



La Universidad Autónoma de Guadalajara

a través del

Decanato de Diseño, Ciencia y Tecnología

otorga el presente

Reconocimiento

a

López Pablos AL, López Martínez LA, Martínez Juárez LG, Leyva Porras CC, Silva Cázares, MB y Saavedra Leos MZ.

Por la presentación en formato CARTEL del trabajo

CARACTERIZACIÓN FÍSICA QUÍMICA Y TÉRMICA DE DOS POLIMORFOS DE LA LACTOSA Y LA COMPARACIÓN DE SUS PROPIEDADES PARA SU USO COMO EXCIPIENTES.

durante el **6° Congreso Internacional de Biología, Química y Agronomía "Ciencia e innovación para la Salud"**, llevado a cabo del 27 al 29 de septiembre.

Zapopan, Jalisco, México, 29 de septiembre de 2017.

MSC. Tomas Ornelas Salas
Director de la Facultad de Ciencias Químicas

MVZ Fernando Gabriel Cinco Castellanos
Director de la Facultad de Ciencias Biológico Agropecuarias

Capítulos temáticos de Biología, Química y Agronomía.

Ciencia e innovación para la salud.

José Luis Zavala Aguirre
Juan Villafaña Rojas
Froylán Mario Espinoza Escalante
Editores

Editorial Universidad Autónoma de Guadalajara

CARACTERIZACIÓN FÍSICA, QUÍMICA Y TÉRMICA DE DOS POLIMORFOS DE LA LACTOSA Y LA COMPARACIÓN DE SUS PROPIEDADES PARA SU USO COMO EXCIPIENTES.

^{1,2}López-Pablos, A.L., ¹Silva-Cázares, M.B., ³López-Martínez, L.A., ³Martínez-Juárez, L.G., ⁴Leyva-Porras, C.C., y ^{1*}Saavedra-Leos, M.Z.

1. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Coordinación Académica Región Altiplano, Carretera a Cedral km. 5+600, Ejido San José de las Trojes, Matehuala, S.L.P., C.P. 78700, México.
2. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Doctorado Institucional en Ingeniería y Ciencia de Materiales (DICIM), Sierra Leona 530, Col. Lomas, 2a. Sección, Planta Baja, San Luis Potosí, S.L.P, México.
3. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Coordinación Académica Región Altiplano Oeste, Carretera Salinas-Santo Domingo # 200, C.P. 78600 Tel. +52(496)963.4030 Salinas de Hidalgo, S.L.P México.
4. Centro de Investigación de Materiales Avanzados (CIMAV), Miguel de Cervantes # 120, Complejo Industrial Chihuahua. C.P. 31109 Chihuahua, Chih., México.

*Autor para correspondencia: zenaida.saavedra@uaslp.mx

Área del conocimiento: Química Farmacobiológica

RESUMEN

La lactosa farmacéutica, en estado amorfo o en las formas cristalinas α -lactosa monohidratada y β -lactosa anhidra, es utilizada como excipiente en una amplia variedad de dosis sólidas orales, como comprimidos, cápsulas, polvo para uso oral y microesferas para inhaladores de polvo seco. Aunado a esto, el tipo de forma farmacéutica, así como su proceso de fabricación, determinan la selección del tipo apropiado de lactosa. Un gran número de investigaciones se han orientado a la caracterización de los distintos tipos de lactosa con el fin de predecir su estabilidad a través del análisis de sus propiedades; no obstante, en la actualidad no se ha realizado un trabajo en el que se comparen sus propiedades físicas, químicas y térmicas para analizar la factibilidad de su uso como excipiente en diferentes formas farmacéuticas. Es por ello, que en esta investigación se caracterizaron física, química y térmicamente los dos polimorfos más comunes y comerciales de la lactosa, la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra, mediante difracción de rayos X, microscopía electrónica de barrido, espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier y análisis termogravimétrico con calorimetría diferencial de barrido simultáneos, con el fin de establecer su mejor aplicación como excipientes, mediante el análisis y comparación de sus diferentes propiedades.

Palabras clave: Lactosa; polimorfos; caracterización; propiedades; excipientes.

INTRODUCCIÓN

La **lactosa** (4-O- β -D-galactopiranosil-D-glucopiranososa) se encuentra exclusivamente en la leche de los mamíferos y está constituida por una molécula de galactosa y otra de glucosa, unidas mediante un enlace glucosídico β (1,4). Existe en los isómeros α y β y, por lo tanto, presenta el fenómeno de mutarrotación [1]. En la industria farmacéutica, la lactosa es la base de más del 20 por ciento de los fármacos de venta por prescripción y de aproximadamente el 65 por ciento de los medicamentos de venta libre. En estos casos, es utilizada como excipiente, el cual es una sustancia que ayuda a que el

principio activo del medicamento funcione de forma estable, eficaz y segura para el paciente que lo toma.

La lactosa farmacéutica puede ser encontrada en estado cristalino, en estado amorfo o en una mezcla de ambos. En la lactosa amorfa, las moléculas no están organizadas de acuerdo a un patrón regular; es una mezcla de moléculas de α - y β -lactosa, y tiene un alto estado de energía, comparada con la lactosa cristalina, por lo que es termodinámicamente inestable. Se obtiene cuando una solución se seca rápidamente, tal como en el secado por aspersión o la liofilización; aunque también puede formarse mediante procesos mecánicos, como la molienda [2]. Por otro lado, la lactosa cristalina presenta una estructura bien ordenada, con la forma exacta de un cristal, la cual depende de las condiciones de cristalización [3]; además, presenta polimorfismo, es decir, puede cristalizar en diferentes formas [4]. Diversos autores han establecido que existen cuatro formas polimórficas reconocidas de la lactosa, que consisten en una forma hidratada: α -lactosa monohidratada ($L_{\alpha-H_2O}$); y tres anhidras: β -lactosa anhidra (L_{β}), α -lactosa anhidra higroscópica inestable ($L_{\alpha H}$) y α -lactosa anhidra estable ($L_{\alpha S}$) [5,6].

Las formas cristalina y amorfa de la lactosa en un mismo material muestran diferencias de tamaño y forma de partícula, densidad, propiedades fisicoquímicas, estabilidad química, solubilidad en agua, higroscopicidad, propiedades de flujo y compactabilidad [7,8]. De esta manera, la estructura del estado sólido puede determinar el tipo de procesamiento de un material y la biodisponibilidad de una forma sólida oral [9,10,11].

