



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
FUNCIÓN DE LA LACTOSA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

TERESA MEDINA PÉREZ



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: María del Socorro Alpízar Ramos**

VOCAL: **Profesor: Elvia Sosa Zavala**

SECRETARIO: **Profesor: Verónica Zamora Salazar**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Viridiana Gisela Llera Rojas**

2° SUPLENTE: **Profesor: Irene Aguilar Rosas**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PLANTA BAJA DEL EDIFICIO "A"

AV. UNIVERSIDAD 3000 COL. COPILCO-UNIVERSIDAD CP. 04510 DEL- COYOACÁN, DF.

TEL. 56223733

ÍNDICE

Objetivo.....	5
Capítulo I. Introducción.....	9
Capítulo II. Consideraciones generales.....	12
2.1. Formas Farmacéuticas sólidas.....	15
2.2. Métodos de Fabricación de Tabletas.....	16
2.2.1. Granulación vía húmeda.....	18
2.2.2. Granulación vía seca.....	18
2.2.3. Compresión directa.....	19
2.3. Caracterización reológica de un granulado o polvo.....	21
2.4. Excipientes.....	22
Capítulo III. Lactosa.....	25
3.1. Descripción.....	26
3.2. Sinónimos.....	26
3.3. Fórmula molecular.....	26
3.4. Peso molecular.....	26
3.5. Características físicas.....	26
3.6. Características bioquímicas y químicas.....	27
3.7. Propiedades reológicas.....	35
3.8. Intolerancia a la lactosa.....	36
3.9. Diabetes.....	37
Capítulo IV. Producción y utilización de la lactosa.....	38
4.1. Lactosa de grado farmacéutico.....	40
4.2. Tipos de lactosa.....	40
4.2.1. Lactosa Monohidrato.....	41
4.2.1.1. Lactosa baja en endotoxinas.....	43
4.2.2. Lactosa molida.....	43
4.2.3. Lactosa granulada.....	44
4.2.4. Lactosa aglomerada.....	46
4.2.5. Lactosa tamizada.....	46

4.2.6. Lactosa amorfa	48
4.2.7. Lactosa micronizada	48
4.2.8. Lactosa anhidra	49
4.2.9. Lactosa spray dried	51
4.2.9.1. spray dried monohidrato	53
4.2.10. β -lactosa	54
4.2.11. Lactosa inhalación	55
4.3. Co-procesados de lactosa	59
4.3.1. Ludipress.....	61
4.3.1.1. Ludipress LCE.....	63
4.3.2. Starlac.....	63
4.3.3. Cellactose	66
4.3.4. Microcelac.....	67
4.3.5. Retalac.....	68
Capítulo V. Conclusiones.....	70
Capítulo VI. Bibliografía.....	72

OBJETIVO:

Proporcionar información acerca de la aplicación y evolución del uso de la lactosa en la Industria Farmacéutica, especialmente utilizada en la mayoría de las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Antes del siglo XVII, se consideraba que la leche tenía sólo tres componentes: la nata, la grasa y el suero. Sin embargo, durante el siglo XVIII, la lactosa se convirtió en un producto comercial. La base de los conocimientos, especialmente en relación a su estructura molecular y química, se desarrolló a principios del siglo XX. A partir de ellos, se ha logrado conocer las características y la utilidad de este azúcar.

La lactosa es el principal carbohidrato en la leche de la mayoría de las especies mamíferas. De los componentes de la leche es el más abundante (40 % de los sólidos de la leche de vaca) y el de estructura química más simple. Su concentración varía de 2 % a ~10 % w/w, y la leche es la única fuente importante conocida de lactosa. La investigación en la lactosa comenzó con el trabajo de Carl Scheele alrededor de 1780; sus características fisicoquímicas importantes fueron descritas exhaustivamente.

El CODEX (Código de los Alimentos) (Codexalimentarius, 2014), define a la lactosa como un constituyente natural de la leche normalmente obtenida partir del suero de la leche con un contenido de lactosa de no menos de 99.0 % w/w en base seca, la cual, puede ser anhidra o contener una molécula de agua de cristalización o ser una mezcla de ambas.

La lactosa, 4-O-(β -D-galactopiranosil-D-glucopiranososa), es un disacárido reductor de fórmula condensada $C_{12}H_{22}O_{11}$, con un peso molecular de 342 g/mol. Está compuesta de una molécula de β -galactosa y una molécula de glucosa α o β , unidos por un enlace glucosídico β 1 \rightarrow 4. La lactosa es menos dulce y soluble que la sacarosa y no siempre puede ser absorbida por el sistema digestivo humano.

Al hidrolizarse, la lactosa libera glucosa y galactosa, cuyo poder edulcorante corresponde aproximadamente al 80 % de la sacarosa. Este hidrolizado es también, unas 3 ó 4 veces más soluble que la lactosa y además, los monosacáridos son absorbidos fácilmente en forma directa por la mucosa digestiva (Zadow, 1984)(Zadow, 1992).

La lactosa presenta un efecto anomérico, en consecuencia, existen dos formas isoméricas de lactosa. Esto, junto con las condiciones de cristalización, dan como resultado la presencia de polimorfos α -lactosa (anhidra y monohidratada) y β -lactosa (anhidra); ambas pueden presentarse como cristalinas o amorfas.

La forma de cristales más predominantes son prismas, pirámides o “hachas”, las cuales depende de las condiciones de cristalización. Los cristales son más duros y menos solubles.

La producción a niveles industriales de lactosa, emplea como materia prima a los sub-productos generados en la producción de quesos (Tobyn, McCarthy, Staniforth, & Stephen, 1998).

La lactosa es la mayor fuente de energía de la leche, incluyendo la de los humanos. El nivel de lactosa en la leche humana es cerca del 7 % comparada con el 4.7 % en la leche de vaca. Su principal aplicación es en la producción de preparados para lactantes. Esto fue conocido por Henri Nestlé quien hizo la leche en polvo enriquecida con leche de vaca y lactosa para producir la primer fórmula infante en 1867 (Anónimo, 2007 a). Éste ha sido uno de los mayores usos de la lactosa desde entonces. Debido a su dulzor relativamente bajo y a su baja solubilidad, las aplicaciones de la lactosa son más limitadas que las de la sucrosa o la glucosa. La lactosa empleada puede ser un producto cristalino o suero de leche desmineralizado (por razones fisiológicas, es necesario reducir la concentración de sales inorgánicas en el suero de leche bovino).

En el periodo del 2004 al 2007, hubo un incremento dramático en el precio de lactosa que va de los \$440 US a los \$2,000 US por tonelada y disminuyó posteriormente a \$110 US por tonelada (Lactose & its derivatives, 2007). Esta variación de precios fue, probablemente, al ver una oscilación en el uso de la lactosa, ya que pasó de ser una fuente de energía de bajo costo a ser una fuente relativamente costosa.

La lactosa tiene múltiples usos en la industria farmacéutica y alimentaria. Affert-sholt-Allen (2007) dan un desglose de los usos de la lactosa en Europa y en EUA (**Figura 1 y 2**).

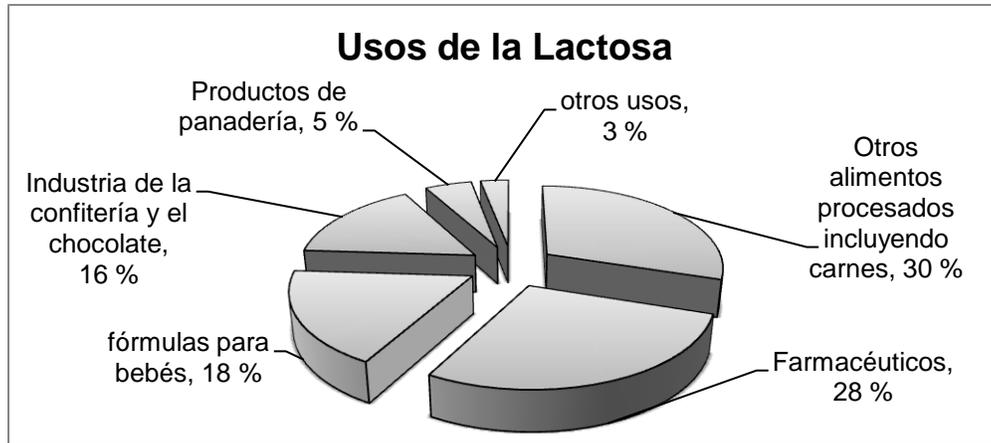


Figura 1. Usos de 325,000 toneladas de lactosa en USA en 2005 (de Affertsholt-Allen, 2008).

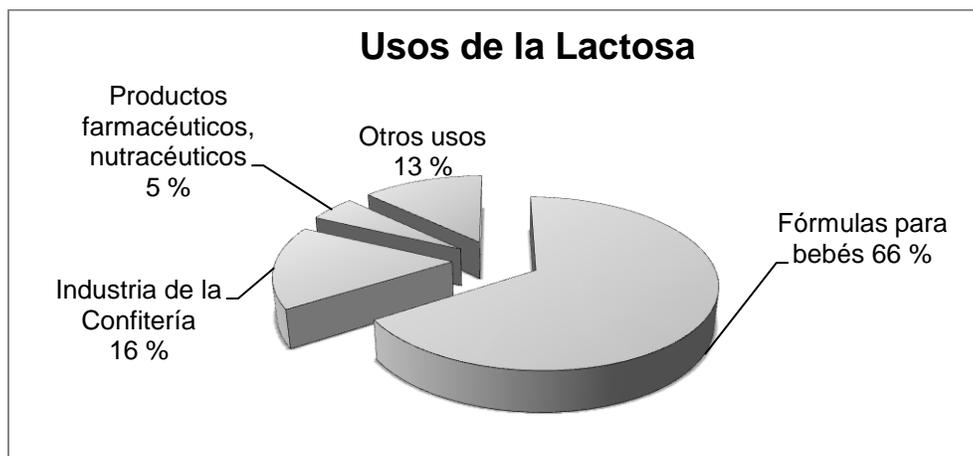


Figura 2. Uso de 130, 000 toneladas de lactosa en US en 2005 (Affertsholt-Allen, 2007).

Actualmente, se estima que la producción global de lactosa grado farmacéutico es de unas 135 mil toneladas anuales y se sabe que la producción total de lactosa grado alimenticio es mucho mayor (DFE Pharma, 2014).

En la industria alimentaria, sus usos se basan en su relativa dulzura y como fuente de energía. Es menos dulce que la sucrosa, se requieren 3.3 veces más de lactosa para tener la misma dulzura que la sucrosa.

Esto significa que se puede emplear más lactosa sin hacer al producto demasiado dulce. La lactosa mantiene la textura del azúcar cristalizada sin causar que los alimentos sean demasiado dulces.

Entre sus aplicaciones está su uso como agente aglomerante, para acentuar o mejorar el sabor de algunos alimentos, mejorar la funcionalidad de las mantequillas; y como diluyente para pigmentos, saborizantes o enzimas.

La lactosa también es usada en la industria de la confitería para producir sabores de caramelo a través de la reacción de Maillard con proteínas de la leche que a menudo son adicionadas junto con lactosa en forma de leche condensada azucarada (Weisberg, 1954; Anónimo, 2007b). La lactosa también puede absorber saborizantes y colorantes, lo cual, tiene aplicaciones en la confitería donde esta propiedad es explotada.

En la industria farmacéutica se usa ampliamente para la fabricación de una amplia variedad de formas farmacéuticas sólidas: comprimidos, cápsulas, microesferas, polvos y aerosoles. Se emplea ampliamente como un material de relleno y diluyente en tabletas, cápsulas y en inhalación de polvo seco; y en un grado más limitado, en productos liofilizados y fórmulas infantiles. El tipo de producto farmacéutico y el procedimiento utilizado para prepararlo, determina principalmente la selección del tipo apropiado de lactosa. La forma y uniformidad de los cristales, así como la lisura de su superficie son importantes para sus aplicaciones. La fuente y el grado de lactosa pueden tener un efecto sustancial en la liberación del fármaco.

Varios grados de lactosa, comercialmente disponibles, tienen diferentes propiedades físicas tales como la distribución del tamaño de partícula y las características de flujo. Esto permite la selección de los materiales más adecuados para una aplicación en particular, por ejemplo, el intervalo de tamaño de partícula seleccionado para cápsulas, a menudo depende del tipo de máquina encapsuladora empleada.

Las lactosas con un tamaño de partícula muy fino, se emplean para procesos de granulación via húmeda, lo cual permite las mezclas con otros excipientes y tener una mejor aglutinación. Mezclas hechas con lactosa monohidratada permiten obtener sistemas con mayor porosidad, lo cual facilita la entrada del medio de disolución a las partículas que componen la tableta, y con ello se logra con mayor rapidez la humectación del fármaco para así disolverlo.

Los grados de compresión directa de lactosa monohidrato se encuentran como granulado/aglomerado de α -lactosa monohidrato, que contiene pequeñas cantidades de lactosa anhidra y se emplean generalmente para tener menores cantidades de fármaco lo cual, permite que estos comprimidos no requieran de una granulación.

Otras lactosas para compresión directa son la secada por pulverización (spray-dried) y la lactosa anhidra.

Otras aplicaciones incluyen el uso de lactosa en productos liofilizados, donde la lactosa se agrega a soluciones liofilizadas para aumentar el tamaño y permitir la cohesión. La lactosa se utiliza en combinación con sacarosa (aproximadamente 1:3) para preparar soluciones de revestimiento de azúcar. También puede ser empleada en inyecciones intravenosas.

Aunque hay poca nueva información respecto a la química y propiedades de la lactosa *per se*, ciertos aspectos, especialmente su modificación química son estudiados continuamente. El estudio detallado de las propiedades físicas y químicas de los excipientes junto con su seguridad, deben ser conocidas por aquellos que llevan a cabo la fabricación y el desarrollo de las formas de dosificación.

El objetivo de esta revisión, es poner de manifiesto algunas propiedades químicas y fisicoquímicas de la lactosa y sus variedades, teniendo presente su uso como excipiente en la Industria Farmacéutica.

CAPÍTULO II

CONSIDERACIONES

GENERALES

Una forma farmacéutica es la disposición externa que se le da al principio activo para facilitar su administración y asimilación por el organismo. Esto se consigue mediante la adición a la parte activa de otras sustancias, dentro de las cuales se distinguen:

- **Excipiente o base:** es la sustancia añadida a las formas farmacéuticas sólidas para darles masa y forma. El IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) define “excipiente” como: sustancias, aparte de los principio activos, adecuadamente evaluadas en su seguridad e incluidas en un sistema de administración de fármacos, ya sea para ayudar en su procesado, elaboración, protección, soporte, mejora de la estabilidad, biodisponibilidad, aceptación por parte del paciente, ayudar en la identificación del producto, o realizar cualquier otra cualidad de la seguridad y de la eficacia del conjunto durante el almacenamiento o uso de las formas farmacéuticas (Gohel MC, 2005).
- **Vehículo:** es la sustancia añadida a las formas farmacéuticas líquidas que se emplean para disolver y transportar el principio activo para facilitar la administración.

De la forma farmacéutica, va a depender, en gran parte la diferente absorción del fármaco, la rapidez y el lugar donde se produzca la absorción del medicamento. Debe adecuarse al modo de administración y asegurar el manejo del principio activo (Alejandro, 2004).

Las formas farmacéuticas existen en estado sólido, líquido y gaseoso.

➤ **Formas sólidas:**

*Uso interno: comprimidos, cápsulas (cubiertas de gelatina) y grageas (capa de sacarosa). En estos dos últimos casos, la cubierta modifica el sabor y protege el medicamento. Otras formas son los sobres y supositorios (vaginales, rectales, uretrales).

*Uso externo: pomadas (excipiente muy graso), cremas (excipiente graso), polvos y parches cutáneos.

➤ **Formas Líquidas:**

*Uso interno: jarabes (excipiente azucarado), inyectables (soluciones estériles) y ampollas.

*Uso externo: colirios (vía conjuntival y tópica).

➤ **Formas gaseosas:** son las pulverizaciones, vaporizaciones e inhalaciones (vía pulmonar).

Es bien sabido que ninguna de las formas de dosificación, ya sea para uso externo o interno puede ser fabricada sin excipientes. La biodisponibilidad y la estabilidad de la forma de dosificación son totalmente dependientes del tipo de excipiente empleado, de su concentración en el producto y de la interacción con el principio activo.

