



---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**



**DOCTORADO INSTITUCIONAL EN INGENIERÍA  
Y CIENCIA DE MATERIALES**

**EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS FORMAS CRISTALINAS DE  
LACTOSA: ANÁLISIS DE ISOTERMAS DE SORCIÓN Y DETERMINACIÓN DE DIAGRAMAS DE  
ESTADO**

Tesis Que Para Obtener El Grado De:  
**Doctor En Ingeniería Y Ciencia De Materiales**

Presenta:  
**M.C. Edgar Enrique Lara Mota**

Comité Tutorial:  
**Directora: Dra. María Zenaida Saavedra Leos**  
**Co-Director: Dr. César Cutberto Leyva Porras**  
**Tutor: Dra. Yolanda Terán Figueroa**



---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



**DOCTORADO INSTITUCIONAL EN INGENIERÍA  
Y CIENCIA DE MATERIALES**

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS FORMAS CRISTALINAS DE  
LACTOSA: ANÁLISIS DE ISOTERMAS DE SORCIÓN Y DETERMINACIÓN DE DIAGRAMAS DE  
ESTADO

Tesis Que Para Obtener El Grado De:

**Doctor En Ingeniería Y Ciencia De Materiales**

Presenta:

**M.C. Edgar Enrique Lara Mota**

SINODALES:

**ASESORA:**

Dra. María Zenaida Saavedra Leos

---

**COASESOR:**

Dr. César Cutberto Leyva Porras

---

**TUTOR:**

Dra. Yolanda Terán Figueroa

---

**SINODALES**

Dr. Rodolfo Cisneros Almazán

---

Dra. Claudia Álvarez Salas

---

**SINODAL EXTERNO:**

Dr. Alberto Toxqui Terán

---

**Proyecto realizado en:**

Laboratorio de Investigación de Ingeniería Agroindustrial, de la Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de San Luis Potosí y en el Laboratorio de Análisis Térmico y Laboratorio de Rayos X del Centro de Investigación en Materiales Avanzados (CIMAV) Unidad Chihuahua CUU.

**Con financiamiento de:**

Secretaría de Ciencia, Innovación, Humanidades y Tecnología (SECIHTI) a través del apoyo económico otorgado a través de la beca número 812527 brindada para la realización de mis estudios de doctorado

El programa de Doctorado Institucional en Ingeniería y Ciencia de Materiales (DICIM) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) de la SECIHTI, en el Nivel Doctorado (Consolidado).



Evaluación de las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas de lactosa: análisis de isothermas de sorción y determinación de diagramas de estado por Edgar

Enrique Lara Mota esta obra está bajo una licencia de [creative commons reconocimiento-nocomercial-sinobraderivada 4.0 internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## ***Agradecimientos***

La culminación de este doctorado representa mucho más que la obtención de un grado académico; es el resultado de un camino de esfuerzo, constancia y crecimiento personal. A lo largo de este proceso he tenido la fortuna de contar con el apoyo de personas que, de distintas maneras, hicieron posible llegar hasta este momento, y a quienes expreso mi más sincero agradecimiento.

Agradezco profundamente a mi directora de tesis, la Dra. María Zenaida Saavedra Leos, por brindarme la oportunidad de culminar esta etapa bajo su dirección, por su confianza y por el acompañamiento constante a lo largo de este proceso. Su guía, dedicación y ejemplo han sido fundamentales en mi formación académica y profesional.

Agradezco sinceramente a mi codirector, el Dr. César Leyva Porra, por acompañarme durante este camino, por enseñarme nuevas formas de trabajar y de enfrentar los retos académicos, y por haber sido un apoyo importante en momentos que no siempre fueron sencillos. Su respaldo y disposición fueron esenciales para continuar avanzando.

Agradezco también a mis sinodales por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y por sus valiosas observaciones, las cuales contribuyeron a fortalecerlo. De manera muy especial, agradezco a la Dra. Claudia Álvarez Salas por acompañarme nuevamente en esta etapa de mi formación. Su presencia sigue siendo de gran importancia no solo en lo académico, sino también en lo personal, siendo una persona muy especial en mi vida y en mi trayectoria.

Mi agradecimiento más profundo es para mi familia, quienes han sido el pilar más firme a lo largo de toda mi vida.

A mis padres, por su amor incondicional, por creer siempre en mí y por enseñarme que el esfuerzo y la perseverancia hacen posible alcanzar las metas. Gracias por acompañarme en cada paso, por sostenerme en los momentos difíciles y por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A mis hermanos, por su cariño constante y por recordarme siempre que no estoy solo. A mis sobrinos, quienes con su alegría han dado luz a muchos momentos y se han convertido en una motivación más para seguir creciendo y ser mejor cada día.

Agradezco también a todas las personas que formaron parte de mi proceso de formación. Muchas de ellas, incluso sin saberlo, me impulsaron a exigirme más y a continuar avanzando. Cada enseñanza, cada palabra de aliento y cada experiencia compartida dejaron una huella que me acompañará siempre.

Este trabajo representa años de dedicación, pero también refleja el apoyo, la confianza y el cariño de quienes han estado presentes en mi camino. Hoy concluye una etapa importante, pero también comienza una nueva, llevando conmigo todo lo aprendido y el profundo agradecimiento hacia quienes hicieron posible llegar hasta aquí.

## ***Índice General***

Índice de Figuras .....	v
1. Introducción .....	1
2. Justificación .....	3
3. Revisión bibliográfica .....	4
3.1 Lactosa: origen, descubrimiento y relevancia industrial .....	4
3.2 Estructura química de la lactosa .....	5
3.3 Propiedades fisicoquímicas de la lactosa .....	7
3.4 Lactosa como ingrediente funcional en sistemas alimentarios y farmacéuticos ....	8
3.5 Estructura del estado sólido y polimorfismo de la lactosa .....	11
3.5.1 Lactosa amorfa y cristalina .....	11
3.5.2 $\alpha$ -lactosa monohidratada.....	12
3.5.3 $\alpha$ -lactosa anhidra, estable e inestable .....	13
3.5.4 $\beta$ -lactosa anhidra .....	14
3.6 Técnicas analíticas para la caracterización fisicoquímica de la lactosa .....	16
3.7 Fenómenos de sorción de agua en sólidos cristalinos .....	24
3.8 Isotermas de sorción aplicadas a carbohidratos y lactosa .....	25
3.9 Diagramas de estado y estabilidad fisicoquímica de la lactosa.....	26
4 Objetivos .....	29
4.1 Objetivo general .....	29
4.2 Objetivos específicos.....	29
5 Publicaciones y actividades derivadas del proyecto .....	30
5.1 Publicaciones en revistas. ....	30
5.2 Publicaciones en congresos.....	56

6. Cursos.....	67
7. Otras actividades.....	70
8. Conclusiones generales .....	80
9. Referencias bibliográficas .....	82

## Índice de Figuras

<i>Figura 1. Estructura química de la lactosa. ....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 2. Formas isoméricas de la lactosa <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>. ....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 3. Mecanismo de reacción para la mutarrotación de lactosa. ....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 4. Morfología típica de la <math>\alpha</math>-lactosa monohidratada ....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 5. Morfología típica de <math>\beta</math>-lactosa.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 6. Caracterización DSC de anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021).....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 7. Caracterización TGA de anómeros de lactosa.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 8. Caracterización DRX de anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021).....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 9. Caracterización espectroscópica mediante FTIR de anómeros de lactosa (Kirk et al., 2007)</i> <i>.....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 10. Caracterización de los anómeros de lactosa mediante espectroscopia Raman (López-Pablos et al., 2018) .....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 11. Morfología de los anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021) .....</i>	<i>23</i>

## **1. Introducción**

La lactosa es uno de los principales carbohidratos presentes en sistemas lácteos y constituye un componente determinante en la estabilidad física de numerosos productos en polvo utilizados en las industrias alimentaria y farmacéutica. En la industria de alimentos, la lactosa forma parte de formulaciones como leche en polvo, fórmulas infantiles y productos deshidratados, mientras que en la industria farmacéutica es ampliamente utilizada como excipiente debido a sus propiedades de compresibilidad, estabilidad química y disponibilidad comercial. En estado sólido, la lactosa puede presentarse en diferentes formas cristalinas, siendo la  $\alpha$ -lactosa monohidratada la forma más común y termodinámicamente estable en condiciones ambientales. Por el contrario, la  $\beta$ -lactosa anhidra se obtiene bajo condiciones específicas de procesamiento y su obtención en forma cristalina pura resulta más compleja, lo que ha limitado su estudio en comparación con la forma  $\alpha$ . Las diferencias estructurales entre ambas formas cristalinas influyen de manera significativa en propiedades como la sorción de humedad, la estabilidad térmica y el comportamiento durante el almacenamiento, por lo que su análisis resulta relevante desde un punto de vista fisicoquímico.

La estabilidad de las formas cristalinas de lactosa está fuertemente influenciada por la interacción con el agua, la cual puede inducir transformaciones estructurales. En este contexto, las isotermas de sorción permiten describir la relación entre la actividad de agua y el contenido de humedad de equilibrio, proporcionando información sobre la capacidad de adsorción de agua y las regiones de estabilidad del material. De manera complementaria, los diagramas de estado permiten integrar los efectos de la temperatura y del contenido de agua en la estabilidad del sistema, constituyendo una herramienta útil para identificar las condiciones en las que cada forma cristalina puede mantenerse estable.

La caracterización fisicoquímica de las formas cristalinas de lactosa requiere la aplicación de diferentes técnicas analíticas que permitan describir sus propiedades desde distintos enfoques. Las técnicas térmicas como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) permiten identificar transiciones térmicas y pérdidas de masa asociadas a la eliminación de agua estructural o a procesos de descomposición. Las técnicas estructurales como la difracción de rayos X (DRX) permiten identificar fases cristalinas y determinar el grado de cristalinidad. Las técnicas espectroscópicas como FTIR y Raman permiten analizar la estructura molecular y diferenciar las formas anoméricas de lactosa mediante

vibraciones características. Finalmente, la microscopía electrónica de barrido (SEM) permite observar la morfología de los cristales y establecer diferencias en la forma y tamaño de las partículas. En conjunto, estas técnicas permiten una caracterización integral que facilita la diferenciación entre  $\alpha$ -lactosa monohidratada y  $\beta$ -lactosa anhidra.

El estudio de las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas de lactosa resulta de particular importancia debido a que la estabilidad de los sistemas sólidos que contienen lactosa depende en gran medida de la forma cristalina presente y de su interacción con la humedad ambiental. Cambios relativamente pequeños en la actividad de agua o en la temperatura pueden inducir transformaciones estructurales que afectan propiedades macroscópicas como la fluidez, el apelmazamiento y la estabilidad durante el almacenamiento. Estas transformaciones son relevantes tanto en productos alimentarios como en formulaciones farmacéuticas, donde la estabilidad física del sólido puede influir en la calidad, vida de anaquel y desempeño del producto final.