En la industria farmacéutica, la lactosa se utiliza en una amplia variedad de dosis sólidas orales, tales como comprimidos, cápsulas, sobres con polvo para uso oral y microesferas para inhaladores de polvo seco. En el caso específico de los comprimidos, éstos pueden obtenerse utilizando dos procesos: el de compactación directa y el de granulación vía húmeda. La compactación o compresión directa es un método que requiere un excipiente aglutinante efectivo con buenas propiedades cohesivas y de fluidez en estado seco y ser capaz de unirse a otros materiales para dar masa compacta con baja presión de la máquina de comprimir. Asimismo, la granulación por vía húmeda, también requiere excipientes con características de cohesividad y compresibilidad altas, aunque con una propiedad de fluidez baja [12]. En el caso de los polvos para uso oral, éstos son preparaciones que contienen partículas sólidas, independientes y secas, con un tamaño variable; pueden contener uno o más principios activos y ser formulados para crecer el volumen, incluso sin excipientes. Las microesferas para inhaladores de polvo seco (DPIs) son muy populares recientemente para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias [13,14], ya que el fármaco es depositado directamente en el pulmón mediante el uso de este dispositivo. La eficiencia de los DPIs depende no sólo del tamaño de las microesferas, sino también de la cantidad de partículas de lactosa finas presentes en las formulaciones, así como de la rugosidad de las mismas. Por ejemplo, las partículas deben tener diámetros de hasta $5\mu\text{m}$, para una deposición eficiente en el pulmón del paciente [15,16], por lo que pequeños cambios en el tamaño de las partículas dentro del intervalo de 1-10 micras produce un impacto importante en la dispersión de los polvos [17,18]. Por otro lado, el desempeño aerodinámico de los DPIs se ve afectado significativamente por la rugosidad de las partículas acarreadoras [19,20], tan es así que se ha predicho una reducción de la cohesión de las partículas arriba del 90% cuando las partículas son corrugadas, comparadas con partículas esféricas.

Si bien es cierto que existe una gran cantidad de investigaciones dirigidas a la caracterización de las distintas formas de lactosa (amorfa y cristalina), en la actualidad no se ha realizado un trabajo en el que se comparen sus propiedades físicas, químicas y térmicas para analizar la factibilidad de su uso como excipientes en diferentes formas farmacéuticas. Es por ello, que en esta investigación se caracterizarán física, química y térmicamente los dos polimorfos más comunes y comerciales de la lactosa, la α -lactosa monohidratada ($L\alpha \cdot H_2O$) y la β -lactosa anhidra ($L\beta$), con el fin de establecer su mejor aplicación como excipientes en distintas formas sólidas orales, mediante el análisis y comparación de sus diferentes propiedades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó α -lactosa monohidratada con una pureza $\geq 99\%$ marca Sigma® y una β -lactosa obtenida en el laboratorio por el método de Olano y Ríos [21], a las cuales se les efectuaron los análisis descritos a continuación.

Caracterización química de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR).

El análisis fue realizado en un espectrofotómetro de infrarrojo marca Thermo, modelo Nicolet iS50 FTIR, empleando su accesorio Smart Orbit de reflectancia total atenuada (ATR) con cristal de diamante. Para la interpretación de los espectros se usó el software Omnic 9.3.32., que fueron adquiridos en un intervalo de 4000 a 600 cm^{-1} , con una resolución de 4 cm^{-1} y 32 barridos por análisis. Antes de cada análisis se registró la lectura de un blanco correspondiente al portamuestras sin muestra.

Caracterización química de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra por espectroscopía Raman.

La caracterización por Raman se llevó a cabo utilizando el espectrómetro Horiba LabRam HR Evolution, Tecnología Jobin Yvon. Como fuente de excitación, se empleó un láser rojo de He-Ne con una longitud de onda de 633 nm. Dicho láser fue enfocado a la muestra por medio de un objetivo 100x del microscopio BXFM-ILHS Olympus. La luz dispersada fue recolectada por el mismo objetivo y difractada posteriormente por un espectrómetro Jobin Yvon con una red de 600 líneas/mm, en un intervalo de 50 a 3350 cm^{-1} .

Caracterización térmica por TGA-DSC simultáneo de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Las muestras se pesaron en un rango de 2 a 4 mg y se utilizaron celdas de aluminio Tzero® (TA Instruments) para ser analizadas en un equipo TGA-DSC SDT Q600 (TA Instruments, USA). Para DSC, la línea base fue calibrada con Indio (156.60°C , 28.47 J/g) y la capacidad calorífica, con zafiros. Las corridas se llevaron a cabo a una velocidad de calentamiento de $40^\circ\text{C}/\text{min}$ en un rango de 25 a 500°C . Se utilizó el software Universal Analysis 2000© para la obtención de los termogramas y la determinación de parámetros como la pérdida de masa (% w/w), la temperatura de fusión y la temperatura de degradación. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Caracterización física de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra mediante Rayos X de Polvos (PXRD).

Se utilizó un difractómetro de rayos X marca PANalytical, modelo Empyrean, equipado con un detector X'Celerator en una geometría Bragg-Brentano. El barrido de las muestras se realizó en un rango de 2θ de 0° a 100° .

Caracterización física de la α -Lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra mediante microscopía electrónica de barrido (SEM).

Se empleó un microscopio electrónico de barrido modelo Nova NanoSEM 200 de la marca FEI Company, en modalidad de alto vacío, que cuenta con un detector de Energía Dispersiva de Rayos-X (EDX) INCAx-sight marca Oxford, para el análisis químico elemental de las zonas de interés, con una precisión de 1% wt. Se colocó una porción de cada muestra sobre una cinta de carbono adherida a un portamuestra de aluminio, y después se observó y analizó en la modalidad de alto vacío.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectros de Infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Los espectros de FTIR se muestran en la Figura 1, para la α -lactosa monohidratada marca Sigma y la β -lactosa obtenida en el laboratorio; los cuales coinciden con los reportados por diversos autores [6, 22]. Para la α -lactosa (Figura 1a), se presentan las bandas de mediana intensidad en 3200 a 3600 cm^{-1} , correspondientes a la vibración de estiramiento simétrico de los grupos hidroxilo (OH) en la molécula de lactosa. Se muestra también la banda débil a 1650 cm^{-1} que mencionan estos autores, referente a la vibración de estiramiento asimétrico de los grupos hidroxilo del agua cristalizada. La banda de alta intensidad en 1070 a 1200 cm^{-1} se debe a la vibración de flexión del enlace glicosídico (C-O-C) que une a las moléculas de galactosa y glucosa en la lactosa, considerado también como un enlace éter. Así mismo, se observa la banda característica del anómero α a 915 cm^{-1} [6].