Con el objeto de obtener un producto estable, uniforme y eficaz, es esencial conocer las propiedades del principio activo solo y en combinación con los otros componentes; basándose en los requerimientos de la forma de dosificación y del proceso aplicado. Generalmente, los excipientes son producidos mediante un proceso por lote. Por lo tanto, existe la posibilidad de variación de lote a lote del mismo fabricante. Los excipientes obtenidos de diferentes fuentes (orígenes) pueden no tener propiedades idénticas con respecto a su uso en una formulación específica. Sin embargo, se puede evaluar la equivalencia en función del desempeño final o determinar ciertas características de su uso. Estas pruebas se encuentran relacionadas con la funcionalidad que el excipiente imparte a una formulación específica.

Los excipientes utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas son:

- Diluyentes. Sirven para ajustar el peso de las tabletas. Debido a que la dosis única del componente activo es pequeña, se debe conseguir una masa adecuada para comprimir. Preferentemente deben ser hidrófilos. Los más utilizados son: Almidón, Lactosa, Celulosa microcristalina, Sacarosa, Fosfato dibásico y tribásico de calcio.
- Aglutinantes. Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo para formar gránulos cohesivos con un mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 % a 5 % o en solución en un intervalo de 10 % a 20 %. Los más utilizados son: Polivinilpirrolidona, Metilcelulosa, Carboximetilcelulosa, etc (Norma, 2006).
- Lubricantes. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas entre las partículas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación de la tableta.

Se clasifican en tres grupos:

*Deslizantes: Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz. Los más utilizados son: Dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio.

*Lubricantes: Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. Los más utilizados son: Estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicoles y acetato de sodio.

*Antiadherentes: Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones. Los más utilizados son: Talco, celulosa microcristalina y estearato de sodio.

- Desintegrantes. Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta después de su administración, mediante el aumento de la porosidad, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta. Se adicionan en un margen del 1 % al 15 %. Los más utilizados son: Almidones, arcillas, celulosas, gomas y polímeros.

- Colorantes. Se usan para eliminar colores desagradables, para su identificación y/o mejorar la presentación final de la forma farmacéutica, son incorporados en un nivel aproximado al 0.05 %.

- Saborizantes. Se utilizan para proporcionar un sabor dulce, o enmascarar un sabor desagradable. Los más utilizados son: Sacarina y Aspartame (Norma, 2006).

2.1 Formas Farmacéuticas sólidas

Las formas farmacéuticas sólidas siguen siendo a nivel mundial las más empleadas, siendo las tabletas, las más empleadas. Se calcula que el 80 % de los medicamentos comercializados para el humano constan de formas farmacéuticas sólidas (Mira, Luigi, & Carol, 2000). El uso de comprimidos ha ido en aumento ya que es una forma farmacéutica popular debido a que ofrecen ventajas al fabricante y al consumidor (paciente).

Las tabletas se definen como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, fabricadas por compresión de polvos y que contienen uno o más principios activos y una serie de excipientes (Gennaro., 2003).

Entre las ventajas que ofrece esta forma farmacéutica están las siguientes: menos etapas en el proceso, fácil dosificación, dosificación exacta, fácil manejo, incremento de la producción y reducción del costo final del producto.

Además, la compresión directa es considerada como un proceso apropiado para sustancias higroscópicas y termo-sensibles.

Con respecto al proceso de manufactura, una buena fluidez de la mezcla, es decir, los excipientes y el fármaco secos, es crítico para la compresión de las tabletas en términos de disolución, friabilidad y uniformidad de contenido.

El tableteado históricamente tiene una gran cantidad de publicaciones. En la actualidad, el interés por las formas farmacéuticas sólidas, en especial las tabletas, ha empleado una parte importante de sus esfuerzos en comprender mejor las propiedades de los excipientes utilizados para su manufactura y las características manifestadas antes, durante y después de las operaciones unitarias a las que son sometidos.

2.2. Métodos de Fabricación de Tabletetas.

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de tabletas, hace que éstas puedan clasificarse según el método de obtención. En la **Figura 3**, se observa que la fabricación de tabletas se puede llevar a cabo de dos formas, directa y por granulación, la cual, a su vez se divide en dos tipos, húmeda y seca, dependiendo de la naturaleza física, química y reológica del o de los principios activos. Las operaciones unitarias de estos tres métodos se muestran en la **Tabla 1**.

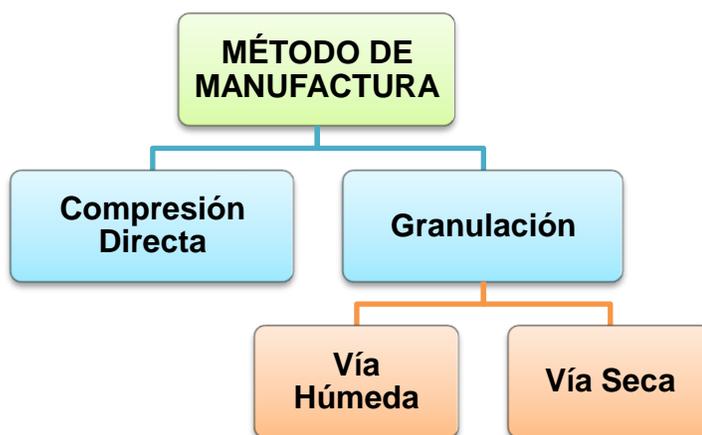


Figura 3. Métodos Generales de Fabricación de Tabletetas.

Tabla 1. Etapas en los diferentes métodos de fabricación de tabletas.

Etapa	Granulación húmeda	Granulación Seca	Compresión Directa
1	Pesado de materias primas	Pesado de materias primas	Pesado de materias primas
2	Tamizado del principio activo y excipientes	Tamizado del principio activo y excipientes	Tamizado del principio activo y excipientes
3	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes
4	Humectación: Preparación de la solución aglutinante. Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos.	Precompresión	Compresión
5	Granulación	Molienda	
6	Tamizado	Tamizado de los gránulos	
7	Secado de los gránulos	Mezclado de los gránulos, lubricante y desintegrante.	
8	Tamizado de los gránulos secos, lubricante y desintegrante.	Compresión	
9	Mezclado de los gránulos, lubricante y desintegrante.		
10	Compresión		

2.2.1. Granulación vía húmeda

Es el método tradicional para la fabricación de tabletas, en el cual se adiciona una solución aglutinante a la mezcla de principio activo y excipientes, para convertirlo en una masa que se hará pasar por un tamiz, posteriormente se secará hasta obtener una humedad máxima del 5% y nuevamente será tamizado para obtener gránulos con las características que se requieren para el proceso de compresión.

Las ventajas que ofrece este método de fabricación son las siguientes:

- *Se puede fabricar tabletas a partir de materiales polvorientos.
- *Se mejoran las propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad al incrementar el tamaño de partícula mediante la aglutinación.
- *Se reduce la segregación

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes:

- *No es recomendable para principios activos o excipientes sensibles al calor o la humedad.
- *Proceso más complejo y costoso.
- *Muchas etapas de producción.
- *Más equipo, mayor tiempo de proceso y gasto de energía.
- *Se puede formar masa dura, la cual, puede impedir la liberación del principio activo.
- *Puede incrementar el tiempo de desintegración y/o disolución.
- *Mayor posibilidad de contaminación cruzada.
- *Fórmula más compleja.

2.2.2. Granulación vía seca.

Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes. El proceso se caracteriza por la generación de aglomerados por medio de la compactación (precompresión), que serán molidos y tamizados obteniendo un gránulo de mejor uniformidad que el inicial, facilitando el proceso de compresión.

Este método de fabricación ofrece las siguientes ventajas:

- *Es útil para principios activos sensibles al calor y humedad.
- *Se utiliza menor cantidad de equipo con respecto a la granulación húmeda.
- *Se obtiene una formulación más sencilla con respecto a la granulación húmeda.

Entre algunas de las desventajas que tiene este proceso, se encuentran las siguientes:

- *Se requiere de un equipo especial para la compactación.
- *Se pueden presentar problemas de laminación y/o friabilidad.

2.2.3. Compresión directa.

Es el proceso por el cual se obtienen las tabletas al comprimir directamente el material en polvo, sin haber pasado por algún tratamiento previo. Es el método de fabricación más rápido y sencillo. Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora y presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, es decir, suficiente capacidad para sufrir deformación, altamente compactables, para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar otras partículas similares, el tamaño de partícula debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos y deben tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

La compresión directa ofrece ventajas como:

- *El tiempo, trabajo y costos son menores, ya que el proceso requiere pocas operaciones unitarias comparado con un proceso de granulación húmeda. Es la más adecuada para principios activos sensibles a la humedad y al calor e incrementa la estabilidad de los fármacos. Cambios en los perfiles de disolución son menos probables que ocurran en tabletas hechas en compresión directa durante su almacenamiento, que en aquellas hechas a partir de granulación. Esto es extremadamente importante debido a que los compendios oficiales requieren que la forma de dosificación sólida cumpla con las especificaciones de disolución.

*La disolución y la desintegración son las etapas limitantes para la absorción, en el caso de tabletas que contienen principios activos poco solubles preparados por granulación húmeda. Cuando se desintegran las partículas del principio activo de las tabletas fabricadas por compresión directa entran inmediatamente en contacto con el medio de disolución y exhiben comparativamente una disolución más rápida.

*La alta presión de compactación que participa en la producción de tabletas por doble compresión o compactación por rodillos puede evitarse mediante la adopción de la compresión directa. La posibilidad del desgaste de los punzones y de las matrices es menor.

*Los materiales están “en proceso” por un periodo más corto de tiempo, lo que resulta en una menor posibilidad de contaminación o de contaminación cruzada. Debido al menor número de operaciones unitarias, la validación y la documentación necesaria, se reducen.

*Debido a la falta de agua en el proceso de fabricación, la posibilidad de crecimiento microbiano es mínima en tabletas fabricadas por compresión directa.

*El número de excipientes empleado es menor, por lo que el tiempo de proceso se reduce y el riesgo de contaminación cruzada para otros procesos es menor.

*El riesgo por estabilidad debido a la sensibilidad al calor o humedad es menor.

No obstante, deben considerarse algunas limitaciones:

*La diferencia en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación de la mezcla, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan tamaño y densidad similares.

*Fármacos de dosis elevada, con baja compresibilidad, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25 %, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.

*Debido a que el proceso se realiza en seco, se genera una gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en el fármaco o excipiente durante las operaciones de tamizado y mezclado, las cuales, pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en la tableta final, aglomeración de las partículas y por ende un mezclado deficiente.

*Los excipientes de compresión directa son productos especiales producidos mediante secado por aspersión, secado en lecho fluido, secado sobre rodillos o co-cristalización, por lo tanto, son costosos.

*Los excipientes se comportan diferente, dependiendo de su origen, por lo tanto, existe la necesidad de un mayor control de calidad en la compra de las materias primas para asegurar uniformidad de lote.

*Los lubricantes tienen un efecto más adverso sobre el diluyente, principalmente sobre aquellos que no muestran fractura durante la compresión (por ejemplo: almidón y celulosa microcristalina).

*El contenido del fármaco se limita a aproximadamente un 30 % de la formulación.

*No se puede aplicar a materiales que tienen una baja densidad aparente, ya que después de la compresión, las tabletas pueden producir finos.

*No es tan viable para fármacos con pobre flujo.

2.3. Caracterización reológica de un granulado o polvo.

Los excipientes deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a algunas propiedades:

- Distribución de tamaño de partícula. Dicha determinación se realiza con el método de tamizado de mallas, consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico.
- Densidad aparente. Es la relación peso/volumen de un polvo antes de comenzar el proceso de compactación para determinar la densidad compactada.

- Densidad compactada. Involucra la relación peso/volumen, los espacios vacíos internos de un polvo y también los espacios vacíos entre las partículas.
- % de Compresibilidad. Se determina el tipo de flujo que presentará el granulado o polvo.
- Velocidad de Flujo. Es la capacidad de fluidez del granulado o polvo (excipientes o materia prima), la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas, etc.
- Ángulo de reposo. Se determina la fluidez del granulado. Factores que afectan al ángulo de reposo son el tamaño y la forma de las partículas, así como la fricción intraparticular.
- Ángulo de Hausner. Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente, nos proporciona información sobre la fricción partícula-partícula (**Tabla 2**).

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Densidad compactada}}{\text{Densidad aparente}}$$

Tabla 2. Índice de Hausner

Tipo de flujo	Índice de Hausner
Excelente	1.00-1.11
Bueno	1.12-1-18
Adecuado	1.19-1.25
Aceptable	1.26-1.34
Pobre	1.35-1.45
Malo	>1.60

2.4. Excipientes

El éxito en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas, depende por tanto, del uso de excipientes. Se considera que un excipiente ideal debe contar con las siguientes características:

- Buenas propiedades de flujo y lubricación.

- Tamaño de partícula. Esta propiedad determina la fluidez y la capacidad de compresión del excipiente, debe de ser consistente de lote a lote. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco.
- Forma de las partículas. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por secado en lecho fluido o por aspersión.
- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimórficas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes pueden dar lugar a comportamientos diferentes.
- Secado. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente secados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán tabletas sin uniformidad de peso.
- Ser “aglutinante” efectivo, si se quieren para formar tabletas compactas y duras con poca presión.
- Los diluentes aglutinantes no deberán acelerar la degradación química y/o física de los ingredientes activos o de otros excipientes.
- No deberán interferir con la biodisponibilidad biológica del principio activo.
- Deben ser compatibles con los otros excipientes presentes en la formulación.
- Que pueda ser reprocesado sin pérdida de propiedades de flujo y compresibilidad.
- Buenas propiedades de compactibilidad.
- Facilidad de mezclado con mínima segregación.
- Baja sensibilidad a lubricantes.
- Reproducibilidad de lote a lote.
- Estable a la humedad, calor y aire.
- Inerte químicamente.
- Promover la liberación del principio activo (PA).
- Compatible con los empaques.
- De fácil adquisición mundial Y bajo costo.

Además de estos requerimientos, se deben evaluar las propiedades de las tabletas obtenidas por compresión, las cuales deben resistir a los golpes, a la abrasión que sufren durante la misma manufactura, y al acondicionamiento, traslado y uso.

Hasta ahora, no ha sido posible que un solo excipiente posea todas las características señaladas. Sin embargo, es posible elegir un excipiente o mezcla de ellos que cumpla con la mayoría de estas características (Busignies, y otros, 2006). En el mercado de excipientes, existe gran variedad de productos y proveedores; en general, son materiales que se han sometido a un tratamiento previo y presentan modificaciones que mejoran sus propiedades de flujo y compactibilidad. Uno de estos excipientes es la lactosa.

A principios de la década de los 60' la introducción de dos excipientes, Lactosa Spray-Dried (1960) y Avicel (1964), revolucionó la manera de fabricar tabletas con la posibilidad de producir tabletas de manera rápida y sencilla. En ese momento comenzó lo que conocemos ahora como tableteo por compresión directa. La compresión directa se convirtió rápidamente en la vía de primera opción para la producción de tabletas, en especial si el principio activo (PA) es hidrolábil y/o termolábil. (Gunsel WC, 1963).

Actualmente, la lactosa es ampliamente empleada en la elaboración de tabletas de fármacos en la industria farmacéutica donde la baja higroscopicidad es una propiedad crítica. También es usada como el principal vehículo (cerca del 70 % de las tabletas contienen lactosa) para fármacos debido a que no es muy dulce, es segura, está disponible en una forma altamente refinada y permite hacer tabletas de buena calidad (Fox, 2009). El principal tipo de lactosa es la α -lactosa monohidrato, la cual puede ser empleada como excipiente en tabletas, además de que puede ser finamente molida para producir lactosa de grado inhalación, en donde actúa como vehículo para fármacos micronizados, logrando llegar a los pulmones.

Tanto la lactosa anhidra (β -lactosa) como la lactosa Spray-dried, son empleadas también para producir tabletas. La forma de la lactosa es crítica para formulaciones y se hace mucho énfasis en la reproducibilidad entre los lotes de las propiedades de partícula que se requieren, con un reparto uniforme del principio activo dispersado dentro del polvo de lactosa que será empleado como excipiente.

CAPÍTULO III

LACTOSA.

3. Lactosa

3.1. Descripción.

Disacárido producto de la unión de glucosa y galactosa por medio de un enlace 1-4 glucosídico. Se compone de partículas cristalinas o pulvulentas de color blanco, es inodora y tiene sabor ligeramente dulce. La lactosa se usa ampliamente en la industria farmacéutica para la fabricación de comprimidos, polvos y aerosoles, es constituyente de todas las leches procedentes de mamíferos.

3.2. Sinónimos.

4-O-β-D-Galactopiranosil-D-glucosa

4-(β-D-Galactosido)-D-glucosa

3.3 Fórmula molecular.

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ (monohidratada)

$C_{12}H_{22}O_{11}$ (anhidra).