En este contexto, la evaluación de las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas de lactosa permite generar información fundamental para comprender la relación entre estructura cristalina, comportamiento de sorción y estabilidad del sólido. El análisis conjunto de isotermas de sorción y diagramas de estado permite establecer un marco experimental para describir la influencia de la humedad y la temperatura sobre la estabilidad de las distintas formas cristalinas. Este enfoque no solo permite interpretar el comportamiento fisicoquímico de la lactosa, sino que también proporciona bases para la predicción de su estabilidad en condiciones de almacenamiento y procesamiento tanto en sistemas alimentarios como farmacéuticos.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar las propiedades fisicoquímicas de los anómeros comerciales de lactosa mediante el análisis de isotermas de sorción y la determinación de diagramas de estado, con la finalidad de diferenciar los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  y establecer las condiciones óptimas de almacenamiento bajo las cuales presentan mayor estabilidad.

## **2. Justificación**

La lactosa es un disacárido ampliamente utilizado en las industrias alimentaria y farmacéutica debido a sus propiedades funcionales y a su disponibilidad. En estado sólido se encuentra principalmente como  $\alpha$ -lactosa monohidratada, mientras que la  $\beta$ -lactosa anhidra se obtiene bajo condiciones más específicas, presentando diferencias estructurales que influyen en su comportamiento fisicoquímico, particularmente en su interacción con la humedad y su estabilidad durante el almacenamiento.

La sorción de agua constituye uno de los factores más importantes que afectan la estabilidad de las formas cristalinas de lactosa, ya que variaciones en la humedad y la temperatura pueden inducir cambios en la estructura sólida y en las propiedades físicas del material. Por ello, el análisis de isothermas de sorción y la construcción de diagramas de estado representan herramientas fundamentales para comprender el comportamiento de la lactosa y establecer condiciones adecuadas de almacenamiento.

En este contexto, resulta necesario realizar una caracterización fisicoquímica que permita diferenciar los anómeros comerciales de lactosa mediante técnicas analíticas como calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, difracción de rayos X, espectroscopía FTIR y Raman, y microscopía electrónica de barrido, las cuales permiten identificar los polimorfos en las muestras de lactosa.

La presente investigación permitirá generar información que ayude a comprender mejor el comportamiento fisicoquímico de los anómeros comerciales de lactosa e identificar las condiciones en las que presentan mayor estabilidad. Los resultados obtenidos podrán servir como base para un manejo y almacenamiento óptimo, así como para su uso más eficiente en aplicaciones alimentarias y farmacéuticas.

### **3. Revisión bibliográfica**

#### **3.1 Lactosa: origen, descubrimiento y relevancia industrial**

Se ha reportado que la lactosa es el principal carbohidrato presente en la leche de los mamíferos y constituye una de las fuentes naturales más importantes de energía durante las primeras etapas de la vida. En el siglo XVII, Fabricio Bartoletti fue el primero en mencionar a la lactosa como un componente de la leche; sin embargo, su identificación como un azúcar distinto y su caracterización química se desarrollaron de manera progresiva a lo largo de los siglos XVIII y XIX, de forma paralela al avance de la química orgánica y de los métodos analíticos para el estudio de carbohidratos. Inicialmente, la aplicación de la lactosa se limitó a su valor nutricional; no obstante, el desarrollo de la industria láctea moderna permitió ampliar su uso hacia diversas aplicaciones industriales y tecnológicas (Nickerson, 1979).

La producción masiva de queso y sus derivados propició un aumento significativo en los volúmenes de suero de leche, lo que a su vez generó la necesidad de aprovechar un material que inicialmente era considerado un residuo de estos procesos. Para valorizar la lactosa presente en el suero de leche, se implementaron procesos de recuperación y purificación que representaron una solución económica y tecnológica. Estos desarrollos dieron origen a la estandarización industrial de la cristalización de la lactosa, la cual, en conjunto con las etapas de secado y refinamiento, permitió su producción a gran escala. A medida que la lactosa adquirió relevancia económica como producto de valor comercial, el interés científico por este disacárido se incrementó, orientándose inicialmente a la comprensión de los mecanismos de cristalización y de las variables que influyen en su pureza, estabilidad y comportamiento físico. (Fox y McSweeney, 1998; Walstra et al., 2006).

Como la mayoría de los azúcares en estado cristalino, la lactosa presenta un comportamiento complejo cuando se expone a condiciones de elevada humedad relativa y temperatura. Con el uso creciente de la lactosa a nivel industrial, los retos asociados a su implementación en diversas aplicaciones se incrementaron, debido a que este disacárido presenta fenómenos como apelmazamiento, pérdida de fluidez y transformaciones estructurales durante el almacenamiento (Nickerson, 1974; Walstra et al., 2006).

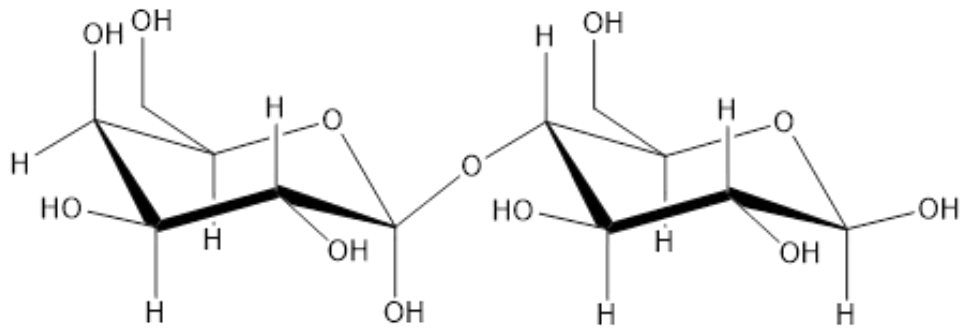
Estos fenómenos condujeron a la conclusión de que la lactosa no puede considerarse un material químicamente simple, sino un sistema sólido cuya estructura cristalina y estado físico influyen de manera

significativa en sus propiedades funcionales y tecnológicas (Fox & McSweeney, 1998; Jouppila & Roos, 1994).

En consecuencia, la lactosa comenzó a ser objeto de numerosos estudios fisicoquímicos y termodinámicos enfocados en evaluar su estabilidad y su interacción con el agua. Dichas investigaciones sentaron las bases para el análisis de su comportamiento de sorción de humedad mediante el uso de modelos matemáticos de isotermas, con el objetivo de predecir condiciones óptimas de almacenamiento, procesamiento y estabilidad del producto (Roos, 2009).

### 3.2 Estructura química de la lactosa

La lactosa (4-O-β-D-galactopiranosil-D-glucopiranososa) es un disacárido constituido por una unidad de galactosa y una de glucosa, unidas mediante un enlace glucosídico β(1→4) (Figura 1). Debido a que el carbono anomérico de la glucosa permanece libre, la lactosa presenta las características propias de los azúcares reductores (Badui Dergal, 2006).



**Figura 1.** Estructura química de la lactosa.

La lactosa puede existir en dos formas, α y β, las cuales corresponden a anómeros que se diferencian por la orientación espacial del grupo hidroxilo unido al carbono anomérico (C1) del residuo de glucosa en la estructura hemiacetal (Figura 2).



2015). Dicho equilibrio depende solo ligeramente de la temperatura y no se ve significativamente afectado por el pH del medio.

Desde el punto de vista cinético, la mutarrotación de la lactosa sigue una reacción de primer orden, cuya velocidad aumenta de manera notable con el incremento de la temperatura. La presencia de sales minerales, como las que se encuentran naturalmente en la leche, acelera la mutarrotación hasta aproximadamente el doble en comparación con el agua pura. En contraste, concentraciones elevadas de azúcares, como las presentes en la leche condensada azucarada, reducen de forma significativa la velocidad de mutarrotación (Walstra & Jenness, 1984).

### *3.3 Propiedades fisicoquímicas de la lactosa*

La lactosa presenta un conjunto de propiedades fisicoquímicas que dependen estrechamente de su estructura molecular, de su estado sólido y de su interacción con el agua. En condiciones normales, se presenta como un sólido cristalino de color blanco a ligeramente amarillento, con un sabor débilmente dulce y una solubilidad en agua moderada en comparación con otros carbohidratos de bajo peso molecular, como la sacarosa o la glucosa. Estas características han determinado tanto su comportamiento durante el procesamiento industrial como su estabilidad durante el almacenamiento (Fox & McSweeney, 1998; Walstra et al., 2006). Desde el punto de vista estructural, la lactosa puede existir en diferentes estados sólidos, principalmente como  $\alpha$ -lactosa monohidratada y  $\beta$ -lactosa anhidra, cuyas propiedades fisicoquímicas difieren de manera significativa. La  $\alpha$ -lactosa monohidratada es la forma más estable a temperatura ambiente y presenta una solubilidad relativamente baja, mientras que la  $\beta$ -lactosa anhidra muestra una solubilidad considerablemente mayor en agua, lo que influye directamente en los procesos de cristalización, recristalización y secado. Estas diferencias han sido ampliamente documentadas en estudios clásicos sobre cristalización de lactosa y sistemas lácteos concentrados (Nickerson, 1974; Jouppila & Roos, 1994).

En contraste, la lactosa en estado amorfo se caracteriza por su elevada higroscopicidad y marcada dependencia de la actividad de agua. La absorción de pequeñas cantidades de humedad incrementa la movilidad molecular, lo que puede inducir fenómenos como la transición vítrea o la recristalización, procesos asociados a problemas tecnológicos tales como el apelmazamiento, la pérdida de fluidez y cambios en la estabilidad estructural de polvos lácteos (Huppertz & Gazi, 2016; Potes & Roos, 2022).

En términos térmicos, la lactosa presenta un punto de fusión cercano a 203 °C; sin embargo, antes de alcanzar esta temperatura, las formas hidratadas pueden experimentar procesos de deshidratación y reordenamiento estructural. En particular, la  $\alpha$ -lactosa monohidratada libera su agua de cristalización en un intervalo intermedio de temperatura, lo que puede dar lugar a la formación parcial de lactosa anhidra o a fases amorfas transitorias. Estos cambios estructurales tienen implicaciones importantes en la estabilidad del material y en su comportamiento durante el almacenamiento y procesamiento térmico (Roos, 2009; Levine & Slade, 1991). La higroscopicidad de la lactosa cristalina es relativamente baja en comparación con otros azúcares; no obstante, esta propiedad puede verse modificada de manera significativa cuando el material contiene fracciones amorfas o presenta una elevada superficie específica, como ocurre en polvos obtenidos por secado por aspersión. En estas condiciones, la absorción de humedad puede inducir fenómenos de cohesión, apelmazamiento y pérdida de fluidez, afectando negativamente sus propiedades funcionales (Jouppila & Roos, 1994; Fitzpatrick et al., 2007).

