | 212 | 3.5 | === | === |
| 单用 Alu | 101 | 3.7 | === | === |
| 单用 Alu | 50 | 3.4 | === | === |
| 单用 Alu | 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 | 氮气流 | 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 |

[0111] 这个实例清楚地证明,可以使用任何类型的包装,前提是它是气密的。因此,如果这些样品被包装为使得包装内部展现出低于或等于 10mbar、特别是 5mbar 的量级的氧气 $O_2$ 分压,则它们在高温下维持稳定并且持续至少 3 个月。

[0112] 这个实例也证明,将双脱水己糖醇类充入包装的同时用氮气连续冲洗并没有使其可能保持双脱水己糖醇类的化学稳定性经过一段较长的时期(PE+Alu/ 氮气流)。

[0113] 实例 4 :根据包装中的压力的异山梨醇的压实

[0114] 测试的样品是具有按重量计 99.5% 纯度的呈薄片形式的异山梨醇样品(初始 pH 值 =7.0)。

[0115] 这些包装的性质如下 :

[0116] -PE+Alu= 由具有 100μm 厚度的聚乙烯(PE)制成的内衬与由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)组成的外衬所组成的包装,或者

[0117] - 单用 Alu= 由铝复合材料(包括 80μm 厚度的聚乙烯,覆盖有 8.5μm 厚度的铝)的单衬组成的包装。

[0118] 这种包装是在由伯恩哈特公司出售的隧道式容器中进行的。在隧道式容器中的初始绝对压力(初始 P 绝对)被降低至 24mbar 的压力,相应于大约 5mbar 的氧分压。在包装的密闭热封之前,通过再注入具有至少是 99.995% 纯度的氮气任选地使容器内的最终绝对压力(最终 P 绝对)升高(高达 500 或 1013mbar)。

[0119] 包装的样品被储存在烘箱中在 50℃下经过 1 个月或 2 个月的一段时期。在归纳储存基础上获得的稳定性试验 A 和流动试验 B 的结果分别呈现在表 4 和表 5 中。

[0120] 表 4（试验 A）

| 包装 | 初始绝对 P（mbar） | 最终绝对 P（mbar） | pH | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1 个月 | 2 个月 |
| PE + Alu | 24 | 24 | 6.8 | 6.9 |
| 单用 Alu | 24 | 24 | 6.7 | 6.8 |
| PE + Alu | 24 | 500 | 6.7 | 6.8 |
| 单用 Alu | 24 | 500 | 6.7 | 6.7 |
| PE + Alu | 24 | 1013 | 6.6 | 6.7 |

[0121]

[0122]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 单用 Alu | 24 | 1013 | 6.9 | 6.8 |

[0123] 表 5（实验 B）

| 包装 | 初始绝对 P（mbar） | 最终绝对 P（mbar） | 在储存 2 个月之后保留的材料的% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 筛孔尺寸（μm）： | | | |
| | | | 20000 | 5000 | 1000 | 未保留 |
| 在 t=0 时的异山梨醇 P | === | === | 0 | 20.3 | 77.2 | 2.5 |
| PE + Alu | 24 | 24 | 95.6 | 4.4 | 0 | 0 |
| 单用 Alu | 24 | 24 | 93.7 | 6.3 | 0 | 0 |
| PE + Alu | 24 | 500 | 0 | 25.3 | 73.1 | 1.6 |
| 单用 Alu | 24 | 500 | 0 | 24.2 | 74.5 | 1.3 |
| PE + Alu | 24 | 1013 | 0 | 20.5 | 77.0 | 2.5 |
| 单用 Alu | 24 | 1013 | 0 | 20.3 | 77.3 | 2.4 |

[0124]

[0125] 这个实例清楚地证明，根据本发明的一个优选形式的包装的样品（也就是说，具有降低的氧分压以及高于 250mbar、优选地高于或等于 500mbar 的包装内的绝对压力，随后再注入氮气）在高温下保持稳定并且经过至少 2 个月，并且没有压实。另一方面，无氮气再注入包装的样品在储存 2 个月之后展现出显著的压实，虽然保持稳定。