3.4. Peso Molecular.

360.31 g/mol (monohidratada)

342.30 g/mol (anhidra)

3.5. Características físicas:

-Densidad (g/ml): 1.55

-Densidad aparente (g/ml): 0.62

-Densidad compactada (g/ml): 0.94

-Punto de fusión (°C) 201.6 α-lactosa y 252.2 para la β-lactosa anhidra

-Higroscopicidad: no

-Estable Sí

3.6. Características bioquímicas y químicas.

La molécula de α -lactosa puede interconvertirse a β -lactosa por intercambio de un grupo OH- por un H en el carbono uno (C1) de la molécula de glucosa.

Las propiedades de la lactosa son generalmente similares a otros azúcares, sin embargo, difiere en algunos aspectos importantes. Algunas características importantes de la lactosa son:

- 1) La lactosa es un azúcar reductor, tiene un grupo carbonilo (un grupo aldehído).
- 2) Al igual que otros azúcares reductores, la lactosa existe parcialmente en forma de cadena abierta con un grupo aldehído, el cual puede formar un hemiacetal y formar un anillo (**Figura 4**).

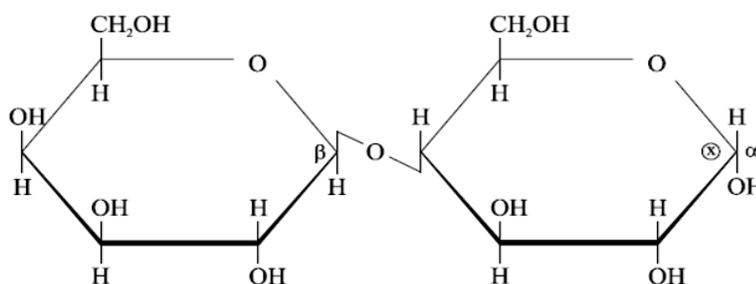


Figura 4. Estructura molecular de la lactosa.

3) La lactosa existe en dos formas isoméricas de Lactosa; esto, junto con las condiciones de cristalización, dan como resultado la presencia de polimorfos: α -lactosa (anhidra y monohidratada, siendo ésta la más estable termodinámicamente) y β -lactosa (anhidra); ambas pueden presentarse como cristalinas o amorfas. (**Figura 5**). Alternativamente abriendo y formado la estructura del anillo, la molécula puede intercambiarse entre los anómeros α y β , un proceso conocido como mutarrotación. La velocidad de la mutarrotación es determinada por factores como la temperatura, concentración, y pH (acidez) de la solución, así como por la presencia de otros azúcares y sales. A temperatura ambiente, el equilibrio está en una relación de alrededor del 37.3 % de α -lactosa y 62.7 % β -lactosa. Esta proporción de equilibrio se ve afectada ligeramente por diferencias en la temperatura, pero no por diferentes valores de pH.

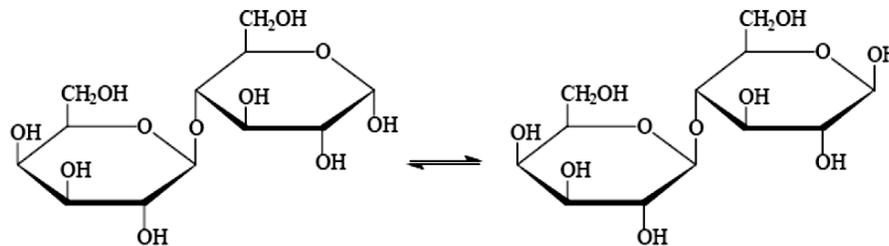
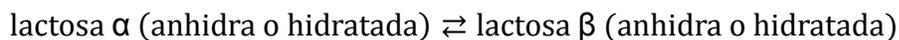
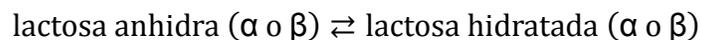


Figura 5. Estructura de la α -Lactosa (izquierda) y β -lactosa (derecha).

Según Zadow (1984), estas formas existen en equilibrio en una especial red cristalina, de acuerdo a las condiciones físicas del medio, probablemente en un doble equilibrio:



El hecho de que existan dos formas de la lactosa, las cuales difieren en estructura molecular, tiene profundos efectos sobre varias propiedades de la lactosa, como su comportamiento de cristalización, morfología de los cristales, sus propiedades en estado sólido y su solubilidad.

4) Los anómeros α y β de la lactosa tiene diferentes propiedades. Una de las más importantes es la rotación específica $[\alpha]_D^{20}$ ($+89^\circ$ y $+35^\circ$ para la α y β lactosa respectivamente).

5) La valoración redox usando CuSO_4 alcalino (solución de Fehling) o cloramina-T es el principal método estándar para la determinación cuantitativa de lactosa, aunque en grandes laboratorios se determina usualmente por espectrofotometría de infrarrojo, también puede ser determinado por polarimetría, espectrofotometría a una longitud de onda visible después de la reacción con fenol o antrona en una solución ácida, enzimáticamente (empleando un kit de ensayo enzimático) o por cromatografía de líquidos de alta eficiencia.

8) La lactosa es fácilmente soluble en agua (**Tabla 3**). Sin embargo, la solubilidad de la lactosa es mucho menor que otros azúcares comunes (aproximadamente 10 veces menos soluble que la sacarosa) (Hobman, 1984).

La α y β -lactosa son solubles en agua (70 g/l y 500 g/l respectivamente) a 20 °C; en equilibrio, la proporción α : β es cerca de 37:63, dando como resultado una solubilidad de aproximadamente 180 g/l a 20 °C. A 25 °C, la solubilidad límite de la lactosa es de 22 g por 100 ml de agua.

La solubilidad incrementa con la temperatura. La solubilidad de α -lactosa es más dependiente de la temperatura en comparación con el anómero β y ésta es la más soluble <93 °C. Debido a esto, la α -lactosa es la forma de la lactosa que cristaliza <93.5 °C y es usualmente la forma comercial de la lactosa. Su forma cristalina puede ser un prisma, una pirámide o en forma de hacha, dependiendo de los métodos de cristalización y precipitación.

La lactosa anhidra (normalmente contiene 70 % - 80 % de β -lactosa anhidra y 20 % - 30 % de lactosa α -anhidra) se produce a menudo por secado por rodillos en una solución de lactosa por arriba de 93 °C. La β -lactosa puede ser preparada por cristalización a >93.5 °C.

El tamaño de partícula de la lactosa influye en la velocidad de la disolución. La solubilidad de la lactosa está directamente relacionada con el crecimiento de los cristales. Los cristales gruesos de lactosa se disuelven más lento que las partículas finas de lactosa.

Tabla 3. Solubilidad de la Lactosa. ((Rowe & Sheskey, 2009)

Solvente	Solubilidad a 20 °C a menos que se indique lo contrario
Cloroformo	Prácticamente insoluble
Etanol	Prácticamente insoluble
Éter	Prácticamente insoluble
Agua	1 en 5.24 1 en 3.05 a 40 °C 1 en 2.30 a 50 °C 1 en 1.71 a 60 °C 1 en 0.96 a 80 °C

9) La α -lactosa cristaliza como un monohidrato, mientras que la forma β -lactosa forma cristales anhidros.

Cuando está en solución, la lactosa es difícil de cristalizar, lo cual, puede causar problemas en productos lácteos ricos en lactosa (leche desnatada en polvo y suero de leche), a menos que se tomen las precauciones para inducir y controlar la cristalización.

La cristalinidad es el resultado de una disposición altamente ordenada de las moléculas de la lactosa. Las formas de pirámide, de “hacha”, y de prisma, son las formas más comunes de los cristales de lactosa; sin embargo, pueden observarse otra variedad de formas dependiendo de las condiciones de cristalización. El principal factor que rige la forma de los cristales de lactosa es la supersaturación de la solución.

La cristalización forzada y rápida (con siembra de lactosa cristalizada o de leche en polvo) da solamente pequeños prismas paralelepípedicos; conforme la supersaturación disminuye, los cristales cambian en forma de diamantes. Posteriormente, se forman pirámides y cristales en forma de hacha. Finalmente, el desarrollo completo de los cristales muestra cristales con múltiples caras. Si la cristalización es lenta, permite observar formas variadas: pirámides y cristales completamente desarrollados, que son prismas con diferentes caras.

La lactosa amorfa carece de cristalinidad y la disposición de las moléculas de lactosa es aleatoria. La lactosa es un interesante ejemplo de polimorfismo cristalino que ha dado lugar a extensos estudios.

Comúnmente se producen cristales de caras desiguales cuando se cristaliza a partir de agua y se tienen prismas curvados y en forma de aguja a partir de soluciones a base de alcohol.

Existen diversos aditivos capaces de modificar la velocidad de cristalización; por ejemplo, las gomas vegetales o gelatina que retardan la formación de cristales en los helados, en otros casos, los aditivos pueden aumentar la velocidad de formación de los cristales, como el metanol o etanol incluso a bajas concentraciones (1 %); y por último aquellos que pueden inhibir la cristalización como la β -lactosa, la lactosa monofosfato y la riboflavina.

El pH es un factor importante en la cristalización de la lactosa. Las condiciones alcalinas aceleran la cristalización de los productos, además de favorecen la formación de los productos de degradación de lactosa, los cuales pueden inhibir la cristalización.

Sin embargo, la adición de lactato de calcio o de K_2HPO_4 (ambos incrementan el pH), ejercen efectos opuestos en la cristalización, indicando que hay un efecto de la composición de los minerales y la fuerza iónica.

Cuando se adicionan sales a soluciones acuosas puras, éstas tienen diferentes efectos en la tasa de crecimiento de los cristales. La concentración es un factor importante que tiene influencia en la tasa de crecimiento del cristal, la cual, es diferente para cada sal y algunas pueden influir en la forma de los cristales.

10) Cuando la leche o el suero es secada por pulverización, cualquier lactosa que no ha sido pre-cristalizada forma un cristal amorfo, el cual, es estable si el contenido de humedad se mantiene bajo. Sin embargo, si el contenido de humedad incrementa a más del 6 %, la lactosa cristaliza como α -monohidrato; si es muy amplia, los cristales forman masas entrelazadas y grumos, los cuales pueden hacer que el polvo no sea útil, es decir, el polvo cristalizado inadecuadamente es higroscópico. El problema puede evitarse mediante una adecuada cristalización de la lactosa antes de secarla o usando un envase adecuado.

11) La lactosa se puede hidrolizar mediante ácidos fuertes, resinas de intercambio iónico o por enzimas, siendo este último método el que asegura un proceso de hidrólisis sin afectar los otros componentes presentes en la leche. La enzima utilizada para dicha hidrólisis se denomina β -Galactosidasa o más comúnmente lactasa (Wingard L., 1980)(Yang S., 1988). Bajo ciertas condiciones, la β -Galactosidasa cataliza la formación de oligosacáridos, llegando en algunos casos hasta el 40 % del contenido total de azúcar en la solución, dependiendo de la fuente de la enzima y las condiciones de reacción, efecto que es necesario disminuir para aprovechar al máximo el poder edulcorante del producto resultante.

12) La estabilidad frente a la humedad y la higroscopicidad de los excipientes, son características físicas importantes. Estas propiedades pueden estudiarse mediante la medición de las isotermas de sorción.

La **figura 6** ilustra el comportamiento de absorción de humedad de diferentes lactosas, caracterizadas por la medición de los isotermas a temperatura ambiente y expresadas como la relación entre el contenido de humedad y la humedad relativa del aire que lo rodea.

En una isoterma de absorción de humedad, la curva más pronunciada muestra el tipo de lactosa más higroscópica. A partir de estas curvas, se puede observar que la α -lactosa monohidrato tiene muy poca afinidad al aire húmedo a través de una extensa gama de humedades relativas, lo que la hace muy estable. Se observa el mismo comportamiento para la β -lactosa anhidra. Este comportamiento puede ser considerado como un aspecto muy favorable para estos tipos de lactosa.

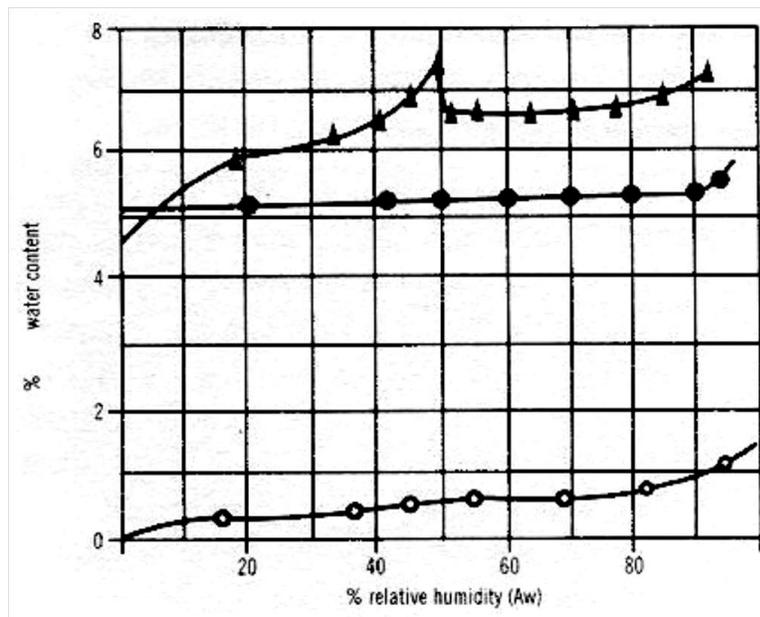


Figura 6. Isotermas de absorción de varios tipos de lactosa a temperatura ambiente (● α -lactosa monohidrato, ○ β -lactosa anhidra, ▲ lactosa spray-dried) (DFE Pharma, 2014)

El comportamiento de absorción de la lactosa spray-dried difiere de los otros tipos de lactosa. El pico de dicha curva, correspondiente al 50 % de humedad relativa, es el resultado de la transición de la lactosa amorfa a la forma cristalina α -lactosa monohidrato. Esto ocurre cuando una cierta cantidad de humedad es absorbida (aproximadamente 1 %), en condiciones en o por encima del 50 % de humedad relativa. Se requiere cierta cantidad de lactosa amorfa para tener buenas propiedades aglutinantes de la lactosa spray-dried, por lo que, esta transición es indeseable. Se recomienda que durante el almacenamiento y manipulación de lactosa spray-dried, se evite la absorción de demasiada humedad con el fin de conservar la funcionalidad óptima.

13) Entre los azúcares, la lactosa tiene un bajo nivel de dulzor, es 20 % dulce en comparación con la sucrosa, por lo que tiene un valor limitado como agente edulcorante. La β -lactosa es más dulce que la α -lactosa. Esto se debe al hecho de que la β -lactosa se disuelve más rápidamente en la saliva de boca, alcanzando una mayor concentración en el mismo tiempo que la α -lactosa, dando lugar a una sensación de dulzor superior. Sin embargo, es un agente de relleno muy útil cuando no se desea un dulzor excesivo.

La lactosa es muy estable e inerte desde el punto de vista químico. No tiene una significativa tendencia, a excepción de algunos casos, de reaccionar con fármacos u otros componentes de una formulación. La mayoría de las reacciones de lactosa ocurren sólo en medios acuosos.

Debido a que la lactosa tiene una baja tendencia a absorber la humedad, el agua en las preparaciones de lactosa seca normalmente no está presente en cantidades suficientes para que se lleven a cabo reacciones químicas a una velocidad notable. El agua de la cristalización se une tan estrechamente a la red cristalina de la lactosa, que la hace químicamente inerte.

16) Deshidratación y pirólisis. A temperaturas por arriba de los 100 °C, la α -lactosa monohidrato gradualmente pierde el agua de la cristalización. A 140 °C, el agua se pierde completamente. La pérdida de agua de la cristalización se acompaña de un cambio en la estructura cristalina de la lactosa. La lactosa se convierte en anhidra.

A temperaturas más altas, la temperatura se descompone. A este proceso se le llama pirólisis.

Los productos de la reacción primaria de la pirólisis tienden a polimerizar, dando como resultado macromoléculas de color blanco o café. Finalmente, la lactosa adquiere una coloración negra al calentarla intensamente.

14) Por su función alhídica, los azúcares reaccionan con diversas sustancias nitrogenadas: amoníaco, aminas, aminoácidos, etc. No se trata de una reacción simple, sino de un conjunto de reacciones complejas, que se agrupan bajo el nombre genérico de reacciones de Maillard, y que conducen finalmente a la formación de compuestos condensados reductores que son pigmentos oscuros (melanoidinas). Ésta es una de las causas del oscurecimiento de los alimentos, que se acompaña frecuentemente de una disminución del valor nutritivo de las proteínas. Existen otras causas de oscurecimiento, pero la reacción de Maillard prevalece, ya que exige una débil energía de activación y es, en parte, autocatalítica.(Charles, 1985) . La reacción de Maillard contribuye positivamente al aroma y el color de muchas comidas, por ejemplo, al mendrugo, productos tostados y fritos. Sin embargo, los efectos en los productos lácteos son usualmente negativos, por lo que deben ser evitados.