En lo que respecta al espectro de la muestra de β -lactosa (Figura 1b), se exhibe, al igual que en espectro del anómero α , la banda en 3200 a 3600 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de estiramiento simétrico de los grupos hidroxilo, así como la banda en 1070 a 1200 cm^{-1} , perteneciente a la vibración de flexión del enlace glicosídico. La banda característica del anómero β puede observarse a 948 cm^{-1} , la cual también coincide con el espectro de IR de este polimorfo, reportado ya anteriormente [6].

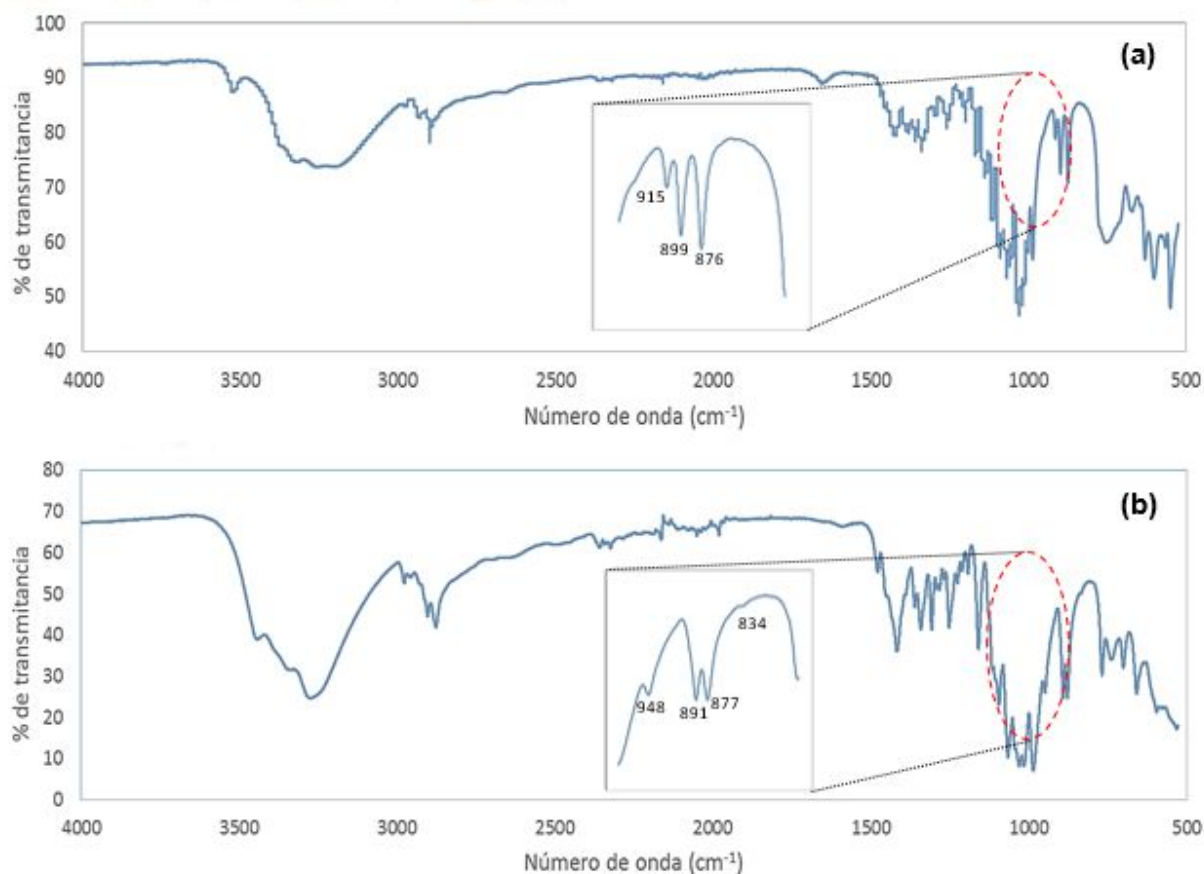


Figura 1. Espectros de FTIR de α -lactosa monohidratada (a) y β -lactosa anhidra (b).

Espectros de Raman de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Los espectros de Raman para la α -lactosa monohidratada marca Sigma y la β -lactosa obtenida en el laboratorio pueden observarse en las Figuras 2 y 3. Para ambos espectros, las bandas encontradas entre 1,300 y 1400 cm⁻¹ se atribuyen a vibraciones de los enlaces C-H [23]; aunado a esto y en comparación con resultados anteriormente reportados [6,24], las bandas observadas entre 1000 y 1200 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones de estiramiento del grupo C-O-C (enlace glicosídico), mientras que las vibraciones de estiramiento para el grupo O-C-O se encuentran en los 865 cm⁻¹.

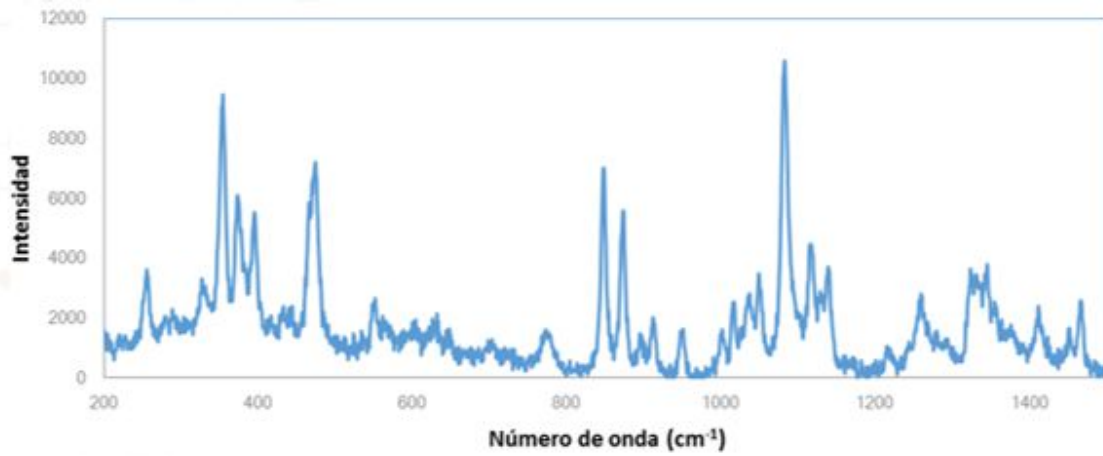


Figura 2. Espectros de Raman de α -lactosa monohidratada.