Del mismo modo, es importante resaltar que las propiedades fisicoquímicas de la lactosa se encuentran estrechamente determinadas por su forma cristalina, el grado de orden estructural y el contenido de agua asociado a la matriz sólida. Entre las propiedades más relevantes destacan la solubilidad, la estabilidad térmica, la higroscopicidad y la capacidad de experimentar transiciones sólido-sólido, las cuales condicionan su desempeño durante el procesamiento y el almacenamiento, especialmente en sistemas deshidratados (Listiohadi et al., 2008; McSweeney et al., 2022).

Adicionalmente, la lactosa presenta propiedades físicas de gran interés tecnológico, tales como buena compactabilidad, estabilidad química y compatibilidad con una amplia variedad de ingredientes activos. Estas características han favorecido su uso extensivo como excipiente en la industria farmacéutica y como ingrediente funcional en sistemas alimentarios, donde su desempeño depende no solo de su composición química, sino también de su forma cristalina, contenido de humedad y condiciones de procesamiento (Rowe et al., 2009).

### *3.4 Lactosa como ingrediente funcional en sistemas alimentarios y farmacéuticos*

Se ha reportado que la lactosa es un ingrediente funcional clave en la industria alimentaria y farmacéutica, debido a propiedades como su bajo poder edulcorante, elevada estabilidad química y amplia compatibilidad

con diversos componentes de formulación. En el ámbito alimentario, la lactosa se utiliza de manera extensiva en productos de panificación, confitería, fórmulas infantiles y productos lácteos en polvo, donde desempeña funciones tecnológicamente relevantes. Entre estas funciones se incluye el control de la textura, la promoción del desarrollo de color y sabor a través de reacciones de pardeamiento no enzimático, particularmente la reacción de Maillard, así como la modulación de la estabilidad física y química durante el almacenamiento (Walstra et al., 2006; Aguilera & Lillford, 2008).

Por otra parte, la lactosa influye de manera significativa en el comportamiento físico de la matriz en la cual es agregada, debido a su capacidad para interactuar con el agua y modificar las interacciones entre partículas sólidas. Diversas investigaciones han demostrado que la absorción de humedad por parte de polvos que contienen lactosa, especialmente cuando existe una fracción amorfa significativa, puede conducir a un aumento en la cohesión entre partículas y a una disminución de la fluidez del polvo, promoviendo fenómenos de apelmazamiento y “caking” durante el almacenamiento (Fitzpatrick et al., 2007; Hourigan et al., 2013). El agua actúa como plastificante, reduciendo la temperatura de transición vítrea de los componentes amorfos y facilitando la aparición de puentes líquidos entre partículas que incrementan las fuerzas cohesivas y, por ende, deterioran las propiedades de flujo (Roos & Karel, 1991).

Adicionalmente, se ha observado que cuando los sistemas sólidos son expuestos a niveles elevados de humedad, la plastificación inducida por el agua puede favorecer la movilidad molecular en la fase amorfa, lo cual facilita la transición hacia estados más cohesivos y la formación de estructuras densificadas que comprometen la integridad física del polvo. En estos casos, la transición vítrea y la posterior cristalización de lactosa amorfa influyen directamente el comportamiento estructural y funcional de la matriz, incrementando la tendencia al apelmazamiento y reduciendo la estabilidad física del producto final (Fitzpatrick et al., 2007; Roos & Drusch, 2015).

Con respecto a su uso en la industria farmacéutica, la lactosa es uno de los excipientes más empleados en formulaciones sólidas, particularmente en tabletas comprimidas, cápsulas y sistemas de liberación pulmonar. Su amplia aplicación se debe a sus propiedades de compresibilidad, distribución controlable del tamaño de partícula y comportamiento relativamente estable frente a la humedad, lo que le permite desempeñar funciones como agente de carga y material portador. No obstante, se ha reportado que pequeñas variaciones en la forma cristalina de la lactosa, así como en su contenido de humedad, pueden

influir de manera significativa en la uniformidad de la dosis, la estabilidad del principio activo y el desempeño del producto final, afectando parámetros críticos como la dureza, la disolución y la reproducibilidad del proceso de manufactura (Brittain, 2009; Listiohadi et al., 2008).

Además de sus funciones tecnológicas convencionales, la lactosa desempeña un papel importante en la formación y estabilidad de la microestructura de sistemas deshidratados. En productos como leches en polvo y fórmulas infantiles, la lactosa puede constituir una fracción significativa de los sólidos totales, por lo que sus propiedades fisicoquímicas influyen directamente en la estructura interna de las partículas obtenidas mediante procesos de secado. Se ha reportado que la distribución de fases cristalinas y amorfas de lactosa determina características como la porosidad, la densidad aparente y la resistencia mecánica de las partículas, lo cual repercute en propiedades funcionales como la rehidratación, la solubilidad y la estabilidad durante el almacenamiento (Schuck 2024).

Asimismo, la presencia de lactosa amorfa puede influir en la estabilidad de otros componentes sensibles, tales como proteínas y compuestos bioactivos, debido a su capacidad para formar matrices vítreas que limitan la movilidad molecular. En este contexto, la lactosa ha sido ampliamente estudiada como agente estabilizante en sistemas deshidratados, donde la transición vítrea representa un parámetro crítico para la conservación de la calidad del producto. Sin embargo, la estabilidad de estas matrices depende fuertemente de la actividad de agua y de la temperatura de almacenamiento, factores que pueden inducir recristalización y pérdida de estabilidad estructural (Haque & Roos, 2004).

En años recientes, el control de las propiedades estructurales de la lactosa ha adquirido mayor relevancia debido a la necesidad de garantizar la reproducibilidad de los procesos industriales. La variabilidad en parámetros como el tamaño de partícula, el grado de cristalinidad y el contenido de humedad puede generar diferencias significativas en el comportamiento tecnológico del material, afectando operaciones como mezcla, transporte y compactación. Por esta razón, la lactosa ha dejado de considerarse únicamente como un ingrediente pasivo, para ser estudiada como un material sólido complejo cuyo desempeño depende de su estado físico y de su historia de procesamiento (Markl & Zeitler, 2017).

En particular, la relación entre estructura cristalina e interacción con el agua ha sido identificada como uno de los factores determinantes en la estabilidad de la lactosa durante el almacenamiento. La comprensión de

estos fenómenos ha permitido establecer estrategias de control basadas en parámetros fisicoquímicos y termodinámicos, contribuyendo al diseño de materiales con propiedades funcionales más predecibles y estables (Haque & Roos, 2004; Shi et al., 2024).

En la actualidad, los productos de la industria alimentaria y farmacéutica demandan materias primas con altos niveles de estabilidad y reproducibilidad, lo que ha impulsado un interés creciente en comprender a profundidad los mecanismos y el comportamiento fisicoquímico de materiales como la lactosa. Este interés es particularmente notable en el estudio de la interacción entre partículas en estado sólido y el agua, dado que dicha interacción influye de manera determinante en la estabilidad física, estructural y funcional de los ingredientes durante procesamiento y almacenamiento (Allan et al., 2020; Shi et al., 2024).

Como consecuencia, se han desarrollado múltiples investigaciones orientadas a caracterizar el comportamiento de la lactosa desde un enfoque fisicoquímico y termodinámico, abordando aspectos relacionados con su estructura cristalina, transiciones de fase y respuesta frente a variaciones de temperatura y humedad durante el almacenamiento. Entre estos estudios, la evaluación de isotermas de sorción y la construcción de diagramas de estado se han consolidado como herramientas fundamentales para describir y predecir el comportamiento del sistema frente a distintas condiciones ambientales, ofreciendo criterios cuantitativos para el diseño, procesamiento y almacenamiento de productos que contienen lactosa (Allan et al., 2020; Shi et al., 2024).

### *3.5 Estructura del estado sólido y polimorfismo de la lactosa*

#### *3.5.1 Lactosa amorfa y cristalina*

La lactosa puede encontrarse en estado cristalino, amorfo o como una combinación de ambos, dependiendo de las condiciones de procesamiento y almacenamiento. En el estado amorfo, las moléculas no se encuentran organizadas en una red tridimensional regular, lo que da lugar a una estructura desordenada con mayor energía libre. En contraste, la lactosa cristalina presenta una disposición molecular altamente ordenada, cuya morfología y estabilidad dependen de las condiciones de cristalización, tales como temperatura, velocidad de enfriamiento y actividad de agua (Haque & Roos, 2004; Listiohadi et al., 2008).

La lactosa amorfa puede describirse como un sistema sólido en estado vítreo con alta viscosidad y movilidad molecular restringida, lo que le confiere apariencia sólida pese a su naturaleza termodinámicamente

metaestable. Este estado posee mayor energía interna en comparación con las formas cristalinas, por lo que tiende a recrystalizar cuando se incrementa la humedad o la temperatura. Generalmente se obtiene mediante procesos de secado rápido, como el secado por aspersión o la liofilización, aunque también puede generarse por desorden inducido mecánicamente durante la molienda. Su elevada higroscopicidad y sensibilidad a la transición vítrea la convierten en un componente crítico en la estabilidad de polvos lácteos y formulaciones farmacéuticas (Fan & Roos 2017; Shi et al., 2024).

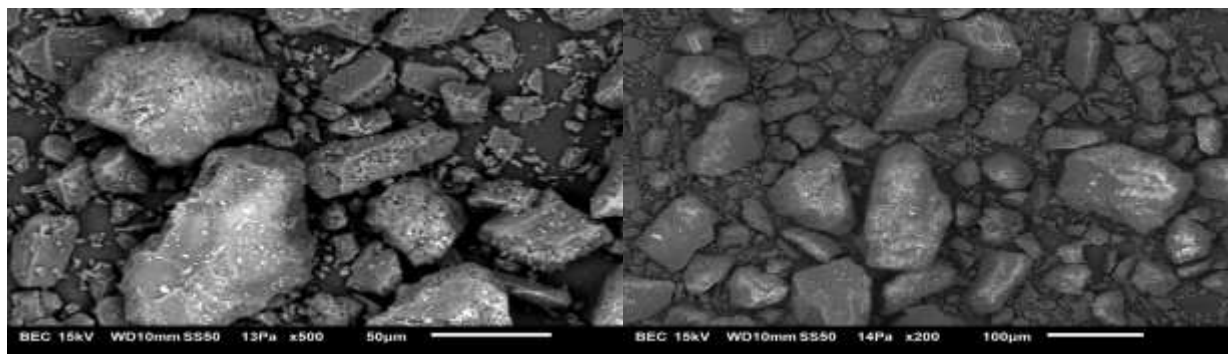
En cuanto a la lactosa cristalina, esta presenta polimorfismo, es decir, la capacidad de cristalizar en diferentes arreglos estructurales que difieren en estabilidad, densidad y comportamiento frente a la humedad. Actualmente se reconocen cuatro formas polimórficas principales: una forma hidratada, la  $\alpha$ -lactosa monohidratada ( $L\alpha\cdot H_2O$ ), y tres formas anhidras:  $\beta$ -lactosa anhidra ( $L\beta$ ),  $\alpha$ -lactosa anhidra higroscópica inestable ( $L\alpha H$ ) y  $\alpha$ -lactosa anhidra estable ( $L\alpha S$ ). Cada una de estas formas puede transformarse en otra dependiendo de la temperatura y la actividad de agua, lo que influye directamente en propiedades como solubilidad, compresibilidad y estabilidad física. Aunque también es posible que el estado amorfo y cristalino pueden coexistir mezclas de anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , lo cual añade complejidad al comportamiento fisicoquímico del sistema (Carpin et al., 2016; Allan et al., 2020; McSweeney et al., 2022).