Las altas temperaturas y el pH alcalino promueven la reacción. La lactosa purificada, incluso de grado farmacéutico, contiene trazas de materia proteínica. Esta es la razón por la que la reacción de Maillard no puede evitarse, incluso en preparaciones de lactosa seca. Aunque la reacción de Maillard requiere de agua libre y basta con una pequeña cantidad para desencadenar la reacción, la α -lactosa monohidrato y la lactosa secada por rodillos, tienen poca tendencia a absorber la humedad y el contenido de humedad que poseen, es suficientemente bajo para evitar que la reacción de Maillard se produzca notablemente. Incluso en periodos de años, no se observan cambios significativos en la coloración.

La lactosa Spray dried, siendo un poco higroscópica, puede tener cierta tendencia a adquirir un poco de coloración en periodos de almacenamiento largos, cuando se produce la absorción de humedad. La formulación de lactosa con fármacos de naturaleza peptídica o proteínica, en general, no debe presentar problemas de estabilidad del fármaco, siempre que se mantenga el contenido de humedad libre a niveles muy bajos. Ejemplos de éstos son Levothyroxin y ácido Alendronico.

15) La lactosa es importante en la manufactura de los productos lácteos fermentados, donde sirve como una fuente de carbono para las bacterias del ácido láctico (LAB) las cuales producen ácido láctico.

16) La producción de quesos deja como subproducto al suero, que contiene concentraciones relativamente altas de lactosa. De esta forma, anualmente se generan grandes cantidades de suero, lo que implica graves problemas para su eliminación, así como también, la pérdida de hidratos de carbono (Hobman, 1984)(Fox, 2009).

La lactosa es el componente de la leche más lábil frente a la acción microbiana. La leche es fácilmente presa de bacterias de diversos tipos, que transforman la lactosa en ácido láctico y otros ácidos alifáticos; transformación a veces nociva, y frecuentemente muy útil. En la leche de vaca, el contenido de lactosa varía poco, entre 48 g/l y 50 g/l. El factor más importante de variación es la infección de la mama, que reduce la secreción de lactosa. Debido a la regulación osmótica, el contenido de lactosa de la leche es (aproximadamente) inversamente proporcional al contenido de sales.

3.7. Propiedades reológicas.

17) El peso específico de la lactosa monohidrato es de 1.54 kg/l (20 °C) y 1.59 kg/l (20 °C) para la β -lactosa pura. Los polvos tienden a compactarse de manera espontánea con el tiempo, lo cual causa que la densidad aparente del polvo aumente, por lo que es común proporcionar los valores de densidad compactada y aparente de un polvo.

18) Flujo del Polvo. La habilidad de la lactosa para fluir libremente está determinada por el tamaño de partícula, distribución del tamaño de partícula y forma de la partícula.

En la lactosa spray-dried la mayoría de las partículas tienen forma muy parecida a una esfera, por lo que, sus propiedades de flujo son excelentes. La α -lactosa monohidrato consiste en cristales regulares, logrando que se tenga un buen flujo.

En los polvos de lactosa molida, predominan los cristales que están dañados y tienen forma irregular, razón por la que las propiedades de flujo de la lactosa micronizada no son buenas.

3.8. Intolerancia a la lactosa.

Las reacciones adversas a la lactosa son atribuidas en gran medida a la intolerancia a la lactosa, que se produce en individuos con una deficiencia de la enzima lactasa intestinal. Esto da como resultado lactosa sin digerir, la cual, puede producir calambres, diarrea, distensión y flatulencia. En los individuos con tolerancia a la lactosa, la lactasa hidroliza a la lactosa en el intestino delgado en glucosa y galactosa, que luego son absorbidas. Los niveles de lactasa son normalmente altos en el nacimiento, y los niveles disminuyen rápidamente durante la infancia.

Las dosis más bajas de lactosa producen menos efectos adversos, y la lactosa se tolera mejor si se toma con otros alimentos, lo cual, ralentiza el vaciado gástrico y tránsito intestinal. Como resultado, hay una población significativa con mala absorción de lactosa que aún es capaz de ingerir una cantidad normal de lactosa, como la que está presente en la leche, sin el desarrollo de efectos secundarios adversos. Varios estudios han demostrado que del 80 % - 90 % de los individuos clínicamente diagnosticados como intolerantes a la lactosa, pueden tolerar 250 ml de leche sin presentar ningún síntoma. Este porcentaje es aún mayor entre los niños y adolescentes. Cuando los síntomas aparecen, son generalmente leves y relacionados con la dosis. La dosis de lactosa en la mayoría de los productos farmacéuticos rara vez exceden los 2 gramos (g) por día. Es poco probable que los síntomas gastrointestinales graves se atribuyan a la lactosa en una

forma sólida de dosificación convencional, especialmente en adultos que no han sido previamente diagnosticados como gravemente intolerantes a la lactosa.

Se han reportado que porciones de 3 g causan molestias. A pesar de ello, en la mayoría de los casos, la cantidad de lactosa en las tabletas o cápsulas no excede 1 gramo. Por lo tanto, no hay problemas con la ingestión de lactosa después de tomar una tableta o cápsula, incluso con individuos muy sensibles a la lactosa (DFE Pharma, 2014).

3.9. Diabetes.

En el tratamiento moderno de la diabetes mellitus, se aconseja una dieta libre de azúcar. El objetivo de la dieta es obtener niveles normales de glucosa en la sangre durante todo el día. Una dieta básica para un paciente con diabetes mellitus tipo I contiene 255 g de carbohidratos, los cuales representan el 50 % de la energía total consumida. En comparación con esta cantidad de azúcares en la dieta, la cantidad de lactosa ingerida cuando se toman medicamentos es muy pequeña. Además de que la lactosa se reabsorbe y digiere más lento en comparación con la glucosa y la sucrosa. Por lo tanto, no hay limitaciones para los pacientes con diabetes para tomar medicamentos que contienen lactosa (DFE Pharma, 2014).

CAPÍTULO IV

PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN

DE LA LACTOSA.

Previamente, el suero de la leche obtenido de la producción del queso o de la caseína era considerado como un material de desecho, el cual, era empleado para alimentar a los animales de granja, esparcido en la tierra o arrojado a las alcantarillas. Las consideraciones ambientales y económicas de ahora, dictaminan que el suero de leche puede ser utilizado de manera más eficiente. Las principales líneas de productos, producidas a partir del suero de leche, son varios sueros en polvo, productos de proteínas del suero y lactosa y sus derivados. La tecnología de membrana está siendo utilizada cada vez más para concentrar y fraccionar la leche; el permeado resultante tiene numerosas aplicaciones, incluyendo la producción de lactosa.

Comercialmente la lactosa se produce a partir del suero de leche de vaca; éste es el líquido residual de la leche después de la producción de queso y caseína. La leche de vaca contiene 4.4 %-5.2 % de lactosa; la lactosa constituye 38 % del contenido líquido total de la leche.

Es elaborada por cristalización a partir del suero de leche concentrado o ultrafiltrado. Los cristales son usualmente recuperados por centrifugación; este proceso es esencialmente similar al que se emplea para la sucrosa y otros azúcares. Cerca de 400,000 toneladas de lactosa cristalina se producen anualmente (en comparación con las $\sim 10^8$ toneladas de sucrosa).

El proceso de obtención de lactosa, se resume en tres pasos básicos:

- 1) Coagulación del suero de leche por evaporación al vacío hasta un total de 50 % a 70 % de sólidos dependiendo del contenido proteico.
- 2) Cristalización espontánea.
- 3) Remoción de los cristales por centrifugación.

La calidad y el rendimiento de la lactosa se ve afectada por la presencia de proteínas y minerales en el suero, por ello se recomienda el uso de suero desproteínizado y desmineralizado.

Diversas formas cristalinas son prismas y piramidales, las cuales son dependientes del método de precipitación y cristalización.

4.1. Lactosa de grado farmacéutico.

La lactosa de grado farmacéutico debe cumplir con los estándares para los contaminantes. Como pauta general, los metales pesados deben estar debajo de los 5 µg por gramo, la cantidad microbiana debe estar por debajo de 100 por gramo, con ausencia de *Escherichia coli*, con una cantidad de hongos y levaduras debajo de 50 por gramo.

En general, el proceso de manufactura de lactosa grado comestible produce un producto que no cumple con los residuos de ignición, proteínas y con los estándares de absorción de luz para la lactosa de grado farmacéutico. Las impurezas usualmente son riboflavina, una variedad de proteínas, lactosa fosfato y ácido láctico.

El proceso de producción de lactosa grado USP desde la lactosa grado comestible es re-disolver la lactosa en agua limpia y luego remover las impurezas por una combinación de procesos de filtración y adsorción, seguida de una re-cristalización (Kellam, 2007).

Durham *et al.* (2007) afirma que puede producirse lactosa USP directamente del suero de la leche empleando intercambio iónico, nanofiltración, cromatografía, evaporación y cristalización, sin la necesidad de un segundo paso de cristalización con un rendimiento del 95 %.

La lactosa de grado farmacéutico es generalmente vendida por tamaño de malla, los diferentes productos son molidos a diferentes grados, posiblemente en conjunto con la clasificación por aire o por tamiz. Además de la tradicional α -lactosa monohidrato, se comercializan otras formas de lactosa en la industria farmacéutica.

4.2. Tipos de lactosa.

Como la lactosa existe en dos formas isoméricas: α -lactosa y β -lactosa. Se han diseñado diferentes tipos de lactosa, las cuales, son empleadas como excipiente para formas farmacéuticas sólidas (**Figura 7**).

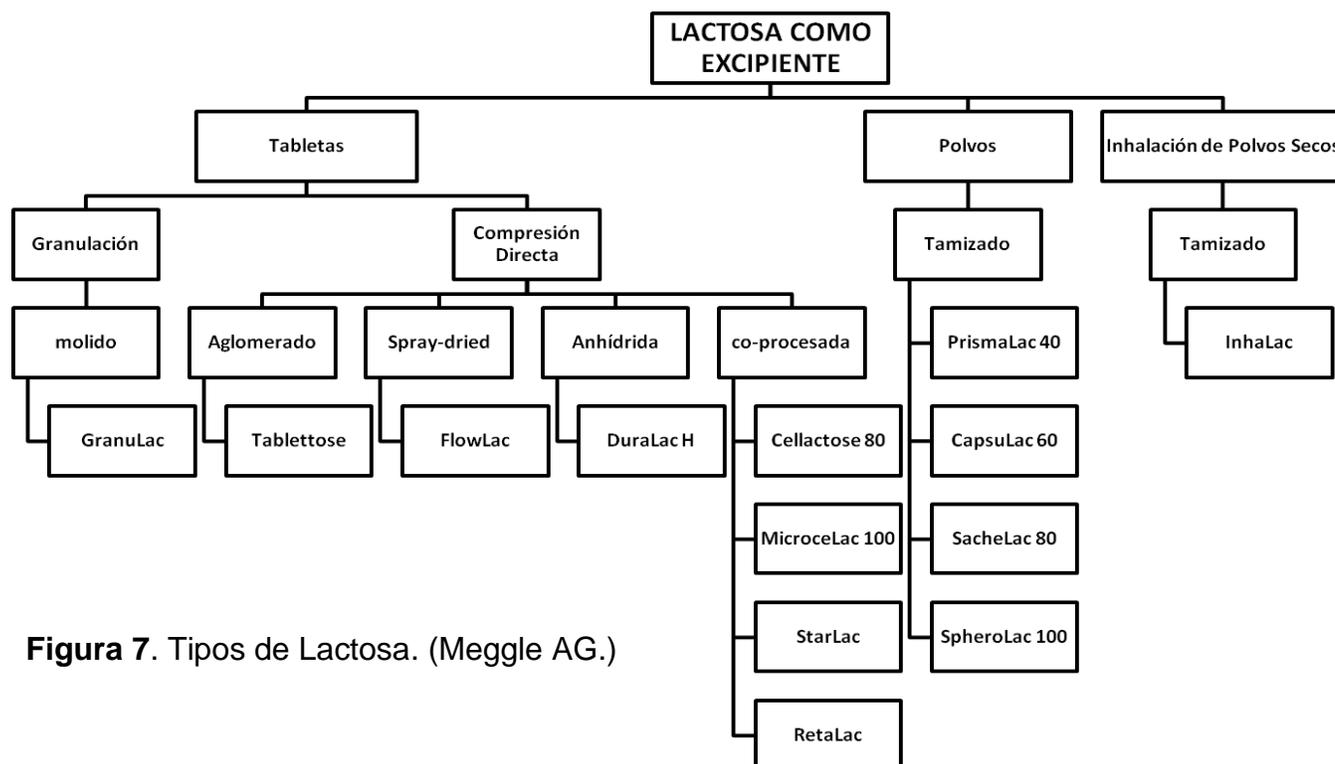


Figura 7. Tipos de Lactosa. (Meggler AG.)

4.2.1. Lactosa Monohidrato

Denominación común.

BP: Lactosa

PhEur: Lactosa Monohidrato

JP: Lactosa Hidrato

USP-NF: Lactosa Monohidrato

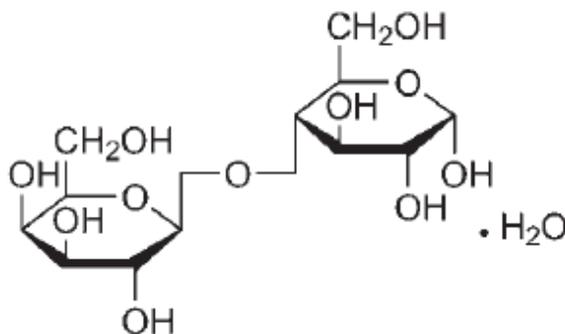


Figura 8. Estructura molecular de la lactosa monohidrato.

Sinónimos

CapsuLac; GranuLac, Lactochem; Lactosum monohidricum; Monohidrate, Pharmatose; PrismaLac; SacheLac; SorboLac; SpheroLac; SuperTab 30GR; Tablettose.

La manera mas común de obtener lactosa en forma sólida es cristalizando a partir de una solución. Cuando la cristalización se desarrolla a temperaturas por debajo de los 93.5 °C se obtiene únicamente α -lactosa monohidrato.

La α -lactosa monohidrato tiene la peculiaridad de que en estado cristalino cada molécula de lactosa se asocia con una molécula de agua. El agua es incorporada a la red cristalina y forma parte integral de ella (**Figura 8**). No puede ser eliminada por procesos normales de secado. El contenido de agua de la α -lactosa monohidrato es de alrededor del 5 % y sólo a temperaturas por arriba de los 140 °C, los cristales de agua pueden eliminarse completamente. Los cristales de α -lactosa monohidrato poseen una forma característica, la cual se muestra en la **figura 9**. Estos cristales son muy duros y quebradizos. A escala industrial, la lactosa monohidrato se obtiene mediante la cristalización a bajas temperaturas de soluciones de lactosa altamente concentradas, la separación de los cristales de las aguas madres por centrifugación y posteriormente mediante el secado, para eliminar la humedad adherida a la masa de cristales.

En la industria farmacéutica, la α -lactosa monohidratada se emplea comúnmente como excipiente en la producción de formas farmacéuticas sólidas, especialmente como diluyente-aglutinante de tabletas en procesos de granulación húmeda y compresión directa y como relleno de cápsulas. En inhaladores de polvo seco se emplea como vehículo.

El mecanismo de deformación es principalmente por fragmentación, ésta no se ve afectada por la adición de lubricantes pero como inconvenientes, presenta bajo potencial de disolución generando comprimidos no desintegrantes, pero solubles; requieren altas fuerzas de compresión para formar comprimidos de buenas características; aunque se ha reportado que a presiones cercanas a 140 mPa, los comprimidos presentan decapeo y/o laminación (Alderborn & Nyström, 1996).

Materiales como el almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, ácido esteárico y la celulosa microcristalina forman comprimidos por deformación plástica, mientras que el fosfato dibásico de calcio dihidratado, la sucrosa, principios activos (PA's) y lactosas lo forman por fragmentación, aunque en la práctica, la gran mayoría de los PA's y excipientes forman compuestos por una combinación de ambos mecanismos. Realizando una lista de excipientes según su tendencia a la deformación por fractura tenemos: Celulosa Microcristalina < Lactosa Spray-Dried < β -Lactosa < α -Lactosa < α -Lactosa monohidratada < Fosfato dibásico de calcio dihidratado (Shangraw R. F., 2002).