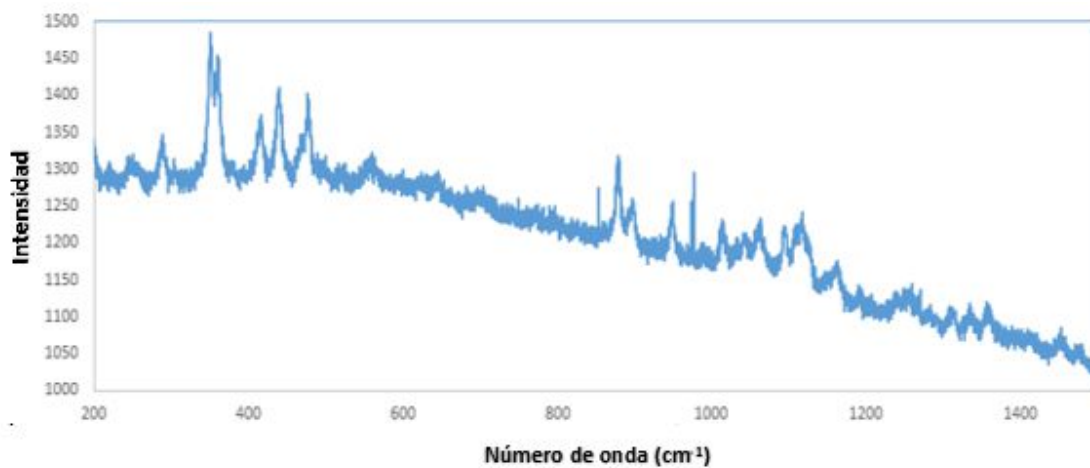


Figura 3. Espectros de Raman de β -lactosa anhidra.

Termogramas de TGA-DSC simultáneo de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Una vez determinada la presencia de α -lactosa monohidratada y de β -lactosa anhidra en las muestras analizadas, se sometieron a un análisis térmico mediante TGA-DSC simultáneo, con el fin de determinar las temperaturas de degradación y de fusión de los cristales de las mismas. En las Figuras 4 y 5 se muestran los termogramas de TGA-DSC de ambos polimorfos. Para la α -lactosa (Figura 4) se observan tres eventos térmicos en el termograma de DSC. De acuerdo a diversos autores [22,25,26], el primer endoterma, ubicado alrededor de los 145°C, es atribuido a la pérdida de agua de cristalización; el endoterma ubicado en los 213°C se debe a la fusión de los cristales de α -lactosa monohidratada. Ambos endoterma coinciden con un cambio en la pendiente en la curva de TGA, que corresponde en una pérdida de peso de aproximadamente 10%. El tercer endoterma, ubicado a 292.45°C corresponde a la degradación térmica del polimorfo, lo cual es corroborado con un cambio abrupto en la pendiente en el termograma de TGA, equivalente a una pérdida de peso de alrededor del 40%, lo cual es característico de un evento de degradación del material. Cabe mencionar que las temperaturas a las que se encuentran los endoterma difieren un poco con respecto a las obtenidas por los autores antes mencionados, incluso, existe variación entre las de cada uno. Esto se debe a las velocidades de calentamiento utilizadas durante el análisis. Con respecto al termograma de la β -lactosa anhidra (Figura 5), se observa sólo un evento térmico a los 231°, el cual se debe a la degradación térmica del polimorfo. Esto se confirma con el cambio en la pendiente mostrado a esta temperatura en la curva de TGA, el cual exhibe una pérdida de peso de alrededor del 40%.

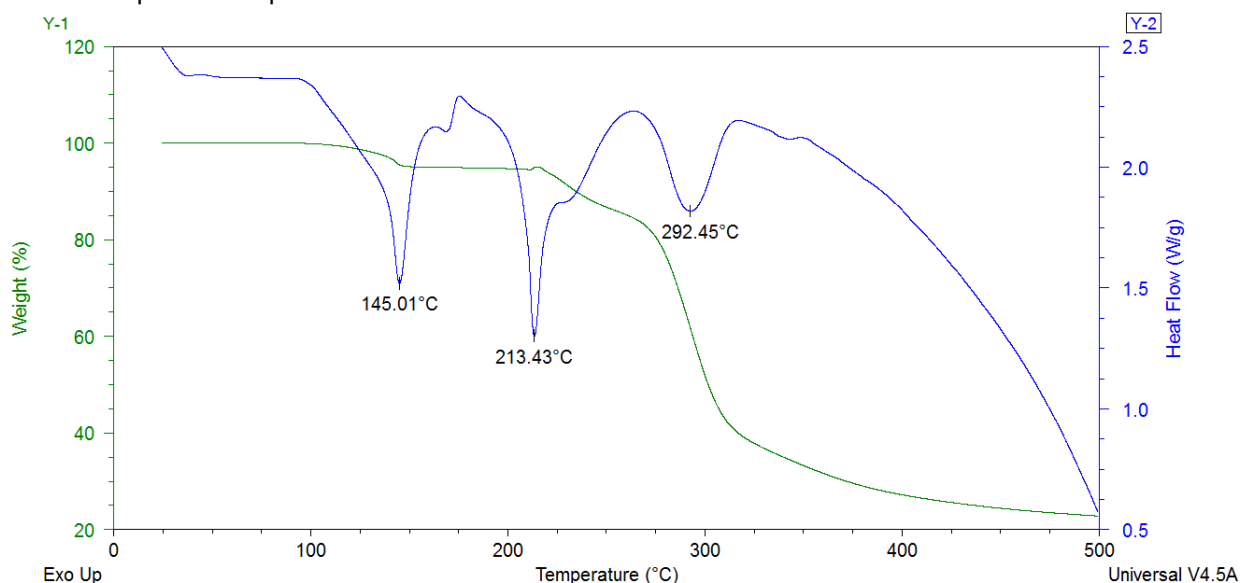


Figura 4. Termograma de TGA-DSC simultáneo de la α -lactosa monohidratada.