### 3.5.2 $\alpha$ -lactosa monohidratada

La  $\alpha$ -lactosa monohidratada es la forma más común y termodinámicamente estable de la lactosa bajo condiciones ambientales moderadas de temperatura y humedad relativa. Su estructura cristalina incorpora una molécula de agua de cristalización por cada molécula de lactosa, la cual desempeña un papel fundamental en la estabilización de la red cristalina mediante la formación de puentes de hidrógeno que conectan varias moléculas adyacentes. Esta molécula de agua estructural contribuye a la rigidez de la red y explica la baja higroscopicidad relativa de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada en comparación con otras formas sólidas de la lactosa (Allan et al., 2020; McSweeney et al., 2022).

A 25 °C, la  $\alpha$ -lactosa monohidratada se mantiene estable en un amplio rango de humedad relativa, aunque puede experimentar transformaciones cuando se expone a condiciones cercanas a alta humedad o temperaturas elevadas que favorecen la deshidratación o la transición hacia formas anhidras. La estabilidad frente a la humedad está directamente relacionada con el equilibrio termodinámico entre la forma hidratada y las formas anhidras, el cual depende de la actividad de agua y la temperatura del sistema (Haque & Roos,

2004; Listiohadi et al., 2008). Morfológicamente, los cristales de  $\alpha$ -lactosa monohidratada pueden presentarse como formas irregulares, piramidales o de tipo Tomahawk (Figura 4) o en formas derivadas de las condiciones de cristalización, lo que influye en propiedades como tamaño de partícula, fluidez y comportamiento de compactación (Carpin et al., 2016).



**Figura 4.** Morfología típica de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada (Lara-Mota et al., 2026)

En la industria láctea, la obtención de  $\alpha$ -lactosa monohidratada se realiza comúnmente mediante cristalización controlada a partir de suero concentrado o permeado de lactosuero. Este proceso implica un enfriamiento lento bajo condiciones cuidadosamente controladas de sobresaturación, agitación y temperatura, lo que permite el crecimiento ordenado del cristal y la incorporación adecuada del agua de cristalización. Las condiciones de operación determinan la pureza cristalina, la distribución de tamaño de partícula y la estabilidad posterior del producto (Zadow, 1992; Shi et al., 2024).

### 3.5.3 $\alpha$ -lactosa anhidra, estable e inestable

Las formas estable e inestable de  $\alpha$ -lactosa anhidra se originan a partir de la deshidratación de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada, proceso que implica la liberación del agua de cristalización de la red cristalina. En la  $\alpha$ -lactosa anhidra inestable, la estructura reticular derivada del monohidrato se conserva parcialmente tras la eliminación del agua, generando una red altamente porosa y con elevado contenido energético. Como consecuencia, esta forma presenta marcada higroscopicidad y una fuerte tendencia a rehidratarse cuando se expone a la humedad ambiental. Por el contrario, la  $\alpha$ -lactosa anhidra estable exhibe una reorganización estructural más profunda, dando lugar a una red cristalina más compacta y termodinámicamente favorecida,

con menor afinidad por el agua y mayor estabilidad a temperatura ambiente bajo condiciones de humedad relativa moderada (Haque & Roos, 2004; Allan et al., 2020).

Ambas formas pueden obtenerse mediante deshidratación térmica controlada de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada, generalmente en un intervalo de 100 °C a 190 °C, bajo condiciones de vacío o atmósfera controlada. Durante este proceso, la eliminación del agua estructural induce inicialmente la formación de una fase anhidra metaestable con retención parcial del arreglo cristalino original. Esta fase intermedia puede reorganizarse estructuralmente para dar lugar a la  $\alpha$ -lactosa anhidra estable cuando las condiciones térmicas favorecen la movilidad molecular y el reordenamiento de la red cristalina. Diversos estudios de difracción de rayos X y análisis térmico diferencial han confirmado que la  $\alpha$ -lactosa anhidra inestable actúa como precursor estructural de la forma estable durante la deshidratación térmica del monohidrato (Haque & Roos, 2004; Allan et al., 2020; McSweeney et al., 2022). Asimismo, la forma estable también puede obtenerse mediante métodos alternativos, incluyendo cristalización a partir de disolventes orgánicos no miscibles con agua, los cuales inducen una reorganización cristalina distinta a la generada por deshidratación directa, modificando parámetros como densidad, empaquetamiento molecular y energía reticular (Listiohadi et al., 2008; Shi et al., 2024).

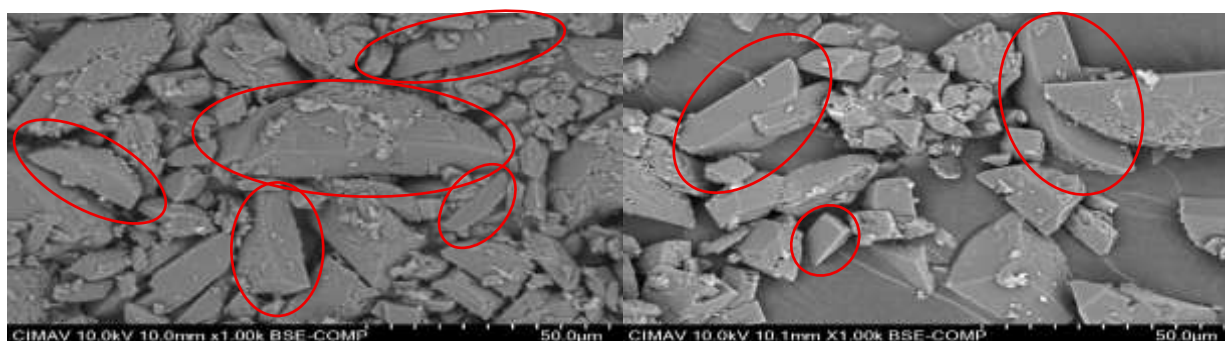
Cuando la  $\alpha$ -lactosa monohidratada se calienta por encima de 100 °C bajo vacío, se favorece la formación de la forma anhidra higroscópica, la cual puede rehidratarse fácilmente sin necesidad de disolución previa al exponerse a humedad ambiental. En contraste, la  $\alpha$ -lactosa anhidra estable presenta mayor densidad cristalina, menor higroscopicidad y un comportamiento diferente frente a la rehidratación, ya que requiere disolución previa para regenerar la forma monohidratada. Además, se ha reportado que esta forma puede presentar mayor solubilidad que la  $\alpha$ -lactosa monohidratada, atribuida a diferencias en energía reticular y empaquetamiento molecular (Fox; 2015; Shi et al., 2024).

#### *3.5.4 $\beta$ -lactosa anhidra*

La  $\beta$ -lactosa anhidra corresponde a la forma cristalina del anómero  $\beta$  de la lactosa y constituye la única estructura cristalina estable asociada a este anómero. En condiciones ambientales normales, esta forma presenta una estabilidad relativamente elevada frente a la humedad, mostrando menor tendencia a la absorción de agua en comparación con algunas formas anhidras de  $\alpha$ -lactosa. Esta diferencia se atribuye a la organización particular de su red cristalina y al menor número de sitios accesibles para la interacción con

moléculas de agua, lo que influye directamente en su comportamiento durante el almacenamiento y procesamiento de productos que contienen lactosa (Haque & Roos, 2004; McSweeney et al., 2022).

Las características cristalográficas de la  $\beta$ -lactosa anhidra difieren considerablemente de las observadas en las formas cristalinas del anómero  $\alpha$ . Se ha reportado que la morfología cristalina depende en gran medida de las condiciones de cristalización y del tipo de disolvente empleado. Cuando la cristalización ocurre a partir de soluciones acuosas, los cristales suelen presentar formas irregulares con hábito aproximadamente romboidal, mientras que la cristalización a partir de disolventes orgánicos puede originar cristales alargados o prismáticos (Figura 5). Estas variaciones morfológicas pueden influir en propiedades como la fluidez, la densidad aparente y el comportamiento de compactación del material sólido (López-Pabos et al., 2018; Allan et al., 2020).



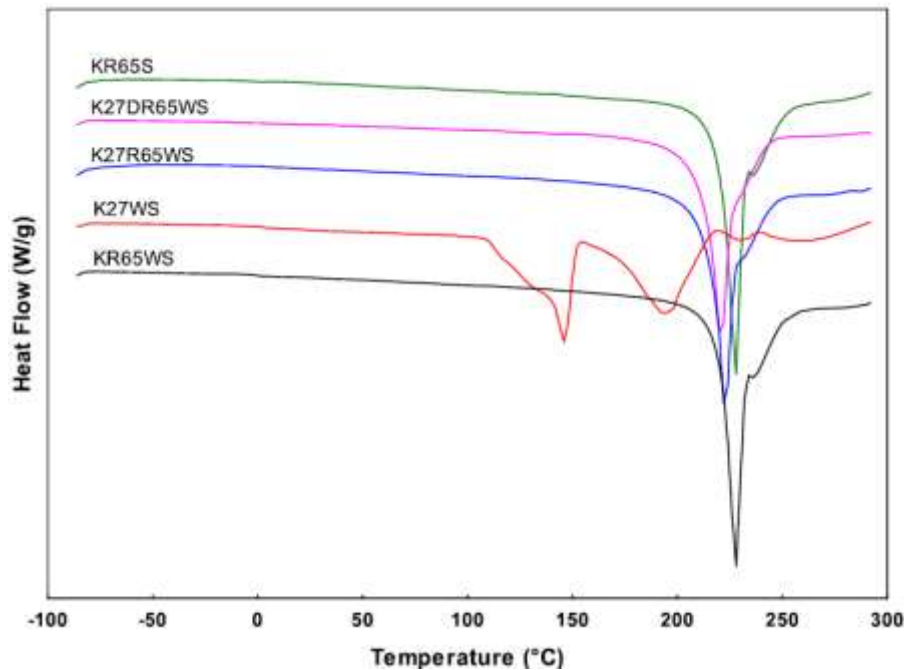
**Figura 5.** Morfología típica de  $\beta$ -lactosa (Lara-Mota et al., 2026)

En la literatura se han descrito diferentes métodos para la obtención de  $\beta$ -lactosa anhidra, tanto a partir de soluciones concentradas de lactosa como mediante transformación de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada. En general, la cristalización de la forma  $\beta$  se favorece a temperaturas elevadas, donde el equilibrio de mutarrotación en solución incrementa la proporción del anómero  $\beta$  y facilita su nucleación durante el proceso de cristalización. No obstante, la obtención de un material completamente libre del anómero  $\alpha$  resulta difícil debido al equilibrio dinámico existente entre ambas formas en solución. Por esta razón, los productos comerciales de lactosa anhidra suelen contener mezclas de anómeros, cuya proporción depende de las condiciones de procesamiento y secado empleadas (Lara-Mota et al., 2021; Shi et al., 2024).