Figura 9. Cristales de Lactosa Monohidrato

4.2.1.1. Lactosa monohidrato baja en endotoxinas.

Es lactosa tamizada con un bajo contenido de endotoxinas. Cumple con la monografía “Lactosa Monohidrato” de la USP/NF(National Formulary).

Características

Polvo inodoro, blanco o casi blanco, cristalino. Es soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol (96 %). El tamaño de partícula es generalmente menor de 900 μm .

4.2.1.2. Lactosa monohidratada molida.

La α -lactosa monohidratada para uso farmacéutico se muele mecánicamente hasta conseguir diversas calidades de molido (**Figura 10**). Las calidades disponibles difieren en las distribuciones del tamaño de partícula. El uso de los diferentes grados de lactosa pueden influir en la resistencia de la tableta al aplastamiento sin necesidad de cambiar otro aspecto de la formulación.

Debido a su naturaleza fina, la lactosa molida no tiende a fluir bien, pero su área superficial relativamente elevada la convierte en una sustancia muy compactable.

Por tanto, la lactosa molida se utiliza principalmente en aplicaciones de granulación por vía húmeda de comprimidos y cápsulas, así como para las esferas obtenidas mediante extrusión-esferización.

La lactosa monohidratada molida se procesa en lecho fluido para obtener aglomerados de lactosa monohidratada. Estos aglomerados presentan buenas propiedades de flujo y compactación y son por tanto, adecuados en aplicaciones de compresión directa. En las formulaciones de cápsulas, la lactosa monohidratada aglomerada forma fuertes tapones bajo la aplicación de fuerzas ligeras de compactación. Todo ello, combinado con su excelente fluidez, la convierte en la lactosa monohidratada de elección para formulaciones de cápsula dura.

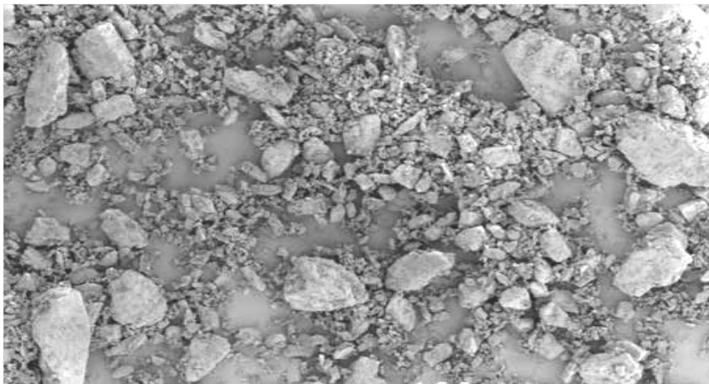


Figura 10. Lactosa molida.

4.2.3. Lactosa granulada.

Los tipos de lactosa granulada consisten en cristales finos de α -lactosa monohidrato molida unida a una matriz de α - y β -lactosa no amorfa (**Figura 11**).

La presencia de la β -lactosa resulta de una solución de lactosa empleada durante el proceso de granulación por pulverización, mejorando las propiedades de compactación.

La lactosa granulada es la menos higroscópica de todos los grados de lactosa para compresión directa. Sólo un 0.2 % de agua es absorbida a una densidad relativa del 90 % y menos de 0.1 % de agua es absorbida en condiciones de humedad de estabilidad acelerada. La absorción de humedad es completamente reversible. Esta propiedad hace que la lactosa granulada sea ideal para formulaciones en las que es importante el control del contenido de agua total. Es la indicada para formulaciones que deben conservar buenas características de estabilidad bajo condiciones de estrés.

Es la mejor lactosa monohidrato para formulaciones de cápsulas de gelatina dura y se recomienda si no se requiere lactosa anhidra. Es capaz de formar tapones cohesivos menores de bajas fuerzas de compactación.

Características

- buena compresibilidad
- buenas propiedades de mezclado.
- distribución del tamaño de partícula estrecho.

- alta estabilidad de almacenamiento.
- alta homogeneidad de los lotes

Aplicaciones:

- granulación húmeda
- Premezclas
- triturasiones
- Medio para la fermentación
- Mejora los sabores

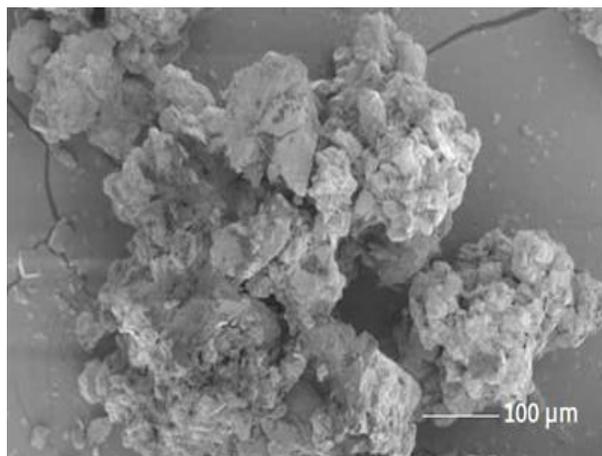


Figura 11. Lactosa Granulada.

4.2.4. Lactosa aglomerada.

Son productos diseñados para la compresión directa, combinan la capacidad de flujo de los cristales lactosa gruesos y la buena compresibilidad de una lactosa finamente molida.

Características

- Son estables y no higroscópicas
- Fácil desintegración a través de la gran área superficial total del excipiente.
- La superficie estructurada y aspecto blanco puro, son ideales para formulaciones de tabletas con edulcorantes.
- Su buena fluidez garantiza el llenado de cápsulas y sobres sin problemas.
- Nivel alto y estable de blancura.

Aplicaciones

- Compactación convencional
- Llenado de cápsulas y sobres (en particular, Tablettose 70)
- Tabletas Efervescentes
- Tabletas de edulcorantes artificiales.

4.2.5. Lactosa tamizada.

La α -lactosa monohidrato para uso farmacéutico se tamiza para obtener distribuciones de tamaño de partícula relativamente estrechas de tamaño. La distribución del tamaño de partícula de la lactosa tamizada es generalmente más estrecha en comparación con la lactosa molida.

La lactosa tamizada consiste en mono cristales y aglomerados (**Figura 12**). La variedad de productos permite una selección óptima para la aplicación prevista. Debido a sus buenas propiedades de mezclado y su excelente fluidez, es la más adecuada para el llenado de cápsulas o sobres y mezclas de polvos, en donde es fundamental tener una buena fluidez. La compactibilidad de la lactosa tamizada es moderada.

En la compresión directa, la lactosa tamizada sirve para mejorar la fluidez de la mezcla de la formulación junto con la lactosa de compresión directa para lograr buenas propiedades de compactación.

Debe emplearse siempre en conjunción con un aglutinante de relleno altamente compactable como SuperTab o Lactopress para compresión directa o con celulosa microcristalina, con el fin de lograr tabletas de buena resistencia al aplastamiento. En general, se recomienda que la proporción de lactosa DC (compresión directa) en la formulación, sea de al menos 50 % del peso del comprimido.

Para garantizar una buena uniformidad de las tabletas se recomienda la preparación de una premezcla del fármaco y la lactosa, para someterla después a un paso de alto cizallamiento antes del mezclado final, la lubricación y compactación.

Características

- Excelente fluidez.
- Buenas propiedades de mezcla.
- Distribución de tamaño de partícula estrecho.
- Alta estabilidad de almacenamiento.

Aplicaciones

- Relleno de cápsulas.
- Llenado de sobres.
- Mezcla de polvos.
- Trituraciones.

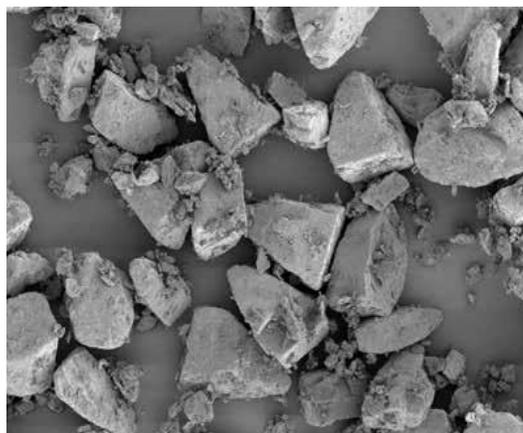


Figura 12. Lactosa tamizada.

4.2.5.1. Lactosa tamizada para inhalador de polvo seco.

Es un tipo de lactosa cristalina tamizada diseñada específicamente para el uso de inhaladores de polvo seco. Comprende una amplia variedad de estándares y grados personalizados. Los excipientes para inhaladores requieren una excelente fluidez, superficie de las partículas bien definidas y estabilidad fisicoquímica.

La superficie de las partículas de InhaLac es lisa con una distribución del tamaño de partícula extremadamente estrecha y la ausencia de lactosa amorfa permite su rendimiento único.

4.2.6. Lactosa amorfa.

Cuando una solución de lactosa altamente concentrada se seca muy rápido mediante el secado por pulverización, se obtiene una masa de lactosa vidriosa. Este vidrio de lactosa es una forma de lactosa amorfa. Esta lactosa amorfa contiene α - y β -lactosa. El vidrio de lactosa es muy higroscópica.

Aunque el vidrio de lactosa seca puede parecer frágil, carece de la fragilidad de la lactosa cristalina α -monohidrato y anhidra. El material es plásticamente deformable bajo altas presiones.

A escala industrial, los productos lácteos con lactosa amorfa son producidos mediante el secado por pulverización a partir de una suspensión de cristales de lactosa finos en una solución concentrada de lactosa. El producto resultante consiste en una matriz de vidrio de lactosa en la que están incrustados los cristales de lactosa monohidrato. La relación típica de lactosa cristalina/amorfa es aproximadamente de 85/15.

4.2.7. Lactosa micronizada.

Este tipo de lactosa posee partículas extremadamente pequeñas (90 % de ellas es inferior a 10 micras) (**Figura 13**). Este producto sirve para crear una mezcla previa con el principio activo con la finalidad de evitar la segregación, ayuda a desaglomerar y evitar la adhesión del principio activo muy fino en un esquema de mezcla con dilución.

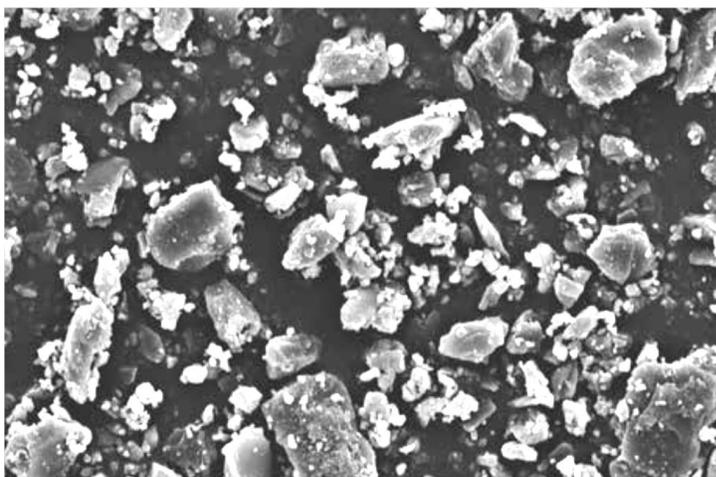


Figura 13. Lactosa micronizada

4.2.8. Lactosa anhidra.

Denominaciones comunes

BP: lactosa Anhidra

JP: lactosa Anhidra

PhEur: lactosa Anhidra

USP-NF: lactosa Anhidra

Sinónimos: anhidro 60M; anhidro Compresión directa (DT); anhidro DT de Alta velocidad; Anhidro Lactopress; anhidro Lactopress 250; lactosum anhidricum; lattosio, azúcar de la leche; SuperTab 21AN; SuperTab 22AN; lactis saccharum.

Punto de Fusión

223.8°C para anhidro α -lactosa;

252.2°C para anhidro β -lactosa;

232.0°C (típica) para lactosa anhidra comercial

La lactosa monohidrato generalmente es elaborado mediante el secado de una solución acuosa de lactosa en un rodillo calentado con vapor a alta presión. Una solución de lactosa grado USP a temperaturas mayores a 93 °C, da como resultado un tipo de producto que consiste en cristales muy finos de β -lactosa apelmazados y juntos. Este “flaked cake” es luego molido para obtener la distribución de tamaño requerido. (Whittier, 1944). Existen varias marcas de lactosa anhidra disponibles comercialmente que contienen predominantemente β -lactosa anhidra unida con α -lactosa anhidra. La temperatura de cristalización influye en la relación α y β lactosa. Generalmente, consiste en contiene en grupos de micro-cristales de β -lactosa anhidra (70 %-80 %) unidos a α -lactosa anhidra (20 %-30 %) (**Figura 14 y 15**).

Es un excipiente para tabletas de compresión directa; se emplea como transporte para inhaladores de polvo seco, adyuvante en el proceso de liofilización, diluyente en cápsulas y tabletas y relleno de tabletas y cápsulas. Es la modalidad de lactosa recomendada para granulación por vía seca, ya que, su carácter quebradizo permite volver a compactarla sin perder compresibilidad.

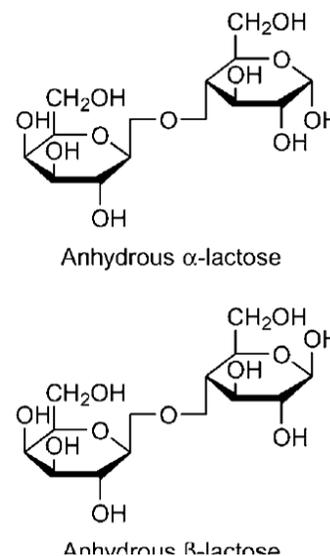


Figura 14. Estructura molecular de la lactosa anhidra

La lactosa anhidra proporciona la mejor compatibilidad de todos los grados de lactosa, y es muy adecuada para aplicaciones de compresión directa. Debido a la ausencia de agua de cristalización, la lactosa anhidra también es adecuada en formulaciones que contienen fármacos sensibles a la humedad y para dosis activas altas. Sin embargo, las formas anhidras comercialmente disponibles presentan higroscopicidad a altas humedades relativas. La absorción sustancial de agua ocurre por encima del 70 % de humedad relativa, incluso a 90 % de humedad relativa, el contenido de agua es todavía alrededor de 1 %. Esta propiedad permite que la lactosa anhidra se utilice en forma segura en formulaciones de tabletas sometidas a condiciones de estabilidad acelerada cuando se almacenan en envases no protectores.

Se ha recomendado emplear con un lubricante (estearato de magnesio) y un superdesintegrante en formulaciones con alto porcentaje de lactosa anhidra.

La lactosa anhidra se ha utilizado experimentalmente en formulaciones de tabletas de matriz hidrofílica. La hidratación parcial de lactosa anhidra incrementa el área de superficie específica y reduce las propiedades de flujo de polvos, sin embargo, no tiene efecto sobre la compactibilidad.

Características

- Perfectamente adaptada para la compresión directa y formulaciones de granulación seca.
- Tabletas robustas y gránulos con fuerzas de compactación reducidas.
- Humedad estable debido a una higroscopicidad relativamente baja.
- Excipiente elección para las formulaciones de principios activos sensibles a la humedad.

Compactibilidad

Se deforma por fractura frágil durante la compresión, lo cual es adecuado para las formulaciones compactadas directamente y por rodillos. Durante la compactación, los fragmentos de DuraLac exponen superficies limpias con numerosos sitios de unión. Esto proporciona el rendimiento funcional necesario para producir tabletas sólidas por compresión directa y gránulos con características deseadas para procesos de llenado y formación de comprimidos a altas velocidades.

-Aplicaciones

- Compresión Directa
- Granulación seca
- Llenado de cápsulas.

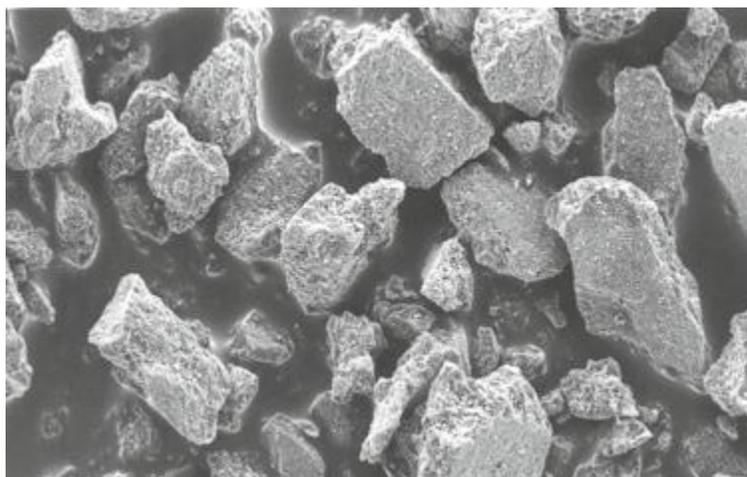


Figura 15. Lactosa Anhidra.