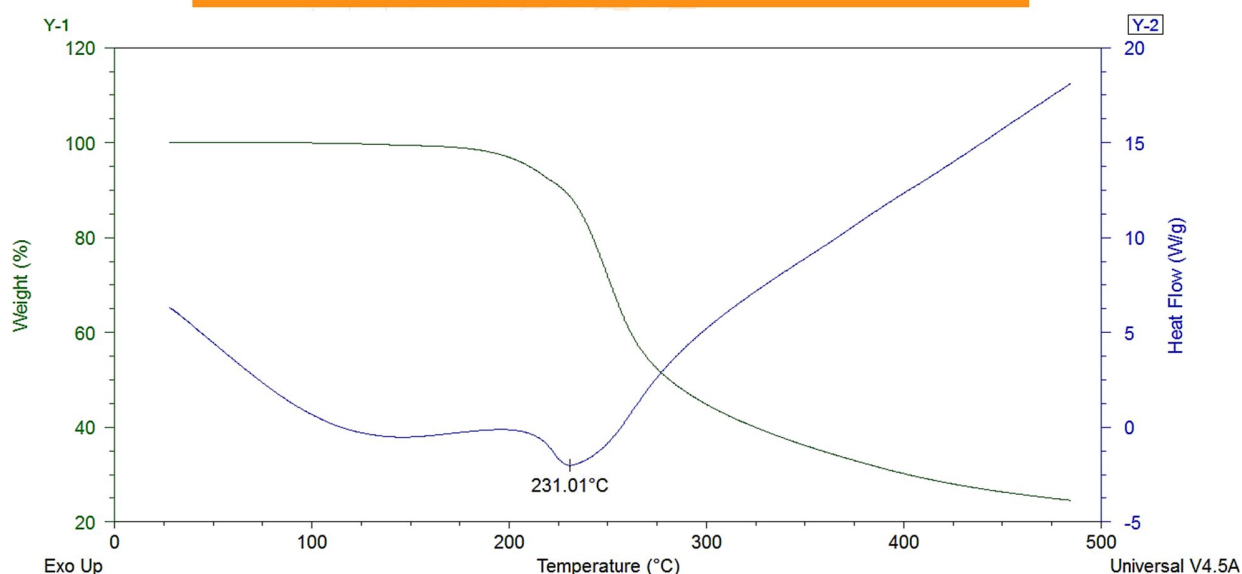


Figura 5. Termograma de TGA-DSC simultáneo de la β -lactosa anhidra.

Difractogramas de Rayos X de Polvos (PXRD) de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Los difractogramas obtenidos para la α -lactosa monohidratada marca Sigma y la β -lactosa obtenida en el laboratorio se muestran en las Figuras 6 y 7, y en ellas se pueden observar claramente los picos bien definidos, propios del estado cristalino. Ambos difractogramas concuerdan con los obtenidos previamente por otros autores [6,25,27]. El difractograma de la forma α monohidratada (Figura 6), presenta picos de difracción bien definidos, propios del estado cristalino, en 12.39-12.53°, 16.2-16.38°, 19.12° y 19.59°. Para el caso de la β anhidra (Figura 7), estos picos se exhiben en 10.5°, 18.8-20° y 20.5-21.5°.

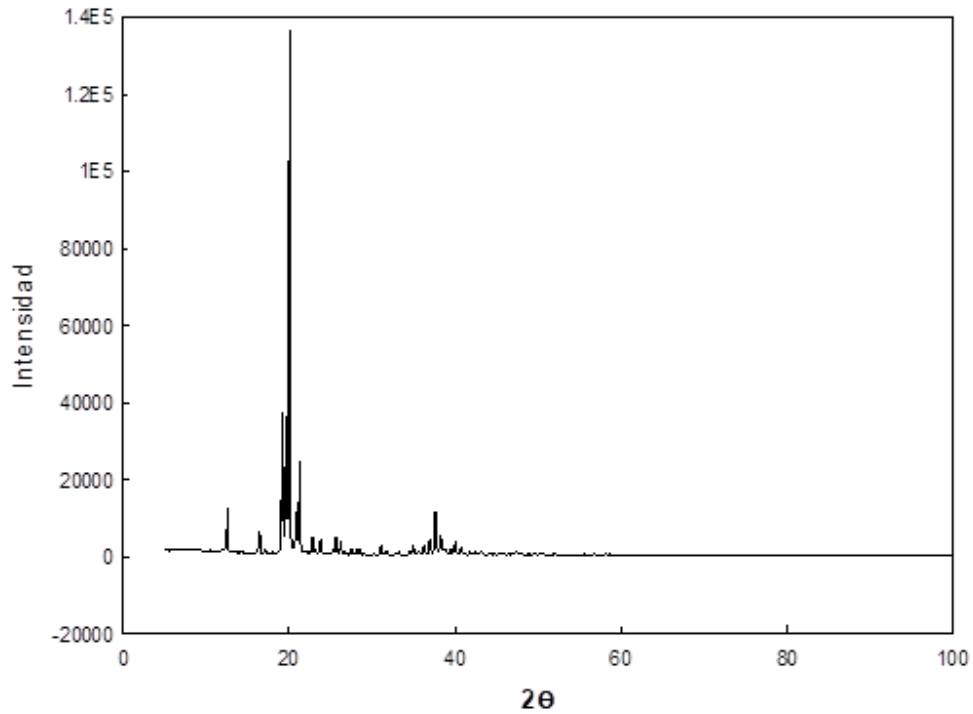


Figura 6. Difractograma de PXRD de la α -lactosa monohidratada.