### *3.6 Técnicas analíticas para la caracterización fisicoquímica de la lactosa*

La caracterización fisicoquímica de la lactosa requiere el uso de diversas técnicas analíticas que permitan evaluar sus propiedades térmicas, estructurales y de interacción con el agua. Estas metodologías proporcionan información complementaria que permite comprender la estabilidad de las diferentes formas sólidas de la lactosa y su comportamiento frente a cambios de temperatura y humedad. La combinación de técnicas térmicas, estructurales, espectroscópicas y morfológicas ha demostrado ser particularmente útil para interpretar transformaciones de fase y fenómenos de estabilidad en carbohidratos sólidos (Fitzpatrick et al., 2007; Fan & Roos 2017).

Las técnicas térmicas constituyen una herramienta fundamental para el estudio de carbohidratos sólidos. Entre ellas, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) permite identificar transiciones térmicas como deshidratación, fusión, recristalización y degradación térmica. En sistemas que contienen lactosa, el DSC ha sido ampliamente utilizado para determinar temperaturas características asociadas a cambios estructurales y para evaluar la estabilidad de diferentes formas sólidas (Listiohadi et al., 2008; Saavedra-Leos et al., 2014; Fan & Roos 2017). En particular, los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  pueden diferenciarse claramente mediante sus perfiles térmicos característicos. La  $\alpha$ -lactosa monohidratada presenta típicamente dos eventos endotérmicos principales, el primero alrededor de 140–160 °C, asociado a la pérdida de agua de cristalización, y el segundo cercano a 210–230 °C, correspondiente a la fusión y posterior degradación térmica del sólido. En contraste, la  $\beta$ -lactosa anhidra no presenta un pico endotérmico asociado a deshidratación y muestra principalmente un evento endotérmico único alrededor de 220–240 °C, relacionado con la fusión y descomposición térmica (Brittain, 2001; Listiohadi et al., 2008; Kho y Hadinoto, 2013). Estas diferencias térmicas permiten utilizar el DSC como una herramienta confiable para distinguir entre los anómeros y evaluar transformaciones estructurales inducidas por temperatura o humedad. La Figura 6 muestra los termogramas obtenidos mediante DSC donde se observan los eventos endotérmicos característicos que permiten diferenciar la  $\alpha$ -lactosa monohidratada de la  $\beta$ -lactosa anhidra. La información obtenida mediante análisis térmico permite establecer relaciones entre temperatura, contenido de humedad y estabilidad del sólido, lo cual resulta esencial para la interpretación de diagramas de estado y fenómenos de sorción (Saavedra-Leos et al., 2014; Fan & Roos 2017).



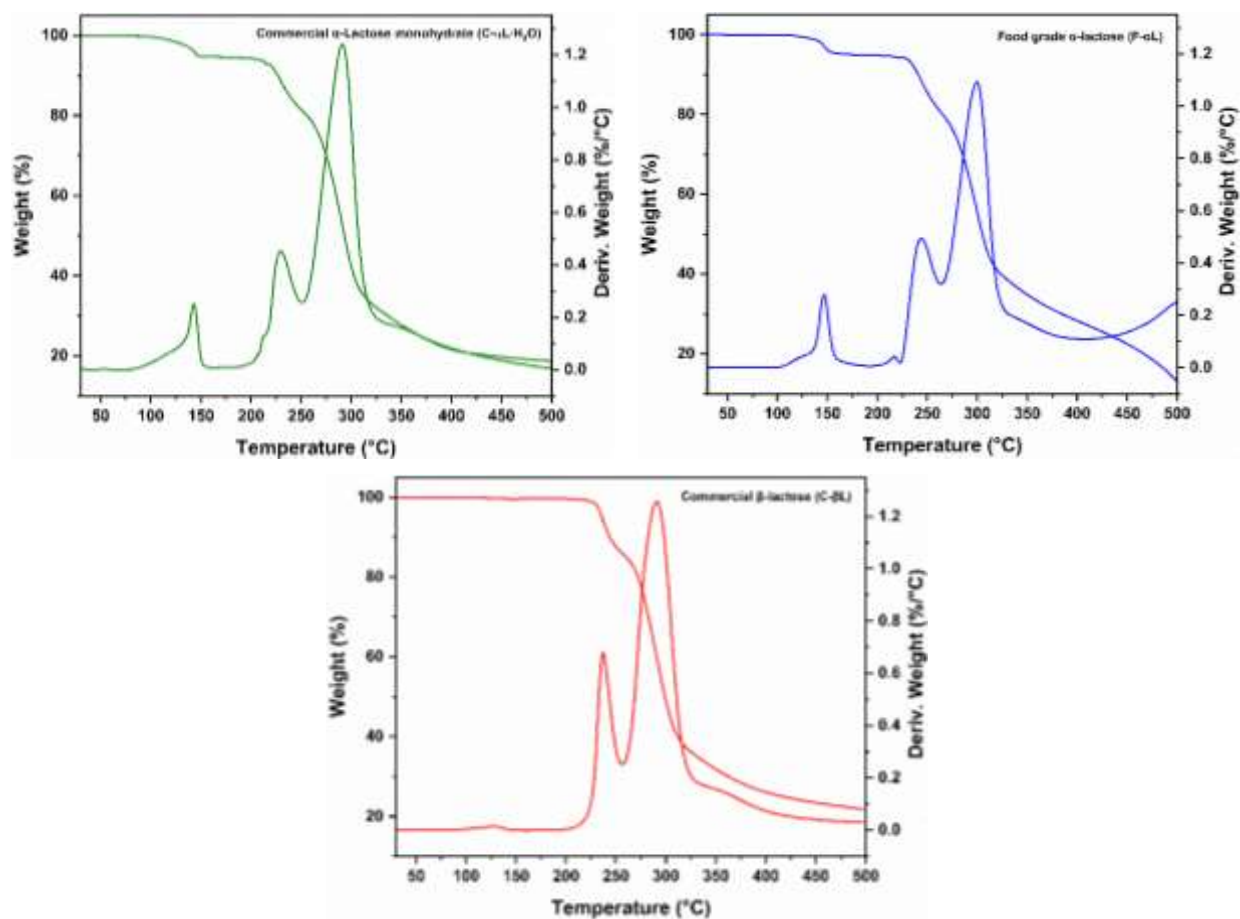
**Figura 6.** Caracterización DSC de anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021)

El análisis termogravimétrico (TGA) complementa la información obtenida por DSC al permitir la determinación de pérdidas de masa asociadas principalmente a la eliminación de agua y a procesos de descomposición térmica. Esta técnica resulta especialmente útil en el estudio de lactosa debido a la presencia de formas hidratadas y anhidras, ya que permite cuantificar el contenido de agua estructural y evaluar la estabilidad térmica del material (Haque & Roos, 2004; Schuck, 2024).

En particular, el TGA permite diferenciar los anómeros de lactosa a partir de sus perfiles característicos de pérdida de masa. La  $\alpha$ -lactosa monohidratada presenta una primera pérdida de masa a aproximadamente 130 y 170 °C, correspondiente a la liberación del agua de cristalización, con valores típicos cercanos a 4.5–5.5 % en peso, lo cual coincide con el contenido teórico de una molécula de agua por molécula de lactosa. Posteriormente, se observa una pérdida adicional de masa significativa alrededor de 210–230 °C, asociada a la degradación térmica del sólido, que puede alcanzar aproximadamente 60–70 % en peso dependiendo de las condiciones experimentales (Schuck et al., 2024). En contraste, la  $\beta$ -lactosa anhidra no presenta una pérdida de masa asociada a agua de cristalización en el intervalo de 100–170 °C, mostrando únicamente una pequeña pérdida inicial atribuida a humedad superficial, generalmente menor al 1 % en peso. La principal pérdida de masa ocurre alrededor de 220–240 °C, correspondiente a la descomposición térmica

del material, con valores comparables a los observados en  $\alpha$ -lactosa después de la deshidratación (Haque y Roos, 2004; López-Pablos et al., 2018). Estas diferencias permiten utilizar el TGA como una técnica complementaria para distinguir entre formas hidratadas y anhidras de lactosa y confirmar la identidad de los anómeros.

La Figura 7 muestra las curvas termogravimétricas donde se observan las pérdidas de masa características que permiten diferenciar la  $\alpha$ -lactosa monohidratada de la  $\beta$ -lactosa anhidra. La combinación de DSC y TGA proporciona una descripción más completa de los procesos térmicos que ocurren en carbohidratos sólidos, permitiendo correlacionar cambios estructurales con pérdidas de masa y estabilidad térmica.



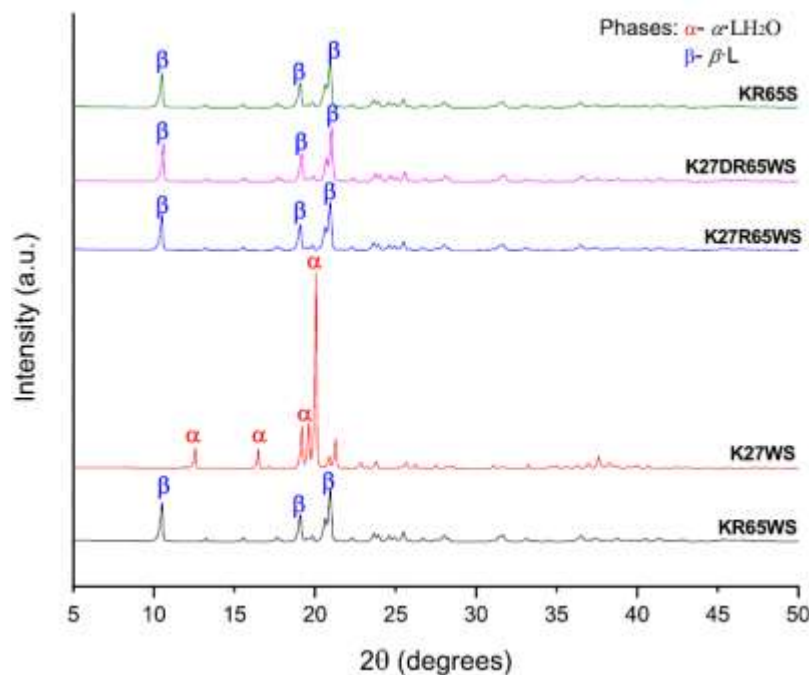
**Figura 7.** Caracterización TGA de anómeros de lactosa.

Las técnicas estructurales permiten evaluar el grado de orden cristalino y la presencia de diferentes formas sólidas de lactosa. La difracción de rayos X (XRD) es uno de los métodos más utilizados para identificar fases cristalinas y determinar el grado de cristalinidad en polvos que están compuestos por carbohidratos.