4.2.9. Lactosa spray-dried

Sinónimos: FlowLac 90; FlowLac 100; Lactopress Spray Dried; Lactopress Spray Dried 250; NF Lactose-315; NF Lactose-316 Fast Flo; SuperTab 11SD; SuperTab 14SD; Pharmatose DCL 11; Pharmatose DCL 14

Es un producto que consiste en una mezcla de cristales de monohidrato de lactosa y lactosa amorfa, que contribuyen en las buenas propiedades de flujo y compresibilidad. Es un polvo blanco o cristales blancos, sin olor característico, ligeramente de sabor dulce, que se obtiene por el método de secado por aspersion. La α -lactosa monohidratada se emplea comúnmente como diluyente-aglutinante de tabletas, pero también a partir de ésta, se obtiene a la Lactosa Spray-Dried (Lactosa SD). En su manufactura, una dispersión de pequeños cristales de lactosa amorfa son atomizados y secados en un secador por pulverización, sobre cristales de α -lactosa, obteniéndose partículas esféricas de cristales de α -lactosa monohidratada unidos a Lactosa amorfa.

Empleada como material de relleno, usado como diluyente-aglutinante en tabletas y cápsulas; como polvo seco se emplea en formulaciones para inhalación, poco empleado en productos liofilizados y en fórmulas infantiles. La lactosa Spray-Dried se usa principalmente para la fabricación de tabletas por compresión directa. Para mejorar las propiedades del tableteado, se disminuye el tamaño de los cristales de lactosa suspendidos en la solución de lactosa. Lactosa Spray-Dried fue uno de los primeros excipientes de compresión directa.

Tras este proceso se obtienen partículas de forma muy esférica (**Figura 16**). Esta característica, le proporciona a la Lactosa SD las buenas propiedades de flujo (Gohel MC, 2005) (Alderborn & Nyström, 1996). La compactibilidad del material y sus características de flujo, son en función del tamaño de partícula primaria de la lactosa monohidrato y de la cantidad de lactosa amorfa. La lactosa Spray dried monohidratada contiene aproximadamente del 10 %-20 % de lactosa amorfa, la cual, mejora la fuerza de compresión y dureza. Aproximadamente 80 %-90 % corresponde a α -lactosa monohidratada, la cual confiere buena fluidez a la mezcla. La porción de partículas amorfas son las responsables de la mejor aglutinación y de la deformación plástica que presenta la Lactosa Spray Dried.

La cantidad de lactosa amorfa presente puede controlarse ajustando la temperatura del agua o de la solución de lactosa en la cual los cristales de α -lactosa monohidrato están suspendidos. La compresibilidad se ve afectada si se deja secar debajo de un nivel de 3 % (w/w) de humedad. La influencia de esta lactosa sobre la resistencia de los comprimidos, tiene como resultado tabletas con poca dureza y muy friables y se ha observado que son más susceptibles al desarrollo de color después del almacenamiento a temperatura elevada en comparación con las tabletas que contienen lactosa convencional (Gunsel & Lachman, 1963).

La formulación que contenga Lactosa Spray Dried requiere de un desintegrante y lubricante. La lactosa SD mejora las propiedades de flujo de manera significativa, pero prolongando el tiempo de desintegración; por lo que es aconsejable utilizar para formulaciones con alta proporción de Lactosa SD, un desintegrante muy efectivo. Se ha recomendado emplear glicolato de almidón sódico y croscarmelosa de sodio al 2 %-4 % en una formulación de compresión directa. La estabilidad física de los comprimidos empleando estas combinaciones es buena. Puede haber un ligero endurecimiento de las tabletas durante el almacenamiento (atribuido a la cristalización de la lactosa amorfa) y el tiempo de desintegración tiende a disminuir ligeramente con la croscarmelosa sódica.

La excelente uniformidad de contenido de tabletas con baja dosis se logra empleando un esquema de mezcla en donde se desaglomera el PA. Esto se logra mediante la preparación de una premezcla que se somete a un paso de des-aglomeración (como un tamizado a través de un tamiz de 500 μ o el uso de una barra intensificadora en un mezclador en V) antes de la finalización de la mezcla.

Cuando la Lactosa Spray Dried se encuentra presente en una proporción mayor al 33.0 % en peso en la formulación de tabletas para compresión directa, se obtienen comprimidos con escasa dureza, muy friables y con tendencia al laminado y “descabezado”. Sin embargo, cuando el Avicel PH 200 o Carbopol 71 se hallan en una proporción mayor que la Lactosa Spray Dried se mejora la cohesividad del polvo generando tabletas sin defectos y con características superiores de resistencia mecánica.

La lactosa amorfa es la forma más reactiva de la lactosa presente en la lactosa Spray-Dried, va a interactuar más fácilmente en comparación con los grados cristalinos convencionales. Las reacciones típicas incluyen la reacción de Maillard con principios activos que contengan un grupo amina (aminas primarias y secundarias).

La lactosa Spray dried existe en forma anhidra y monohidratada, generalmente las lactosas para compresión directa poseen mejor flujo y mejores propiedades de compresión, ayudando a los fármacos problemáticos.

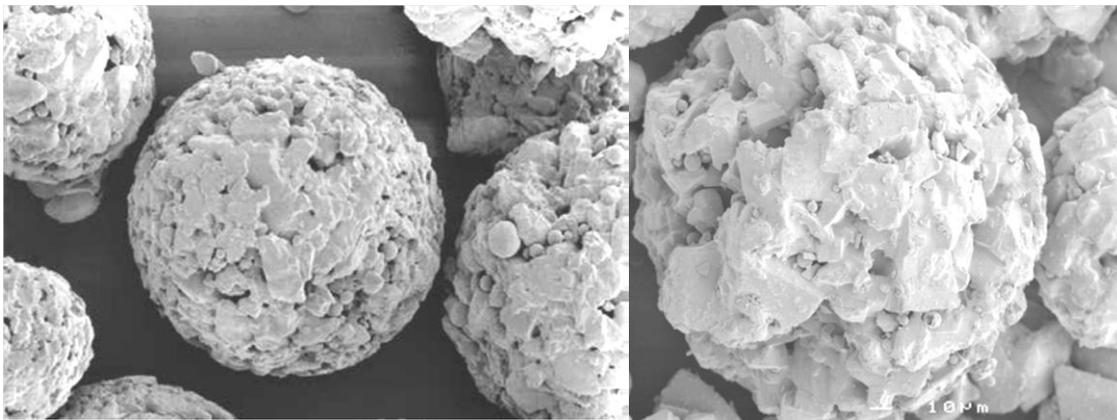


Figura 16. Microfotografías de Lactosa Spray-Dried tomadas por microscopía electrónica de barrido. (Alderborn & Nyström, 1996).

4.2.9.1. Lactosa Spray dried monohidrato.

Es α -Lactosa monohidrato Spray-dried (modificada) de acuerdo a las Ph. Eur./USP-NF/JP. Debido a que casi contiene ningún material fino, presenta un rendimiento excepcional en cuanto a dureza y desintegración rápida, por lo que se puede utilizar básicamente para todas las formulaciones de compresión directa. Esto hace posible una producción óptima prácticamente libre de polvo.

Características

- Excelente excipiente compresible con un perfil de compactación extraordinario
- Perfil de desintegración rápido.
- Casi sin partículas finas, prácticamente libre de polvo. Ideal para el llenado de cápsulas y sobres, debido a su excelente fluidez.

Aplicaciones

- Para formulaciones con baja y alta dosificación.
- Formulaciones con ingredientes activos que no fluyen.
- Tabletas masticables.
- Llenado de cápsulas y sobres.

La lactosa spray Dried monohidrato facilita la compresión de principios activos problemáticos y es usado entre un 65 % a 85 % en la formulación

4.2.10. β -Lactosa

La β -lactosa se forma cuando soluciones altamente concentradas de lactosa son cristalizadas a temperaturas mayores a 93.5 °C. Industrialmente, la β -lactosa se produce mediante el secado por rodillo de soluciones de lactosa muy concentradas. Los cristales puros de β -lactosa se muestran en la **Figura 17 y 18**. Las partículas con cristales de β -lactosa son más frágiles que los cristales de α -lactosa monohidrato y no contienen cristales de agua.

La pureza isomérica es aproximadamente del 80 %, el 20 % restante corresponde a la α -lactosa anhidra. Este tipo de lactosa se utiliza principalmente como material de relleno-aglutinante para la producción de comprimidos a través de los procesos de compresión directa.

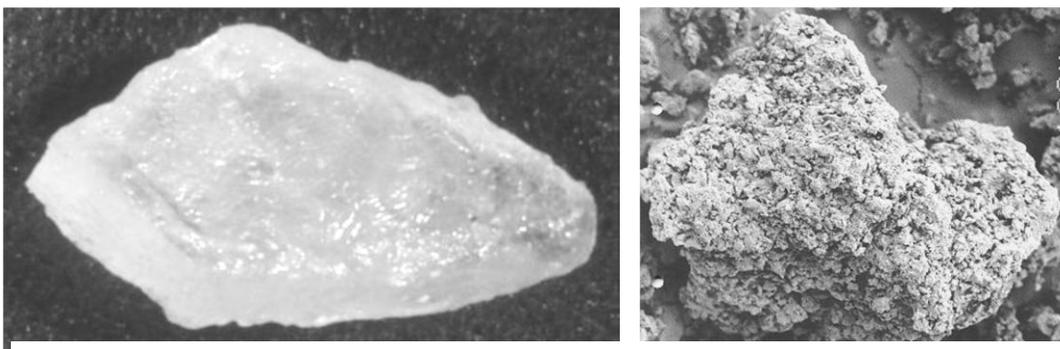


Figura 17 y 18. Imagen microscópica de un cristal de β -lactosa (izquierda) e Imagen en microscopio electrónica de cristales de β -lactosa secados por rodillo (derecha).

4.2.11. Lactosa Inhalación.

Sinónimos

Inhalac, lactosa inhalación, *Lactohale*; *Respitosa*, *Lactochem*, *Lactohale*, *Lactopress*, *Pharmatose*, *Supertab*, *Respitose*.

Se utiliza ampliamente como vehículo, diluyente, adyuvante de flujo en formulaciones de inhalación de polvo seco. Lactosa Inhalación con un tamaño de partícula adecuado puede ser empleada para preparar pellets blandos en formulaciones para inhaladores de polvo seco.

La eficiencia en la administración de los productos de polvo seco para inhalación depende de la formulación del fármaco, el dispositivo de inhalación y la técnica de inhalación. Las formulaciones de polvo seco son generalmente producidas por la mezcla de partículas de fármaco micronizadas con grandes cantidades de partículas acarreadoras. Estas partículas son comúnmente lactosa. El rendimiento del aerosol de un polvo depende mucho de las características de la lactosa, como la distribución del tamaño de partícula, su forma y las propiedades de superficie. Debido a que la lactosa es el principal componente de estas formulaciones, su selección es un determinante crucial en la deposición del fármaco en los pulmones, ya que las fuerzas entre partículas pueden ser afectadas por las propiedades de las partículas acarreadoras. (Pilcer, Wauthoz, & Amighi, 2012).

Para lograr una profunda penetración en los pulmones, los fármacos son generalmente micronizados a un tamaño entre 1 y 5 micras. Sin embargo, las partículas pequeñas de fármaco generalmente tienen malas propiedades de flujo y son notoriamente difíciles de dispersar debido a su naturaleza altamente cohesiva. Tienen a adherirse y permanecer en el inhalador de polvo seco (DPI) durante el proceso de emisión, lo que resulta en la generación de aerosoles de baja dosificación y poco confiable.

De acuerdo a la vía de administración, la lactosa Inhalación debe someterse a pruebas para las especificaciones microbiológicas adicionales, por ejemplo, a endotoxinas, según lo solicitado por las autoridades reguladoras.

Lactosa Inhalación normalmente se incluye con una gama cada vez mayor de pruebas microbiológicas. Generalmente, la lactosa grado inhalación se caracteriza por un control estricto en los niveles de endotoxina y son más específicos en la distribución del tamaño de partícula (PSD) a comparación de los otros grados.

Lactosa Inhalación es fabricada por molienda, tamizado, clasificación por corriente de aire, micronización y/o mezcla de lactosa de grado farmacéutico. Los procesos de fabricación se pueden adaptar para producir lactosa con ciertas propiedades para una aplicación específica.

Existe una amplia variedad de lactosas con diferentes propiedades fisicoquímicas que pueden emplearse en la formulación de DPI, con distintos tamaños de partículas (<5 µm hasta >100 µm) y con varias formas. La lactosa micronizada puede ser producida y adicionada en las formulaciones para mejorar la dispersión del fármaco.

En vista de la importancia de las características de partículas para la mezcla de polvos y el rendimiento del producto farmacéutico, se ha sugerido que los criterios de aceptación de la monografía en la Farmacopea no son adecuados para el control de las características fisicoquímicas para aplicaciones de inhalación de este excipiente. En consecuencia, se requiere de controles adicionales para asegurar un rendimiento constante del producto farmacéutico, tales como el control de las propiedades de superficie. Se ha informado el efecto que se tiene al modificar la superficie de las partículas de la lactosa mediante el alisado de partícula, cristalización y co-procesamiento con otros excipientes, en el rendimiento de la aerosolización.

Diferentes formulaciones tienen diferentes características, por lo tanto, la siguiente **Tabla 4** y **Tabla 5** se pueden utilizar como punto de partida (DFE Pharma, 2014; Meggle AG.):

Tabla 4. Recomendaciones de uso para los diferentes tipos de lactosa.

	COMPRIMIDOS			OTRAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA		
	Granulación por vía húmeda	Granulación por vía seca	Compresión Directa	Cápsulas	Sobres	Esferas
Lactosa tamizada	0	0	+	+++	+++	0
Lactosa molida	+++	+	0	+	0	+++
Lactosa secada por spray	+	0	+++	++	+++	+
Lactosa granulada	+	0	+++	+++	+++	+
Lactosa Anhidra	+	+++	+++	+++	+	+

La Granulación por vía seca incluye la compactación con rodillos y la doble compresión. En este resumen, las esferas se obtienen mediante extrusión-esferización.

+++ Muy recomendable

++ Recomendable

+ Posible, pero no recomendable

0 Desaconsejable

Tabla 5. Nombres comerciales y usos de algunos tipos de lactosa.

Nombre del producto	Forma [Proceso]
PrismaLac 40	Cápsulas [mezclado] Sobres [mezclado]
CapsuLac 60	Cápsulas [mezclado] Sobres [mezclado] Trituración [molienda]
SacheLac 80	Cápsulas [mezclado] Sobres [mezclado] Trituración [molienda]
SpheroLac 100	Cápsulas [mezclado] Sobres [mezclado] Trituración [molienda]
InhaLac 70	Inhaladores [mezclado]
InhaLac 120	Inhaladores [mezclado]
InhaLac 230	Inhaladores [mezclado]
GranuLac 70	Tabletas [Granulación húmeda]
GranuLac 140	Tabletas [Granulación húmeda]
GranuLac 200	Tabletas [Granulación húmeda]
GranuLac 230	Tabletas [Granulación húmeda]
SorboLac 400	Polvos Tabletas [Granulación húmeda]
Tablettose 70	Tabletas [Compresión directa] Cápsulas [mezclado]
Tablettose 80	Tabletas [Compresión directa] Cápsulas [mezclado]
Tablettose 100	Tabletas [Compresión directa] Característica: Compresibilidad
FlowLac 90	Tabletas [Compresión directa] Características: Estabilidad del aglomerado y compresibilidad
FlowLac 100	Tabletas [Compresión directa] Características: Estabilidad del aglomerado y compresibilidad
Cellactose 80	Tabletas [Compresión directa] Características: Recubrimiento, compresibilidad y potencial de dilución.
MicroceLac 100	Tabletas [Compresión directa] Característica: Compresibilidad.
StarLac	Tabletas [Compresión directa] Características: Desintegración, Disolución y estabilidad del aglomerado.

Como respuesta a la demanda de excipientes que contribuyen a la mejora de procesos, es indispensable el desarrollo de nuevos materiales, dentro de los cuales destacan los tecnoprocesados.

4.3. Co-procesados de lactosa

La estrategia más utilizada para el desarrollo de nuevos excipientes ha sido la de modificar excipientes ya existentes. En los últimos años el desarrollo de excipientes se ha dirigido a la obtención de excipientes de cuerpo único (Combinación de excipientes a nivel de subpartícula, denominados “coprocessed product” en la literatura anglosajona y diseñados con la técnica conocida como ingeniería de partícula)(Moreton, 1996).