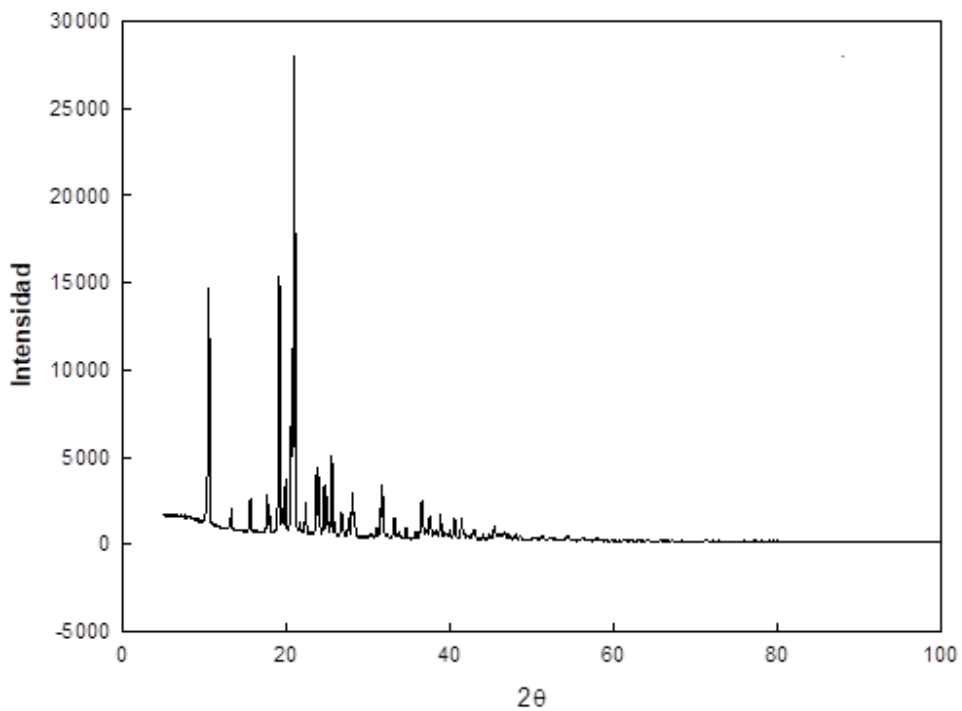


Figura 7. Difractograma de PXRD de la β -lactosa anhidra.

Micrografías de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) de la α -lactosa monohidratada y la β -lactosa anhidra.

Para finalizar, se obtuvieron micrografías de SEM a distintos aumentos (1000x, 5000x y 10000x) de la α -lactosa monohidratada marca Sigma y la β -lactosa anhidra obtenida en el laboratorio. Lo anterior, con el fin de conocer la forma y el tamaño de las partículas que conformaban las muestras, así como la textura de las mismas.

En la Figura 8 se presentan las micrografías correspondientes a la α -lactosa y, específicamente en la de 1000x, se puede observar que una gran parte de las partículas exhiben la forma de hacha de guerra característica de los cristales de este polimorfo [4]. Aunado a lo anterior, el tamaño de partícula promedio oscila entre los 20 y los 25 μm . Con respecto a la textura, las partículas muestran una superficie rugosa y un tanto irregular, lo cual se puede confirmar especialmente en las micrografías de 5000x y 10000x.

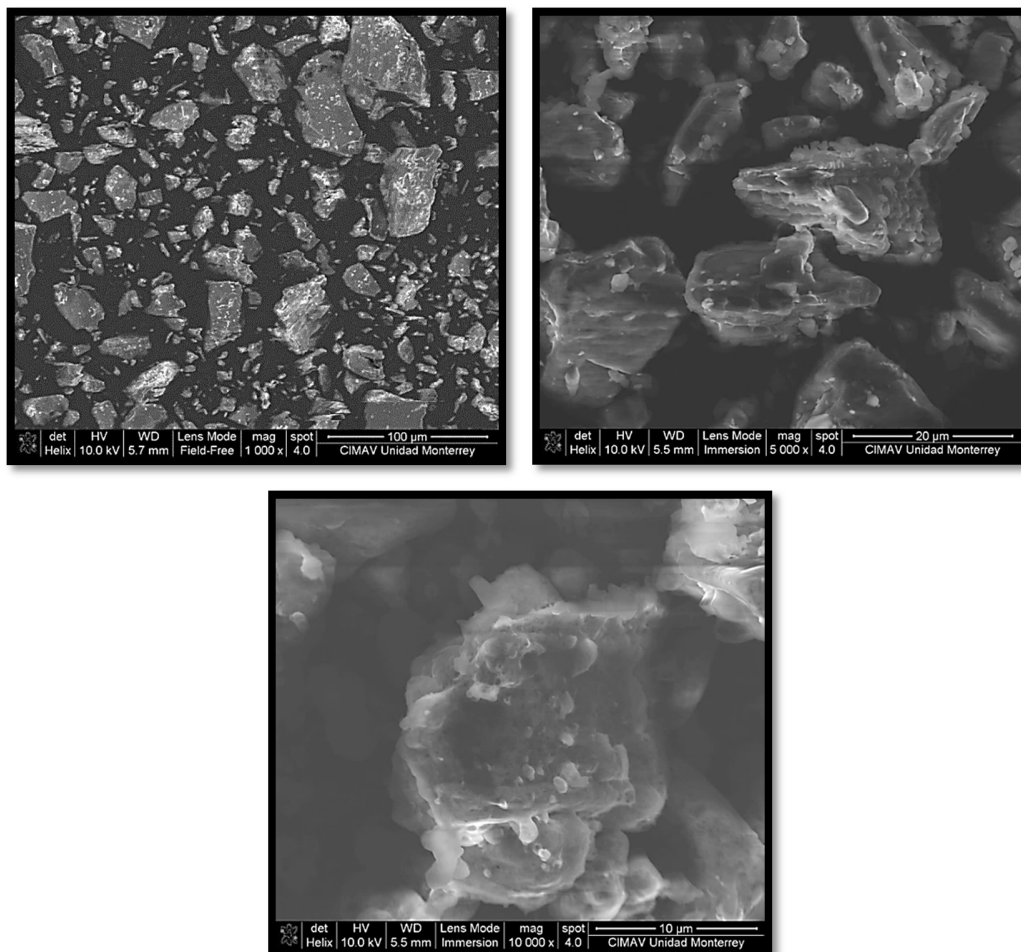


Figura 8. Micrografías de SEM de la α -lactosa monohidratada a 1000x (imagen superior izquierda), 5000x (imagen superior derecha) y 10000x (imagen inferior).