Mediante esta técnica es posible distinguir entre lactosa amorfa y cristalina, así como identificar distintos polimorfos. La información estructural obtenida mediante XRD resulta particularmente importante para interpretar diferencias en el comportamiento higroscópico y en la estabilidad física de los materiales (Brittain, 2003; Fan & Roos 2017).

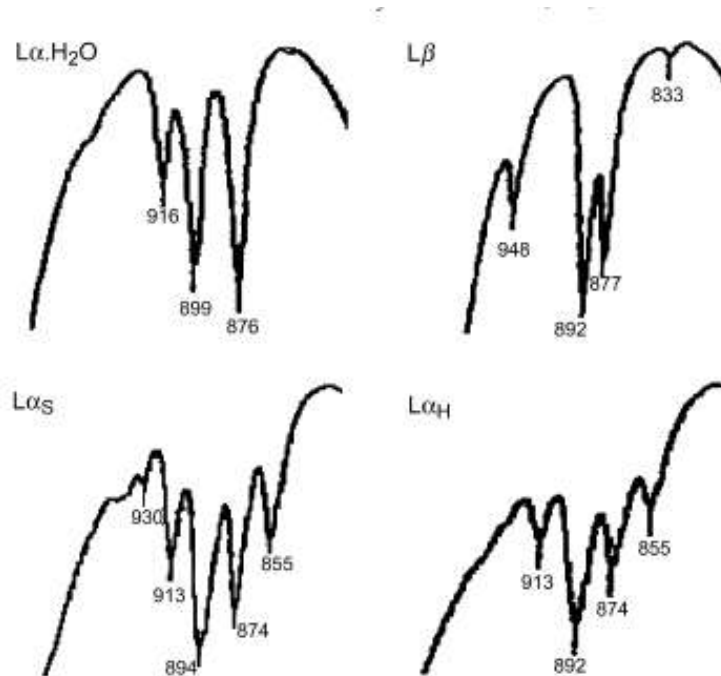
En el caso específico de la lactosa, el análisis por XRD permite diferenciar los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  a partir de sus patrones característicos de difracción. La  $\alpha$ -lactosa monohidratada presenta picos intensos típicamente alrededor de  $2\theta \approx 12.4^\circ$ ,  $16.4^\circ$  y  $19.1^\circ$ , asociados a su estructura cristalina monohidratada. En contraste, la  $\beta$ -lactosa anhidra muestra picos característicos en  $2\theta \approx 10.5^\circ$  y en el intervalo de 19 a  $21^\circ$ , reflejando una estructura cristalina distinta. Por su parte, la lactosa amorfa se identifica por la ausencia de picos definidos y la presencia de un halo difuso en el difractograma, lo que indica falta de orden cristalino (Brittain, 2003; Kirk et al., 2007).

Estas diferencias estructurales permiten utilizar la difracción de rayos X como una técnica confiable para confirmar la identidad cristalina de los anómeros y monitorear transformaciones inducidas por temperatura o humedad. La Figura 8 muestra los difractogramas característicos donde pueden observarse los picos distintivos que permiten diferenciar la  $\alpha$ -lactosa monohidratada de la  $\beta$ -lactosa anhidra.



**Figura 8.** Caracterización DRX de anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021).

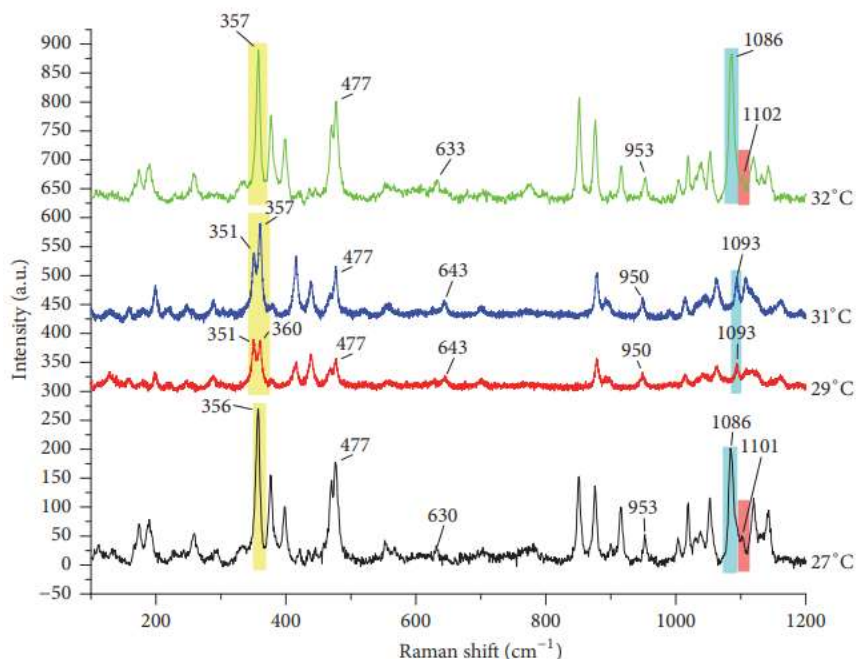
Las técnicas espectroscópicas proporcionan información sobre la estructura molecular y las interacciones intermoleculares presentes en la lactosa sólida, permitiendo identificar cambios estructurales asociados a la hidratación y a la conformación anomérica. La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) ha sido ampliamente utilizada para estudiar los enlaces de hidrógeno y las interacciones entre lactosa y agua. En los espectros FTIR de lactosa, la región entre  $3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento de los grupos hidroxilo, mientras que la banda cercana a  $1650\text{ cm}^{-1}$  se asocia con la deformación de los grupos OH presentes en el agua cristalina. La presencia de una banda ancha alrededor de  $3500\text{ cm}^{-1}$  junto con una banda débil cercana a  $1650\text{ cm}^{-1}$  es característica de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada, mientras que la ausencia de estas bandas indica la formación de  $\beta$ -lactosa anhidra. Además, la  $\alpha$ -lactosa monohidratada presenta bandas características aproximadamente en  $915$ ,  $898$  y  $874\text{ cm}^{-1}$ , mientras que la  $\beta$ -lactosa muestra señales distintivas alrededor de  $947$ ,  $890$  y  $834\text{ cm}^{-1}$  (Figura 9), lo que permite diferenciar ambas formas cristalinas (Kirk et al., 2007; Listiohadi et al., 2008; Lara-Mota et al., 2026).



**Figura 9.** Caracterización espectroscópica mediante FTIR de anómeros de lactosa (Kirk et al., 2007)

De manera complementaria, la espectroscopía Raman permite diferenciar la conformación anomérica de la lactosa debido a su sensibilidad al entorno químico de la molécula. Los espectros Raman presentan múltiples

bandas características por debajo de  $800\text{ cm}^{-1}$  asociadas a vibraciones de torsión de los anillos y deformaciones de enlaces  $\text{O}-\text{C}-\text{C}$  y  $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ , así como una banda cercana a  $357\text{ cm}^{-1}$  atribuida a vibraciones de los grupos hidroxilo. La diferenciación entre anómeros puede realizarse mediante la banda cercana a  $1100\text{ cm}^{-1}$ , la cual presenta alta intensidad en la  $\alpha$ -lactosa monohidratada y baja intensidad o ausencia en la  $\beta$ -lactosa. Asimismo, la banda alrededor de  $357\text{ cm}^{-1}$  aparece como un pico simple en la  $\alpha$ -lactosa y como un doble pico característico en la  $\beta$ -lactosa. En particular, la  $\beta$ -lactosa presenta bandas definidas en la región de  $1086\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$  y un doble pico intenso cercano a  $357\text{ cm}^{-1}$  (Figura 10), características que permiten identificar su formación y confirmar la naturaleza cristalina del sólido (Kirk et al., 2007; Wiercigroch et al., 2017; Júnior et al., 2016).

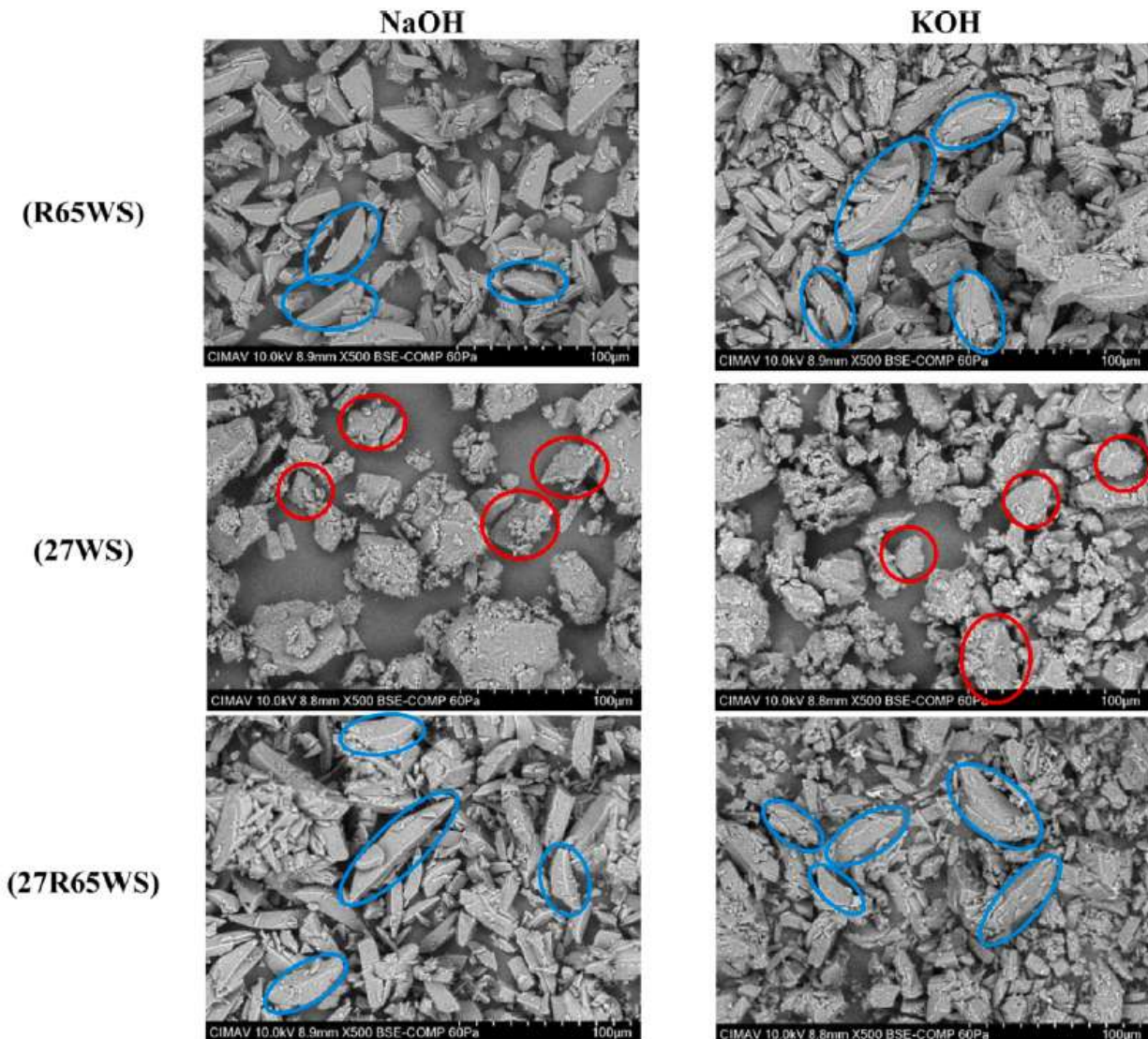


**Figura 10.** Caracterización de los anómeros de lactosa mediante espectroscopia Raman (López-Pablos et al., 2018)

El análisis morfológico de las partículas constituye un aspecto importante en la caracterización de polvos de lactosa, ya que permite relacionar la estructura física con propiedades macroscópicas como la fluidez, cohesión y tendencia al apelmazamiento. La microscopía electrónica de barrido (SEM) permite observar la forma, tamaño y distribución de partículas, así como cambios superficiales inducidos por procesos de transformación estructural. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en el estudio de carbohidratos

cristalinos debido a que proporciona evidencia visual de modificaciones en el estado sólido (McSweeney et al., 2022; Nguyen et al., 2025).