Sin embargo, la funcionalidad de los materiales de partida se puede mejorar solamente hasta cierto punto debido a la gama limitada de modificaciones posibles (Shangraw RF, 1981) (Shangraw R. , Emerging Trends in the Use of Pharmaceutical Excipients., 1997).

El objetivo de utilizar mezclas físicas de excipientes para la obtención de un producto que cumpla mejor con las características deseadas para los distintos tipo de formulación, es el de aprovechar las ventajas que presenta cada componente por separado e intentar superar al mismo tiempo las deficiencias del mismo (Brittain, 1996).

Estas nuevas combinaciones de excipientes parecen una opción interesante para mejorar la funcionalidad de diferentes componentes considerados individualmente. El desarrollo de estas combinaciones es, no obstante, un proceso complejo en razón de que un excipiente puede interferir con la funcionalidad existente de otro.

La aparición de los excipientes tecnoprocesados responde a la actual tendencia en el ámbito de la fabricación de comprimidos; a nivel industrial se tiende al empleo de la técnica de compresión directa en razón de las ventajas de tipo material y económico que ésta reporta (menor número de operaciones, etc.) y la utilización para ello, de máquinas de comprimir de alta velocidad. Estos dos hechos han incrementado la demanda de la funcionalidad de los excipientes en términos de compresión y propiedades de flujo.

El excipiente funcional proporciona diversas funciones a las formulaciones que los integran, utilizando para ello, un reducido número de ingredientes, lo que simplifica, la forma de dosificación final y el proceso de elaboración de la misma.

En la industria farmacéutica, el tecnoprocesado de los excipientes puede datarse a finales de los años 80 con la introducción en el mercado de la celulosa microcristalina y el carbonato de calcio (Dev, 1988), seguido de la aparición del Cellactose en 1990, una combinación de celulosa y lactosa.

El éxito de este tipo de excipientes parece asegurado, en razón de su aportación a la mejora y simplificación eficaz de formulaciones nutricionales y farmacéuticas (BioInnovators, 11 April 2003) (Tableting Binder Improves Production , March 2001).

El proceso seguido en el desarrollo de un excipiente tecnoprocesado consta de las siguientes etapas:

- Identificación de grupos de excipientes a tecnoprocesar a través de un estudio detallado de las características y requerimientos de funcionalidad del material.
- Selección de la proporción de los diferentes componentes.
- Determinación del tamaño de partícula para el tecnoprocesado. Esta etapa es importante cuando alguno de los componentes es tecnoprocesado en una fase dispersa.
- Selección del proceso.
- Optimización del proceso.

Se encuentra disponible un número de excipientes co-procesados que contienen lactosa para aplicaciones de compresión directa, los cuales son: lactosa co-procesada y almidón; lactosa y celulosa microcristalina; lactosa y celulosa en polvo; lactosa, povidona y crospovidona.

Usualmente requieren un lubricante como el estearato de magnesio en un 0.5 %. Las concentraciones de lactosa para este tipo de formulaciones va desde un 65 % hasta un 85 % sobre la formulación.

4.3.1. Ludipress.

Es un producto tecnoprocesado, formado por un 93.4 % de α -lactosa monohidratada como diluyente, un 3.2 % de polivinilpirrolidona (Kolidon 30) como aglutinante y un 3.4 % de crospovidona (Kollidon, 1993) como disgregante que incrementan la compactibilidad y le proporcionan al mismo tiempo una cierta actividad de hinchamiento (Brittain, 1996). Ludipress simplifica el desarrollo de formulaciones porque normalmente requieren sólo tres componentes: principio activo, Ludipress y un lubricante (Baykara T, 1991). Tiene una excelente fluidez porque el material consiste en partículas esféricas hechas de un gran número de pequeños cristales; también permite obtener un excelente perfil de presión y de dureza. A pesar de darle al comprimido alta dureza, Ludipress posee un desintegrante muy eficaz que provoca la rápida liberación del principio activo.

Si bien Ludipress integra un disgregante, en un estudio comparativo de 6 excipientes basados en lactosa (Whiteman M., 1988), se observa que los comprimidos que en su formulación contienen Ludipress presentan tiempos de disgregación mayores que las formulaciones que contienen α -lactosa monohidratada, Tablettose y lactosa anhidra. El tiempo de disgregación de comprimidos de Ludipress obtenidos con una presión de compactación alrededor de 100 mPa y glibenclamida como trazador, se mantienen sin cambios, mientras que se observa un incremento significativo en los obtenidos con Cellactose (Schmidt PC., 1994a) (Schidt PC., 1994b).

En otro estudio se observan menores tiempos de disgregación de comprimidos elaborados con Ludipress respecto a los preparados con Cellactose, Tablettose y Avicel PH101 (Goto K., 1999).

Si se utiliza paracetamol como trazador, el potencial de dilución es inferior al de Avicel PH101, Elcema G250 y Elcema P050 (Baykara T, 1991).

Plaizier-Vercammen y col. (1993) observan que Ludipress presenta mejores características de compresibilidad para principios activos de dosificación baja y una mejor uniformidad en comparación de lotes con Cellactose (Plaizier-Vercammen & Van Den Bossche, 1993).

Las propiedades de cohesividad de Ludipress, con y sin estearato de magnesio al 1% son mejores que cuando se emplea con la correspondiente mezcla física. Algunos autores consideran necesaria la adición de un lubricante y establecen que el tiempo de mezclado tiene poco efecto en la resistencia a la rotura de los comprimidos de Ludipress (Baykara T, 1991).

Se ha descrito que entre diferentes excipientes de compresión directa basados en lactosa, Ludipress presenta mejores propiedades de flujo que Avicel PH 101 (Muñoz-Ruiz, Borrero-Rubio, & Jiménez-Castellanos, 1992). Ludipress exhibe la mejor fluidez seguido de Cellactose, Tablettose, Lactosa FastFlo y lactosa anhidra (Muñoz-Ruiz et al., 1993).

En relación a los valores de compresibilidad, los excipientes antes mencionados pueden clasificarse por orden decreciente como sigue: Tablettose > Cellactose > Ludipress > Lactosa Fast Flo (Monedero Perales, Muñoz Ruiz, Velasco Antequera, & Jiménez Castellanos, 1994).

Se ha empleado Ludipress en la fabricación de comprimidos de liberación prolongada de diclofenaco sódico por compresión directa. Los test *in vitro* de biodisponibilidad muestran resultados reproducibles. Los comprimidos satisfacen todos los requisitos de la farmacopea rusa que incluyen resistencia a la rotura, friabilidad, homogeneidad, contenido de fármaco, y perfil de liberación prolongado deseado (Zuev, Sadchikova, II, Emshanova, & Lomakina, 2003) (Emshanova, Lashcheva, Sadchikova, & Zuev, 2006).

En (Ashrafi, Chowdhury, & Reza, 2005) se estudia la liberación controlada de cápsulas de hidrocloreuro de metformina que en su composición incorporan goma xantana y Ludipress. Se observa que la presencia de Ludipress alarga el efecto sostenido de algunas formulaciones.

En concreto, la utilización de Ludipress en un 10 %-16 % muestra un efecto importante en la liberación del fármaco que podría interpretarse como un bloqueo de los poros del interior de la matriz por parte de dicho componente. Mayores porcentajes del mismo, mantiene inalterada la velocidad de liberación del fármaco.

4.3.1.1. Ludipress LCE

Es un excipiente tecnoprocesado constituido por lactosa monohidrato y povidona. Se produce como gránulos blancos de libre flujo, inodoro, de sabor neutro, que contiene 96.5 % \pm 1.8 % de α -lactosa monohidrato como diluyente y 3.5 % \pm 0.5 % de polivinilpirrolidona (Kollidon 30) como aglutinante. Es fabricado por un proceso de aglomeración.

A diferencia de Ludipress, no incorpora ningún disgregante. Es totalmente soluble en agua y especialmente apropiado para la formulación de pastillas, tabletas masticables, grageas, tabletas efervescentes y formulaciones de liberación controlada por compresión directa. Es conveniente para fármacos de baja dosis. Las propiedades de compactación se explican por la superficie de surcos, que causa que los gránulos comprimidos se entrelacen fuertemente. Adicionalmente el aglutinante contribuye a la resistencia a la rotura, ya que mantiene las partículas de lactosa unidas (Kolter et al., 1999 y 2003).

Ludipress LCE ha demostrado tener características de compresión superior a una simple mezcla física de sus componentes. La resistencia de la tableta ha demostrado ser independiente de la velocidad de la máquina y geometría de la tableta y no aumenta el almacenamiento. El tiempo de desintegración ha demostrado no aumentar a altas fuerzas de compresión.

4.3.2. Starlac.

Es un excipiente tecnoprocesado formado por un 82 %-88 % de α -lactosa monohidratada y un 12 %-18 % de almidón de maíz, obtenido por spray-drying de almidón en agua purificada sobre lactosa (Meggler). Contiene 85% de α -Lactosa monohidrato [Ph. Eur./ USP-NF/JP] y 15 % de almidón de maíz [Ph. Eur./ USP-NF/JP]. Se produce como un polvo blanco inodoro que fluye libremente debido a su estructura esférica.

Está diseñado principalmente para la compresión directa y combina su fluidez superior con propiedades de desintegración excepcionales. Se puede emplear en tabletas para mejorar la compresibilidad, fluidez y propiedades de desintegración, al ofrecer excelentes propiedades de desintegración. Se puede reducir e incluso evitar el uso adicional de super desintegrantes. Es empleada en formulaciones de dosis baja y dosis media.

StarLac presenta buenas propiedades de flujo debidas a la distribución del tamaño de partícula, a la forma esférica uniforme y a la superficie específica de las mismas; obtenidas por la interacción física de la lactosa con el almidón de maíz durante el proceso de obtención por spray-drying y una aceptable fuerza diametral de rotura, gracias a su contenido en lactosa y una disgregación rápida derivada del almidón (Hauschild et al., 2004). No se observan cambios significativos en los tiempos de disgregación de comprimidos de dicho excipiente como único constituyente cuando se incrementa la fuerza de compresión aplicada, debido a que se mantiene la porosidad de los mismos y el almidón permite la disgregación sin afectar la resistencia a la rotura (Ashish et al., 2005).

En Schwarz y col. (2006), se estudia la influencia de los lubricantes en la producción y tiempo de disgregación de comprimidos preparados a partir de StarLac y Cellactose comparados con otros obtenidos, respectivamente, a partir de sus respectivas mezclas físicas.

Los comprimidos elaborados a partir de los excipientes tecnoprocesados presentan valores de tiempo de disgregación inferiores y asimismo, menor sensibilidad a los lubricantes.

En un estudio comparativo de las propiedades de compresión de StarLac frente a su mezcla física, se observa que la unión de pequeñas partículas de almidón a cristales de α -lactosa monohidratada para constituir las partículas compuestas, éstas aumentan los efectos afines al almidón, mejora la capacidad de unión y compresibilidad respecto a la mezcla física. La formulación de ácido ascórbico con StarLac es posible hasta una proporción de un 70 %, mientras que con la mezcla física solo permite una incorporación hasta un 30 % (Wagner et al., 2002, 2003).

Más recientemente (Limwong et al., 2004) se referencia a otra mezcla tecnoprocesada obtenida mediante la técnica de spray-drying, combinación de celulosa microcristalina y almidón de arroz que se compara frente a almidón spray-dried (Eratab), lactosa/celulosa microcristalina tecnoprocesada (Cellactose), lactosa (Tablettose), y celulosa microcristalina (Vivapur 101).

La compresibilidad del producto de objeto de estudio es superior a la de todos los demás, a excepción de la celulosa microcristalina. Por lo que respecta a las propiedades de flujo, resultan ser inferiores a las de Eratab, pero superiores a las de los restantes excipientes estudiados. Así mismo, los comprimidos obtenidos con esta nueva mezcla presentan una baja friabilidad y buenas propiedades de disgregación.

Como se ha visto, *StarLac* ha sido diseñada para la compresión directa, combinando la buena fluidez y compresibilidad con las propiedades de desintegración rápida. Excipientes o formulaciones que los contienen, como el ácido ascórbico, paracetamol (acetaminofén) y monohidrato de teofilina, muestran ser superiores a una simple mezcla de sus componentes en términos de fluidez, resistencia del comprimido, friabilidad y el tiempo de desintegración. Las partículas de almidón están incrustadas en una matriz que consta principalmente de lactosa monohidrato cristalina, con muy bajas cantidades de lactosa amorfa. Sus propiedades quebradizas y elásticas equilibradas la hacen adecuada para la compactación con rodillos. Los métodos de análisis cuantitativos específicos para ensayos de almidón y lactosa en *StarLac* han sido desarrollados y validados.

Características

- Propiedades de desintegración optimizados
- Excelente dureza por el proceso de pulverización en seco.
- Su excelente fluidez permite una alta uniformidad de peso en las tabletas.
- Alta estabilidad de almacenamiento.

Aplicaciones

- Formulaciones de dosis bajas.
- Núcleos para recubrimiento.
- Formulaciones homeopáticas.

4.3.3. Cellactose.

Es un excipiente tecnoprocesado en polvo que se produce como un polvo inodoro blanco o casi blanco que contiene 73 %-77 % de lactosa monohidrato y 23 %-27 % de celulosa en polvo. Se prepara mediante pulverización seca de la mezcla de los dos ingredientes.

Lactosa monohidrato y celulosa en polvo puede ser empleada en tabletas por compresión directa para mejorar la compresibilidad y la sensación gustativa. Ha demostrado ser superior a una mezcla simple de sus componentes en términos de potencial de dilución, de compresibilidad, de flujo, resistencia a la tracción, susceptibilidad de lubricación y propiedades ideales para una amplia gama de medicamentos.

La compresibilidad es atribuida al efecto sinérgico de consolidación por fragmentación de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa (Garr & Rubinstein, 1991) (Armstrong et al., 1996).

Debido a que la lactosa recubre las fibras de la celulosa, la absorción de humedad es más baja que con la celulosa microcristalina sola. Los comprimidos de Cellactose presentan resistencias a la rotura superiores, junto con valores de friabilidad y tiempo de disgregación inferiores que la mezcla física de lactosa y celulosa. Cellactose presenta así mismo, menor tiempo de disgregación que la Lactosa Fast Flo debido a la presencia de fibras de celulosa en sus partículas (Reimerdes D, 1992).

Comparado con mezclas físicas integradas con 25 % de Avicel PH 101 o Elcema P-100 y un 75 % de Tablettose, Cellactose presenta valores superiores de resistencia a la rotura (Belda & Mielck, 1996).

En (Casalderrey et al., 2004) se compara el potencial de dilución de Cellactose con el de los dos excipientes de composición y tamaño de partícula similares obtenidos, respectivamente, por granulación húmeda y extrusión-esferonización. Para los dos fármacos estudiados, cetaminofeno y furosemida, las propiedades mecánicas de los correspondientes comprimidos son claramente mejores en los formulados con Cellactose que la de los preparados con los otros excipientes, atribuible a una porosidad reducida y a la superficie específica menor del Cellactose.

Al estudiar el efecto de diferentes excipientes de compresión directa en el comportamiento de hinchamiento y cinética de liberación de comprimidos matriciales hidrófilos de verapamilo, Cellactose presenta un comportamiento similar en lo referente a la difusión e hinchamiento proporcionado por tres diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (Algin et al., 2006).

En comprimidos de dipirona, Cellactose presenta un mejor potencial de dilución que Avicel PH 200. Es decir, las propiedades de flujo y compactibilidad de la mezcla de Cellactose y dipirona están menos afectadas (Estrada et al., 2000b).

Se ha observado que en las mezclas binarias de Celulosa Microcristalina/Lactosa Spray-Dried, el mecanismo de deformación en los comprimidos tras el aumento en la proporción de Lactosa SD se modifica de ser del tipo plástico a ser un mecanismo de fragmentación. El incremento de Lactosa SD en la formulación disminuye las propiedades de compactibilidad. El valor de la resistencia a la ruptura y la compresibilidad disminuyó por efecto de la adición de Lactosa SD. Sin embargo, las pruebas reológicas señalaron que la Lactosa SD mejora las propiedades de flujo de manera significativa, pero prolongando el tiempo de desintegración. Por lo que, es aconsejable utilizar para formulaciones con alta proporción de lactosa SD un desintegrante muy efectivo, ya que las características de desintegración per se mostradas fueron muy pobres comparadas con las del Avicel PH-200.

4.3.4. Microcelac.

Es un excipiente tecnoprocesado constituido por un 75 % de lactosa monohidratada y un 25 % de celulosa microcristalina.