En la Figura 9 se muestran las micrografías de la β -lactosa a los mismos aumentos utilizados en la α -. A diferencia de las partículas de α -lactosa monohidratada, en la micrografía de 1000x, puede observarse que las partículas del polimorfo β - se encuentran unidas en pequeños conglomerados con tamaños que varían entre los 25 y los 75 μm . En la micrografía de 5000x se comprueba esto, ya que se muestra claramente como estos conglomerados están compuestos de partículas de un tamaño que oscila entre los 6 y los 10 μm . Respecto a la forma de las partículas, éstas presentan una geometría irregular. Por último, en la micrografía de 10000x se observa que las partículas exhiben una superficie con una rugosidad casi nula, en comparación con la del polimorfo α -.

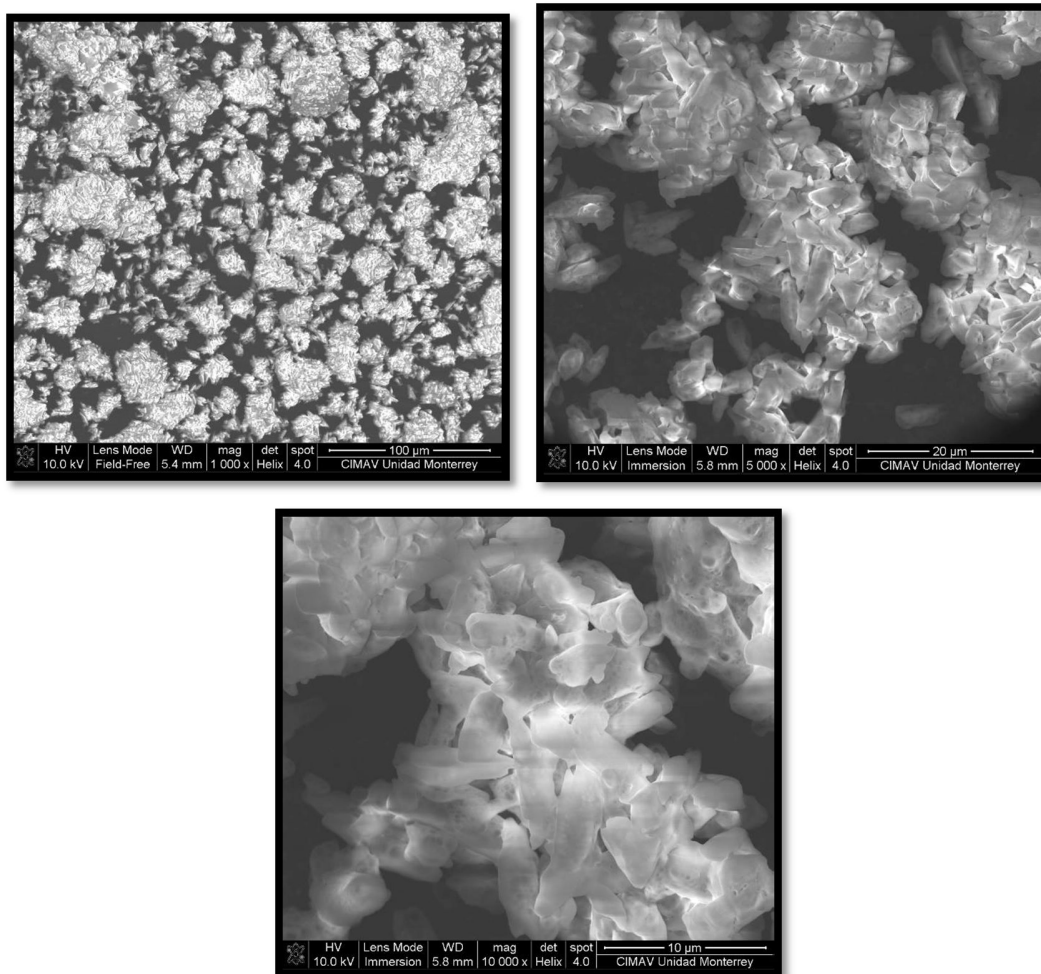


Figura 9. Micrografías de SEM de la β -lactosa anhidra a 1000x (imagen superior izquierda), 5000x (imagen superior derecha) y 10000x (imagen inferior).

CONCLUSIONES

En lo que respecta a la **α -lactosa monohidratada**, es sabido que la presencia de moléculas de agua en su estructura cristalina tiende a aumentar la cohesividad entre las partículas que la conforman y, por lo tanto, a tener una fluidez casi nula. Asimismo, con ayuda de las micrografías de SEM se pudo observar que las partículas de este polimorfo mostraban una superficie rugosa, característica que impide que fluyan con facilidad. Por lo anterior, el uso de este polimorfo no es adecuado en dispositivos de

inhalación de polvos (DPIs), en los que se busca una alta fluidez de las partículas acarreadoras. Por otro lado, con el análisis de SEM también se pudo determinar que el tamaño de las partículas de α -lactosa monohidratada no es adecuado para su uso en estos dispositivos, ya que para ellos se requieren partículas con un tamaño entre 1-10 μm , y las de las muestras analizadas lo rebasan a más del doble. Aunado a lo anterior, la cohesividad antes mencionada entre las partículas de este polimorfo, lo hace tener una baja compresibilidad, no siendo apta para su utilización en la fabricación de tabletas por compactación directa; por tales razones, su uso se ve limitado a la fabricación de tabletas por granulación húmeda.