En particular, la microscopía electrónica permite diferenciar indirectamente entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la lactosa a partir de sus características morfológicas. La  $\alpha$ -lactosa monohidratada presenta partículas con morfología cristalina bien definida y superficies regulares, características de un material altamente ordenado. En contraste, la  $\beta$ -lactosa cristalina presenta partículas con morfología característica de prismas alargados tipo aguja, asociadas a procesos de recristalización en los que predomina el anómero  $\beta$ . Estas diferencias morfológicas permiten complementar la identificación de los anómeros realizada mediante técnicas térmicas, estructurales y espectroscópicas, proporcionando evidencia visual de la transformación estructural de la lactosa (Listiohadi et al., 2008; Kirk et al., 2007; Toxqui et al., 2024). La Figura 11 muestra micrografías SEM representativas empleadas para diferenciar morfológicamente los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de la lactosa.



**Figura 11.** Morfología de los anómeros de lactosa (Lara-Mota et al., 2021)

En conjunto, la integración de técnicas térmicas, estructurales, espectroscópicas y morfológicas permite obtener una descripción completa del comportamiento fisicoquímico de la lactosa. Mientras que los análisis térmicos permiten identificar transiciones y cambios energéticos, las técnicas estructurales permiten evaluar el orden cristalino, las técnicas espectroscópicas permiten analizar interacciones moleculares y las técnicas microscópicas permiten describir la morfología de las partículas. La combinación de estas metodologías proporciona las bases experimentales necesarias para interpretar la estabilidad física y estructural de sistemas que contienen lactosa (Fitzpatrick et al., 2007; Schuck et al., 2024).

### *3.7 Fenómenos de sorción de agua en sólidos cristalinos*

La sorción de agua en sólidos cristalinos es un fenómeno fisicoquímico complejo que involucra la interacción entre moléculas de agua y la superficie o la estructura interna del sólido. En materiales cristalinos, la sorción puede manifestarse como adsorción superficial en sitios energéticamente activos, incorporación de agua en defectos cristalinos o participación en procesos de transformación estructural inducidos por humedad. Estos mecanismos dependen tanto de la naturaleza química del sólido como de factores ambientales tales como la temperatura y la actividad de agua (Timmermann et al., 2003; Al-Muhtaseb et al., 2004).

En sistemas basados en carbohidratos, la sorción de agua se encuentra estrechamente asociada con la presencia de grupos hidroxilo capaces de establecer enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. Estas interacciones modifican el estado energético del sistema sólido y pueden inducir cambios en la movilidad molecular, afectando la estabilidad estructural y las propiedades funcionales del material. En sólidos cristalinos altamente ordenados, la sorción suele limitarse a la superficie y a regiones defectuosas de la red cristalina; sin embargo, incluso pequeñas cantidades de agua pueden provocar transformaciones estructurales cuando se alcanzan condiciones críticas de humedad o temperatura (Haque & Roos, 2004; Allan et al., 2020).

El concepto de actividad de agua constituye un parámetro fundamental para describir el equilibrio higroscópico entre un sólido y el ambiente que lo rodea. La actividad de agua determina no solo la cantidad de agua adsorbida, sino también la estabilidad termodinámica del sistema sólido. En materiales que contienen lactosa, variaciones en la actividad de agua pueden inducir procesos de hidratación, deshidratación o recristalización, dependiendo de la forma sólida presente y de la historia térmica del material. Estos fenómenos resultan particularmente relevantes en sistemas deshidratados, donde la exposición a ambientes con humedad relativa fluctuante puede comprometer la estabilidad física del producto (Yu, 2001; Shi et al., 2024).

Diversos estudios han demostrado que los polvos que contienen lactosa cristalina pueden experimentar cambios estructurales significativos cuando se exponen a ambientes con elevada humedad relativa. Bajo estas condiciones, pueden ocurrir fenómenos como apelmazamiento, cambios en la distribución de polimorfos y modificaciones en la estructura del sólido. Se ha observado que el comportamiento higroscópico y la tendencia al apelmazamiento dependen fuertemente de la forma cristalina presente, debido a las

diferencias en la energía superficial y en la accesibilidad de sitios activos para la adsorción de agua (Listiohadi et al., 2008).

Por esta razón, el análisis de sorción de humedad se ha convertido en una herramienta fundamental para evaluar la estabilidad física de polvos que contienen lactosa. La información obtenida a partir de estos estudios permite describir la relación entre contenido de humedad y actividad de agua en condiciones de equilibrio, proporcionando parámetros útiles para predecir el comportamiento del material durante el almacenamiento. En este sentido, el estudio de la sorción de agua no solo tiene implicaciones tecnológicas, sino que también representa un enfoque termodinámico para el análisis de la estabilidad de sistemas sólidos bajo diferentes condiciones ambientales (Timmermann et al., 2003; Al-Muhtaseb et al., 2004).

### *3.8 Isotermas de sorción aplicadas a carbohidratos y lactosa*

Las isotermas de sorción describen la relación entre el contenido de humedad de equilibrio de un sólido y la actividad de agua del medio a temperatura constante, constituyendo una herramienta fundamental para analizar la interacción entre materiales sólidos y vapor de agua. En sistemas que contienen lactosa cristalina, las isotermas suelen mostrar un comportamiento cercano al tipo III, caracterizado por una baja adsorción de humedad a valores bajos de actividad de agua y un incremento acelerado cuando la humedad relativa aumenta. Este comportamiento se asocia con la limitada disponibilidad de sitios de adsorción de alta energía en la superficie cristalina y con la predominancia de mecanismos de condensación en capas múltiples a actividades de agua elevadas (Timmermann et al., 2001).

El análisis cuantitativo de las isotermas de sorción se realiza comúnmente mediante modelos matemáticos que permiten describir el comportamiento higroscópico de los materiales. Entre los modelos más utilizados se encuentran los modelos BET y GAB, los cuales permiten estimar parámetros como el contenido de humedad de monocapa, considerado un indicador de máxima estabilidad física y química del sistema. En particular, el modelo GAB ha sido ampliamente aplicado en productos alimentarios debido a su capacidad para describir el comportamiento de sorción en un amplio intervalo de actividad de agua, incluyendo sistemas que contienen azúcares cristalinos como la lactosa (Timmermann et al., 2001; Timmermann et al., 2003).

El contenido de humedad de equilibrio representa la cantidad de agua retenida por el sólido cuando se alcanza un estado de equilibrio con el ambiente. Este parámetro permite establecer condiciones adecuadas

de almacenamiento y evaluar la estabilidad de los materiales deshidratados. En polvos con lactosa cristalina, el contenido de humedad de equilibrio suele incrementarse notablemente a valores altos de actividad de agua, lo que puede favorecer procesos de disolución superficial y recristalización que modifican la estructura del sólido (Toxqui et al., 2024). Desde un punto de vista termodinámico, las isotermas de sorción permiten analizar la intensidad de las interacciones entre el agua y la matriz sólida. A partir de estas curvas es posible estimar parámetros como el calor isostérico de sorción, el cual refleja la energía requerida para remover el agua adsorbida. En sólidos cristalinos como la lactosa, estos parámetros proporcionan información relevante sobre la estabilidad del sistema y sobre la sensibilidad del material frente a cambios de humedad ambiental (Timmermann et al., 2003; Bronlund & Paterson, 2004).

El estudio de isotermas de sorción proporciona información esencial para comprender el comportamiento higroscópico de la lactosa durante almacenamiento y procesamiento. Los datos obtenidos permiten identificar intervalos de actividad de agua en los cuales el material mantiene una estabilidad aceptable, así como condiciones en las que pueden presentarse cambios estructurales o deterioro de las propiedades físicas del polvo, lo que resulta especialmente importante para el diseño y control de productos en forma deshidratada (Jouppila & Roos, 1994; Toxqui et al., 2024).

La estabilidad de la lactosa en estado sólido depende de la interacción entre su estructura cristalina y las condiciones ambientales, particularmente la temperatura y la actividad de agua. Cambios en estas variables pueden inducir transformaciones de fase como hidratación, deshidratación o recristalización, modificando las propiedades físicas del material. En sistemas con lactosa cristalina, la humedad puede favorecer procesos de disolución superficial seguidos de recristalización, afectando la estabilidad estructural del polvo. Estas transformaciones están relacionadas con la estabilidad termodinámica de las distintas formas sólidas de la lactosa, la cual depende de la energía libre del sistema y de las condiciones ambientales. El análisis conjunto de la actividad de agua y del contenido de humedad permite identificar regiones donde el material permanece estable y zonas donde pueden ocurrir cambios estructurales, lo que resulta fundamental para el diseño de condiciones adecuadas de almacenamiento y procesamiento (Fitzpatrick et al., 2007).

### *3.9 Diagramas de estado y estabilidad fisicoquímica de la lactosa*

Los diagramas de estado son representaciones que describen las regiones de estabilidad física de un material en función de variables como la temperatura y el contenido de agua. En sistemas de carbohidratos,

estos diagramas integran información proveniente de isothermas de sorción, actividad de agua y transiciones de fase, permitiendo analizar los cambios estructurales que pueden ocurrir durante el almacenamiento y procesamiento. Por esta razón, los diagramas de estado han sido ampliamente utilizados como herramientas para evaluar la estabilidad física de materiales sólidos que contienen azúcares (Roos & Karel, 1991; Shi et al., 2024).