La lactosa monohidrato y microcristalina se produce como polvo inodoro blanco o casi blanco que contiene 73 % - 77 % de lactosa monohidrato y 23 % - 27 % de celulosa microcristalina. Se prepara con una mezcla de los dos ingredientes mediante el secado por pulverización.

MicroceLac 100 ha sido diseñado para la formulación de tabletas pequeñas con altas dosis y con un ingrediente activo poco fluido. Se mostró flujo superior y propiedades aglutinantes en comparación con mezclas simples de sus componentes. Las diferencias entre MicroceLac 100 y sus componentes se han evaluado recientemente.

La resistencia a la rotura que se consigue con este excipiente permite una substancial reducción de la fuerza de compresión. Se observan mejores propiedades de flujo y compactibilidad al compararlo frente a mezclas físicas de sus componentes en las mismas proporciones (Goto et al., 1999).

En una evaluación comparativa de MicroceLac frente a mezclas físicas de celulosa microcristalina con tres lactosas diferentes, se observa que el excipiente tecnoprocesado presenta mejores propiedades de flujo. El cambio en las propiedades reológicas es atribuible a la técnica de obtención por spray drying (Meggle AG.) (Michael et al., 2002).

4.3.5. Retalac.

Es un aglomerado de pulverización co-procesado que consiste en partes iguales de α -lactosa monohidrato e hidroxipropilmetilcelulosa HPMC). Es un polvo blanco o ligeramente blanco inodoro. En una mezcla física de los excipientes que difieren en su densidad aparente, la distribución del tamaño de partícula o la forma, se tiene un riesgo de segregación y propiedades de flujo insuficientes.

Retalac, como compuesto, resuelve estos problemas, haciéndolo único para la técnica de compresión directa.

Debido a que se trata de dos componentes co-procesados y éstos no pueden ser separados por métodos mecánicos, no se tiene segregación durante el procesado. La figura muestra gránulos de Retalac, con una textura con alta .

Si el contenido de HPMC excede el 20 % en una formulación, las tabletas no se desintegrarán y gelificarán y por tanto, la disolución del principio activo es retardada. Como ejemplo se tiene el perfil de disolución de una formulación que contiene Teofilina.

Aplicaciones

- Compresión directa, especialmente para formulaciones de liberación sostenida.
- Reemplazo de las formulaciones que utilizan granulación húmeda.
- Fácil de disolver en agua.

Características

- Diseñado especialmente para compresión directa.
- Ayuda a las formulaciones de liberación modificada.
- Mejora la humectabilidad de la HPMC.
- Minimiza la friabilidad.

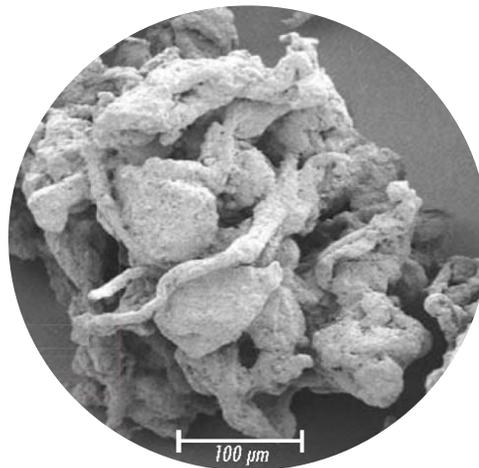


Fig. 19. Imagen del Retalac al microscopio 100X (**Meggle AG.**)

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES.

Con las nuevas tecnologías de producción y la gran demanda de medicamentos, las compañías farmacéuticas tienen el reto de llevar a cabo una producción más eficiente. Algunos retos que se tienen para los excipientes incluyen: alta compactibilidad, buen flujo, buenas propiedades de mezclado (para tener mejor uniformidad de contenido y evitar la alta variación en el peso y la segregación del activo), estabilidad física y química, compatibilidad química entre el activo y costos reducidos. Generalmente, los excipientes no reúnen todas las características antes mencionadas para constituir las formas farmacéuticas por sí solos, por lo que, se generan mezclas de éstos.

A pesar de ello, la lactosa continúa siendo el objeto de investigaciones para satisfacer estas necesidades y se seguirá usando ampliamente a nivel global como excipiente farmacéutico. Esto, debido a las ventajas funcionales que ofrece para diferentes formas farmacéuticas, la disponibilidad, el relativo bajo costo del material, la información toxicológica disponible, la estabilidad física y química, la aceptación por la autoridades sanitarias, la disponibilidad en diferentes y controladas distribuciones de tamaño de partícula y las diferentes propiedades de flujo y compresibilidad.

CAPÍTULO VI.

BIBLIOGRAFÍA

-
- Alderborn, G., & Nyström, C. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. NY, EUA.: Editorial Marcel Dekker.
- Alejandro, J. B. (2004). Módulo II. Farmacia Práctica. En MAD-Eduforma (Ed.), *Manual Auxiliar de Farmacia. Temario General* (pág. 132). España: E-Book.
- Algin, E., Kilicarslan, M., Karatas, A., Yüksel, N., & Baykara, T. (2006). Effects of Direct Tableting Agents on Drug Release Kinetics and Swelling Behavior of Hydrophilic Matrix Tablets. *Turk J. Med. Sci.*(36(3)), 177-184.
- Armstrong, N., Roscheisen, G., & Al-Aghbar, M. (1996). Cellactose as a Tablet Diluent. *Manuf. Chem.*(67), 25-26.
- Ashish, A., & Neves, S. (November 2005). From Commodities to Specialized Excipients [internet]. 68-71.
- Ashrafi, M., Chowdhury, J., & Reza, M. (2005). Controlled Release of Metformin Hydrochloride I. In vitro Release from Physical Mixture Containing Xanthan Gum as Hydrophilic Rate Retarding Polymer. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*(4(1)).
- Baykara T, D. O. (1991). Comparing the Compressibility of Ludipress with the other Direct Tableting Agents by Using Acetaminophen as an Active Ingredient. *Drug Dev Ind Pharm.*(17), 2359-2371.
- Belda, P., & Mielck, J. (1996). The Tableting Behaviour of Cellactose Compared with Mixtures of Celluloses with Lactose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*(42(5)), 325-330.
- Biolnnovators, I. (11 April 2003). Press Release, Biolnnovators Develops Excipio Economics.
- Brittain, H. (1996). Physical powder compaction of pharmaceutical solids. *Bolhuis GK, Chowhan ZT. Materials for direct compression*, 419-499.
- Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G., & Tchoreloff, P. (2006). Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*(64), 66-74.
- Casalderrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gómez-Amoza, J., & Martínez-Pacheco, R. (2000). A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.*(48(4)), 458-462.
- Casalderrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gómez-Amoza, J., & Martínez-Pacheco, R. (2004). A comparison of Drug Loading Capacity of Cellactose with Two ad hoc Processed Lactose Cellulose Direct Compression Excipients. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*(52(4)), 398-401.
- Cavallari, C., Albertini, B., Rodríguez, L., Tabasco, A., & Fini, A. (2005). Release of indomethacin from ultrasound dry granules containing lactose-based excipients. *Journal of Controlled Release.*(102), 39-47.
- Charles, A. (1985). *Ciencia de la Leche: principios de técnica lechera*. Reverte.

-
- CLAL.it. (03 de 07 de 2014). Obtenido de http://www.clal.it/en/index.php?section=produzioni_usa_lattosio&annata=2008#tabella
- Codexalimentarius. (14 de Abril de 2014). Obtenido de http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf
- Dev, K. e. (1988). Coprocessed Microcrystalline Cellulose and Calcium Carbonate and Its Preparation. *US Patent No. 4, 744, 987 to FMC Corporation.*
- DFE Pharma. (4 de Abril de 2014). Obtenido de <http://www.dfepharma.es/es-es/knowledge-base/technical%20papers.aspx>
- Doelker, E., Massuelle, D., & Veuillez, F. a. (1995). Morphological, packing, flow and tableting properties of new avicel types. *Drug Dev. Ind. Pharm.*(21(6)), 643-661.
- Emshanova, S., Lashcheva, O., Sadchikova, & Zuev, A. (2006). Direct Molding of Tablets with Prolonged Drug Release. (40(8)), 448-451.
- Estrada Flores, L., López Arellano, R., & Díaz Esquivel, J. (2000a). Lubricant susceptibility of Cellactose and Avicel PH-200: a quantitative relationship. *Drug Dev. Ind. Pharmacy.*(26(4)), 297-305.
- Estrada Flores, L., López Arellano, R., & Díaz Esquivel, J. (2000b). Study of Load Capacity of Avicel PH-200 and Cellactose, Two Direct Compression Excipients, using experimental Design. *Dev. Ind. Pharmacy.*(26(4)), 465-469.
- Fox, P. P. (2009). *Advanced Dairy Chemistry* (Vols. volume 3: Lactose, water, salts and minor constituents). (Springer, Ed.) Elsevier.
- Garr, J., & Rubinstein, M. (1991). Compaction Properties of a Cellulose-Lactose Direct Compression Excipient. *Pharm. Tech. Int.*(3), 24-27.
- Gennaro., R. (2003). *Farmacía*. (20a. Ed. ed., Vol. Tomo I.). Editorial Médica Panamericana.
- Gohel MC, J. P. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Sci.*(8), 76-93.
- Goto K., S. H. (1999). Pharmaceutical Evaluation of Multipurpose Excipients for Direct Compressed Tablet Manufacture: Comparisons of the Capabilities of Multipurpose Excipients with Those in General Use. *Drug Dev. Ind. Pharm.*(25(8)), 869-878.
- Guillard, X., Toure, P., & Roland, M. (1976). Deterination of the binding energy of diluents during direct compression. *Pharm Acta Helv.*(51(78)), 226-231.
- Gunsel WC, L. L. (1963). Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared form Conventionally-Processed and Spray-Dried Lactose. *J Pharm Sci.*, 52, 178.
- Gunsel, W. C., & Lachman, L. (1963). Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared from Conventionally processed and Spray-dried Lactose. *J. Pharmaceut. Sci.*, 52: 178-182.
- Hauschild, K., & Picker, K. (2004). Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation [internet]. *AAPS Pharm. Sci.*, 6(2): article 16.

-
- Heinz, R., Wolf, H., Schuchmann, H., End, L., & Kolter, K. (2000). Formulation and Development of Tablets Based on Ludipress and Scale-Up from Laboratory to Production Scale. *Drug Dev. Ind. Pharm.*(26(5)), 513-521.
- Hobman, P. (1984). Review of process and products for utilization of lactose in deproteinated milk serum. *J. Dairy Science*(67), 2631-2653.
- Kollidon. (1993). *Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry* (2 ed. ed.). Ludwigshafen.
- Kolter, K., Heinz, R., & Fussnegger, B. (1999). Compression properties of Ludipress LCE a new direct compression excipient. *Technical Information MER 9932*.
- Kolter, K., Heinz, R., Fussnegger, B., & LCE, L. (2003). A new direct compression excipient. *Excipients and Actives for Pharma*.(10), 2-3.
- Lactose & its derivatives*. (14 de Mayo de 2007). Obtenido de <http://lactose.ru/symp>
- Limwong, V., Sutanthavibul, N., & Kulvanich, P. (2004). Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Coprocessed Excipient for Direct Compression. *AAPS PharmaSciTech*.(5(2)), article 30.
- Marshall, K., & Sixsmith, D. (1976). Flow properties of microcrystalline cellulose powders. *J Pharm Pharmacol*.(28), 770-771.
- Meggle AG. (s.f.). Obtenido de Technical information [internet]. Disponible en : <http://www.meggle-pharma.de/en/product/uebersicht/starlac>.
- Michoel, A., Rombaut, P., & Verhoye, A. (2002). Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets. *Pharm Dev. Technol*.(7(1)), 79-87.
- Mira, J., Luigi, G., & Carol, M. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Review. *PSTTT*(3(2)), 58-63.
- Monedero Perales, M., Muñoz Ruiz, A., Velasco Antequera, M. V., & Jiménez Castellanos, M. (1994). Study of the Compaction Mechanisms of Lactose-Based Direct Compression Excipients Using Indentation Hardness and Heckel plot. *J. Pharm Pharmacol*.(46), 177-181.
- Moreton, R. (1996). Tablet Excipients to the Year 2001: A look into the Crystal Ball. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22(1), 11-23.
- Muñoz Ruiz, A. M., Muñoz Muñoz, N., Monedero Perales, M., Velasco Antequera, M. V., & Jiménez Castellanos Ballesteros, M. R. (1993). Determinación de la fluidez de sólidos a granel. Métodos (I). *Ind. Farm*.(1), 49-55.
- Muñoz-Ruiz, A., Borrero-Rubio, J., & Jiménez-Castellanos, M. (1992). Rheology of a New EXcipient for Direct Compression: Ludipress. *Pharm. Acta Helv*.(67), 223-226.
- Nachaegari S.K., B. A. (2004). Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm Technology*, 52-64.

-
- Norma, X. T. (2006). Estudio sobre el mecanismo de compresión de excipientes celulosicos y de lactosa para compresión directa. Cd. de México, Distrito Federal, México: Facultad de Química. UNAM.
- Pilcer, G., Wauthoz, N., & Amighi, K. (2012). Lactose characteristics and the generation of the aerosol. *Advanced Drug Delivery Reviews*(64), 233-256.
- Plaizer-Vercammen, J., & Van Den Bossche, H. (1992). Evaluation of the Tableting Properties of a New Excipient for Direct Compression. *Pharm Ind.*(54), 973-977.
- Plaizer-Vercammen, J., & Van Den Bossche, H. (1993). Evaluation of the Tableting Properties of a New Excipient for Direct Compression. *Drugs Made in Germany*(36), 133-137.
- R.S. Guad, S. J. (2006). *Natural Excipients* (2da. ed.). Prgati Books Pvt. Ltd.
- Reimerdes D, A. K. (1992). Tableting with Co-processed Lactose-Cellulose Excipients. *Manuf Chem.*, 63, 21-24.
- Reimerdes, D. (1993). The Near Future of Tablet Excipients. *Manufacturing Chemist.*(64(7)), 14-15.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Weller, P. (2006a). Microcrystalline cellulose. En *Handbook of Pharmaceutical excipients*. (5ta. edición ed., págs. 132-135). London: American Pharmaceutical Association.
- Schawrz, E., Fichtner, V., Irlinger, B., & Haeusler, O. (March 2006). Influence of lubricants on the tableting and disintegration time of tablets made up of coprocessed excipients vs. the physical blends. *Proc 5th. World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology.*, 27-30.
- Schidt PC., R. C. (1994b). Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part II: Inactive Blending and Tableting with Micronized Gibenclamide. *Drug Dev. Ind. Pharm.*(20), 2927-2952.
- Schmidt PC., R. C. (1994a). Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(18), 2899-2925.
- Shangraw RF, W. J. (1981). Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression: Part 1. *Pharm Technol.*, 5(9), 69-78.
- Shangraw, R. (1997). Emerging Trends in the Use of Pharmaceutical Excipients. *Pharm Technol.*, 21(6), 36-42.
- Shangraw, R. (1997). Emerging Trends in the Use of Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Technol.*(21(6)), 36-42.
- Shangraw, R. F. (2002). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. USA.: Marcel Dekker.
- Tableting Binder Improves Production . (March 2001). *Nutricional Outlook. Tech File*.
- Tobyn, M. J., McCarthy, G. P., Staniforth, J. N., & Stephen, E. (1998). Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics.*(169), 183-194.

-
- Wagner, K., & Dressler, J. (2002). A Corn Starch/a-Lactose Monhydrate compound as a new directly compressible excipient. *Pharm. Ind.*(64(9)), 992-999.
- Wagner, K., & Dressler, J. (2003). A Corn Starch/a-Lactose Monohydrate compound as a Directly compressible excipient. *Pharm. Technol. Eur.*, 15(3), 33-40.
- Whiteman M., Y. R. (1988). Evaluation of Six Lactose-Based Materials as Direct Compression Tablet Excipients. *Drug Dev. Ind. Pharm.*(14), 1023-1040.
- Wingard L., L. B. (1980). *Enzyme Engineering*. . Nueva York, Estados Unidos de América.: Plenum Press.
- Yang S., I. T. (1988). Lactose hydrolysis and oligosaccharides formation catalyzed by beta-galactosidase. Kinetics and mathematical modeling. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 542, 417-422.
- Zadow, J. (1984). Lactose: properties and uses. *J. Dairy Science*, 67, 2654-2679.
- Zadow, J. (1992). *Whey and Lactose Processing*. London: Elsevier Applied Science.
- Zuev, A. P., Sadchikova, N., Il, T., Emshanova, S., & Lomakina, V. (2003). Development of the Composition and Production Technology of Carvedilol Tablets. *Pharmaceutical Chemistry Journal*(37), 594-598.