Para el caso de la **β -lactosa anhidra**, la ausencia de agua en su estructura cristalina disminuye significativamente las fuerzas de cohesión entre las partículas que la conforman, aumentando su fluidez y confiriéndole una alta compresibilidad para ser usada en la fabricación de tabletas por compactación directa. Por otro lado, el análisis por SEM permitió observar la superficie casi lisa de las partículas de este polimorfo, propiedad que facilita la fluidez; asimismo, se determinó que el tamaño de las mismas oscilaba entre los 6-10 μm . Por lo tanto, ambas características de rugosidad y tamaño, vuelven a la β -lactosa anhidra apropiada para su uso en DPIs, en los que, como ya se dijo anteriormente, las partículas que lo conforman deben tener una alta fluidez y un tamaño entre los 1 a los 10 μm , para lograr que la deposición pulmonar en el paciente sea lo más eficiente posible, ya que entre mayor deposición existe una mayor biodisponibilidad del medicamento en la persona que lo inhala. No obstante, es importante mencionar que la unión de las partículas de β -lactosa anhidra en conglomerados de 20 a 25 μm puede afectar el uso de ésta en DPIs. En la revisión bibliográfica se establece que la forma y rugosidad de las partículas de un polimorfo, así como su unión en pequeños conglomerados, está ampliamente asociado al método y a las condiciones de obtención del mismo. Por esta razón, se recomienda probar otros métodos o condiciones para obtener β -lactosa anhidra en partículas individuales, tal como en el caso de la α -lactosa monohidratada.

REFERENCIAS

- [1] S. Badui Dergal, "Química de los alimentos," 4ª edición, Alhambra Mexicana: México, 1986, pp. 373-374.
- [2] H. Newell, G. Buckton, D. Butler, F. Thielmann, and W.R. Daryl, "The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous, and recently milled lactose," *Pharmaceutical Research*, vol. 18, no. 5, pp. 662-666, 2001.
- [3] P. Walstra and R. Jenness, "Dairy Chemistry and Physics," John Wiley and Sons, New York, pp. 27-41, 1984.
- [4] M. Carpin, H. Bertelsen, J.K. Bech, R. Jeantet, J. Risbo, and P. Schuck, "Trends in Food Science & Technology Caking of lactose : A critical review," *Trends in Food Science & Technology*, vol. 53, pp. 1-12, 2016.
- [5] S. Ziffels and H. Steckel, "Influence of amorphous content on compactation behavior of anhydrous α -lactose," *International journal of pharmaceuticals*, vol. 387, pp. 71-78, 2010.
- [6] J.H. Kirk, S.E. Dann, and C.G. Blatchford, "Lactose: A definitive guide to polymorph determination," *International journal of pharmaceuticals*, vol. 334, pp. 103-114, 2007.
- [7] Y. Nakai, E. Fukuoka, S. Nakajima, and J. Hasegawa, "Crystallinity and physical characteristics of microcrystalline cellulose," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 25, pp. 96-101, 1977.
- [8] C. Sund and D.J.W. Grant, "Influence of crystal structure on the tableting properties of Sulfamerazine polymorphs," *Pharmaceutical Research*, vol. 18, pp. 274-280, 2001.

- [9] B.C. Hancock and G. Zografi, "Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, pp. 1–12, 1997.
- [10] G.K. Bolhius, and C.F. Lerk, "Evaluation of excipients for direct compression," *Pharmaceutisch Weekblad*, vol. 108, pp. 469–481, 1973.
- [11] C.F. Lerk, G.K. Bolhius, and A.H. de Boer, "Comparative evaluation of excipients for direct compression," *Pharmaceutisch Weekblad*, vol. 109, pp. 945–955, 1974.
- [12] M.T. Morales, "Formas farmacéuticas sólidas: Tabletas," [online] *Grupo Gylsa, S.A. de C.V.*, pp. 1-27, 2017. Disponible en: <http://es.calameo.com/read/003652856d2b7034e3786>
- [13] M.P. Timsina, G.P. Martin, C. Marriott, D. Ganderton, and M. Yianneskis, "Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 101, no. 1-2. pp. 1-13, 1994.
- [14] M.J. Telko and A.J. Hickey, "Dry powder inhaler formulation," *Respiratory Care*, vol. 50, no. 9. pp. 1209-1227, 2005.
- [15] H. Steckel and H.G. Brandes, "A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 278, no. 1. pp. 187-195, 2004.
- [16] N. Rasenack and B.W. Müller, "Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques," *Pharmaceutical Development and technology*, vol. 9, no. 1. pp. 1-13, 2004.
- [17] M. Louey, M. Van Oort, and A. Hickey, "Aerosol dispersion of respirable particles in narrow size distributions using drug-alone and lactose-blend formulations," *Pharmaceutical Research*, vol. 21. pp. 1207-1213, 2004.
- [18] M.D. Louey and P.J. Stewart, "Particle interactions involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures," *Pharmaceutical Research*, vol. 19. pp. 1524-1531, 2002.
- [19] F. Podczeh, "The influence of particle size distribution and surface roughness of carrier particles on the *in vitro* properties of dry powder inhalations," *Aerosol Science and Technology*, vol. 31. pp. 301-321, 1999.
- [20] X.M. Zeng, G.P. Martin, C. Marriot, and J. Pritchard, "The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 200. pp. 93-106, 2000.
- [21] A. Olano and J.J. Rios, "Treatment of lactose with alkaline methanolic solution: Production of beta-lactose from alpha-lactose hydrate," *Journal of Dairy Science*, vol. 61. pp. 300-302, 1978.
- [22] Y. Listiohadi, J.A. Hourigan, R.W. Sleigh, and R.J. Steele, "Thermal analysis of amorphous lactose and α -lactose monohydrate," *Dairy Science and Technology*, vol. 89. pp. 43-67, 2009.
- [23] R.M. Silverstein, F.X. Webster, and D.J. Kiemle, "Spectrometric Identification of Organic Compounds," 7th Edition, Ed. John Wiley & Sons, Inc: United States of America, 2005, pp. 24-25.
- [24] B.M. Murphy, S.W. Prescott, and I. Larson, "Measurement of lactose crystallinity using Raman spectroscopy," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 38, no. 1. pp. 186–190, 2005.
- [25] L.O. Figura and M. Epple, "Anhydrous alpha-lactose: a study with DSC and TXRD," *Journal of Thermal Analysis*, vol. 44. pp. 45–53, 1995.
- [26] K. Kho and K. Hadinoto, "Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: Effects of the lactose carrier particle shape and size," *Powder Technology*, vol. 233, pp. 303–311, 2013.
- [27] A. Gombás, I. Antal, P. Szabo-Révész, S. Marton, and I. Eros, "Quantitative determination of crystallinity of alpha-lactose monohydrate by Near Infrared Spectroscopy (NISR)," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 256. pp. 25-32, 2002.