En sistemas que contienen lactosa, los diagramas de estado permiten identificar regiones donde el material se encuentra en estado vítreo, gomoso o cristalino, así como las condiciones en las cuales pueden ocurrir transformaciones estructurales inducidas por cambios de temperatura y humedad. La combinación de temperatura y actividad de agua permite establecer condiciones en las que el material presenta mayor estabilidad física, generalmente cuando se encuentra en estado vítreo y con contenidos de humedad relativamente bajos, donde la movilidad molecular es limitada (Allan et al., 2020).

Los diagramas de estado han sido desarrollados para diversos sistemas lácteos que contienen lactosa, incluyendo lactosa pura, leche en polvo con distintos contenidos de grasa, lactosa hidrolizada y mezclas de lactosa con proteínas o sales. Estos estudios han demostrado que la lactosa suele ser el componente dominante en la determinación del estado físico de los polvos lácteos, debido a su alta proporción en los sólidos no grasos y a su influencia sobre las transiciones físicas del sistema. Sin embargo, la hidrólisis de la lactosa genera cambios importantes en las propiedades físicas, ya que los productos de hidrólisis, principalmente glucosa y galactosa, presentan una mayor sensibilidad a la humedad y menores temperaturas de transición vítrea en comparación con la lactosa original, lo que modifica significativamente la estabilidad del material (Jouppila & Roos, 1994; Bronlund & Paterson, 2004).

En sistemas lácteos deshidratados, la temperatura de transición vítrea suele estar determinada por los componentes hidrofílicos miscibles, particularmente la lactosa o sus mezclas con otros azúcares. En estos sistemas, el agua actúa como plastificante reduciendo la temperatura de transición vítrea y favoreciendo el incremento de la movilidad molecular. Este efecto es más evidente en matrices con bajo contenido de grasa, donde la fase sólida continua está dominada por carbohidratos y proteínas solubles, lo que permite que los diagramas de estado describan con mayor precisión el comportamiento fisicoquímico de los sólidos no grasos (Listiohadi et al., 2008; Shi et al., 2024).

Adicionalmente, muchos diagramas de estado de sistemas que contienen lactosa incluyen información relacionada con el comportamiento del agua congelada y no congelada, mostrando parámetros como la temperatura de transición vítrea, la temperatura de fusión del hielo en equilibrio y las concentraciones máximas de soluto alcanzadas durante el congelamiento. En estos sistemas, el congelamiento del agua produce una separación entre hielo y una fase concentrada de solutos, la cual puede alcanzar concentraciones cercanas al 80 % de sólidos, donde la movilidad molecular disminuye significativamente y la formación adicional de hielo se vuelve limitada. Estos parámetros permiten describir las condiciones bajo las cuales el sistema alcanza un estado altamente concentrado y estructuralmente estable, proporcionando información útil para la interpretación de procesos de secado, congelación y almacenamiento de productos que contienen lactosa (Roos y Karel, 1991; Allan et al., 2020).

El análisis conjunto de temperatura y contenido de humedad permite definir rangos seguros de almacenamiento que minimizan cambios estructurales y deterioro físico. En particular, los diagramas de estado han sido utilizados para interpretar fenómenos como recristalización, hidratación y transición vítrea en materiales que contienen lactosa, permitiendo relacionar el estado físico del sólido con las condiciones ambientales a las que se encuentra expuesto (Listiohadi et al., 2008; Allan et al., 2020; Shi et al., 2024).

## 4 Objetivos

### 4.1 Objetivo general

Evaluar las propiedades fisicoquímicas de los anómeros comerciales de lactosa mediante técnicas de caracterización fisicoquímica y analizar su estabilidad a través de isotermas de sorción y diagramas de estado, con el fin de establecer las condiciones de almacenamiento en las que presentan mayor estabilidad.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar fisicoquímicamente los anómeros comerciales de lactosa mediante técnicas analíticas como difracción de rayos X, espectroscopía FTIR y Raman, análisis térmico (DSC y TGA) y microscopía electrónica de barrido, con el fin de identificar sus formas cristalinas y propiedades estructurales.
2. Determinar las isotermas de sorción de agua de las diferentes muestras de lactosa, evaluando su comportamiento frente a variaciones de actividad de agua y contenido de humedad en condiciones controladas de temperatura.
3. Construir los diagramas de estado de las muestras de lactosa a partir de la información experimental obtenida, integrando los datos de sorción y propiedades térmicas.
4. Determinar los límites de estabilidad de las muestras de lactosa, identificando las condiciones de temperatura y humedad en las que conservan sus propiedades fisicoquímicas.

## ***5 Publicaciones y actividades derivadas del proyecto***

### ***5.1 Publicaciones en revistas.***

- Moisture sorption phenomena of lactose anomers and evaluation of morphological stability
- Study of the Feasibility of Using Food-Grade Lactose as a Viable and Economical Alternative for Obtaining High-Purity  $\beta$ -Lactose

## 5.2 Publicaciones en congresos.

- Producción de la  $\beta$ -lactosa a partir de la  $\alpha$ -lactosa monohidratada para su aplicación farmacéutica
- Determinación de la humedad relativa crítica de  $\beta$ -lactosa durante el almacenamiento
- Efecto de la temperatura y catalizador en la mutarrotación de lactosa en polvo
- Caracterización fisicoquímica de una película comestible a base de gretina y quitosano
- Síntesis de  $\beta$ -lactosa pura a partir de la mutarrotación de lactosa comercial para su uso como excipiente
- Determinación de la estabilidad en excipientes comerciales de lactosa durante su almacenamiento.
- Diseño y construcción de un dispositivo de irradiación de infrarrojo cercano y su empleo para tostar grano verde de café, aumento en la actividad antioxidante.
- Optimización y caracterización fisicoquímica del secado por aspersión de (*Spondias mombin* L.)
- Elaboración de golosina funcional de pulpa de tamarindo (*Tamarindus indica* L) y harina de brócoli (*Brassica oleracea var italica*)
- Evaluación de la estabilidad de  $\beta$ -lactosa: determinación del diagrama de estado y la humedad relativa crítica durante el almacenamiento

## **8. Conclusiones generales**

El presente trabajo permitió evaluar de manera integral las propiedades fisicoquímicas de los anómeros comerciales de lactosa, estableciendo la relación entre su estructura cristalina, su comportamiento frente a la humedad y su estabilidad durante el almacenamiento. Los resultados confirmaron que la forma predominante en los productos comerciales corresponde a la  $\alpha$ -lactosa monohidratada, mientras que la  $\beta$ -lactosa se encuentra en menor proporción debido a las limitaciones asociadas a su obtención y estabilidad.

La caracterización fisicoquímica mediante técnicas como difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja, espectroscopía Raman, microscopía electrónica de barrido y análisis térmico permitió identificar las formas cristalinas presentes y diferenciar los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Se observaron diferencias estructurales y morfológicas claras entre ambas formas cristalinas, donde la  $\alpha$ -lactosa presentó partículas de morfología irregular y más compacta, mientras que la  $\beta$ -lactosa mostró cristales prismáticos alargados tipo aguja asociados a muestras de mayor pureza. El análisis de isoterma de sorción permitió establecer que el comportamiento higroscópico depende significativamente de la forma cristalina. Los modelos matemáticos evaluados describieron adecuadamente los datos experimentales, siendo el modelo GAB el que presentó el mejor ajuste estadístico. Se observó que los anómeros de  $\alpha$ -lactosa adsorbieron mayores cantidades de humedad que los anómeros de  $\beta$ -lactosa, lo que indica una menor estabilidad frente a la humedad. Asimismo, se determinó que el incremento de la temperatura reduce el intervalo de actividad de agua en el cual las muestras permanecen estables, observándose rangos más amplios de estabilidad a 15 °C que a 35 °C. Los diagramas de estado permitieron identificar regiones de estabilidad en función de la temperatura y del contenido de humedad, proporcionando criterios para predecir cambios físicos como transiciones estructurales o modificaciones en el estado sólido. Estos resultados permitieron definir condiciones de almacenamiento en las cuales los anómeros conservan sus propiedades fisicoquímicas, siendo la humedad relativa y la temperatura factores críticos para su estabilidad.

Adicionalmente, se demostró la factibilidad técnica de convertir  $\alpha$ -lactosa comercial en  $\beta$ -lactosa de alta pureza mediante un proceso de mutarrotación controlada. El proceso basado en la disolución de  $\alpha$ -lactosa en solución alcohólica alcalina bajo condiciones de reflujo permitió obtener  $\beta$ -lactosa con alto grado de

pureza, demostrando que la  $\alpha$ -lactosa comercial puede emplearse como materia prima para incrementar la disponibilidad de  $\beta$ -lactosa. Esta estrategia representa una alternativa viable para reducir costos de producción y ampliar las aplicaciones tecnológicas de este anómero.

En conjunto, los resultados obtenidos permiten comprender con mayor profundidad la relación entre estructura cristalina, propiedades fisicoquímicas y estabilidad de los anómeros de lactosa. La información generada proporciona bases científicas para definir condiciones adecuadas de almacenamiento y manejo de la lactosa, así como para optimizar su aprovechamiento en aplicaciones alimentarias y farmacéuticas donde la estabilidad del material es un factor determinante.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Aguilera, J. M., Lillford, P. J., & Watzke, H. (2008). Why food materials science?. In Food materials science: Principles and practice (pp. 3-10). New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-71947-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-0-387-71947-4_1)
2. Allan, M. C., Grush, E., & Mauer, L. J. (2020). RH-temperature stability diagram of  $\alpha$ - and  $\beta$ -anhydrous and monohydrate lactose crystalline forms. *Food Research International*, 127, 108717. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108717>
3. AL-MUHTASEB, A. H. (2004). Water sorption isotherms of starch powder. Part2. Thermodynamic.
4. Badui, D. S. (2006). *Química de los alimentos*. Ed. Universidad Alambra, México, 108.
5. Brittain, H. G. (2001). Solid-state analysis. In *Separation Science and Technology* (Vol. 3, pp. 57-84). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0149-6395\(01\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S0149-6395(01)80005-2)
6. Brittain, H. G. (2003). X-ray diffraction of pharmaceutical materials. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 30, 271-319. [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(03\)30010-3](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(03)30010-3)
7. Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in pharmaceutical solids. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, 95, 331-361. ISBN-13: 978-1-4200-7321-8
8. Bronlund, J., & Paterson, T. (2004). Moisture sorption isotherms for crystalline, amorphous and predominantly crystalline lactose powders. *International Dairy Journal*, 14(3), 247-254. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(03\)00176-6](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(03)00176-6)
9. Carpin, M., Bertelsen, H., Dalberg, A., Bech, J. K., Risbo, J., Schuck, P., & Jeantet, R. (2017). How does particle size influence caking in lactose powder?. *Journal of Food Engineering*, 209, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2017.04.006>
10. Fan, F., & Roos, Y. H. (2017). Structural strength and crystallization of amorphous lactose in food model solids at various water activities. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 40, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2016.06.011>
11. Fitzpatrick, J. J., Hodnett, M., Twomey, M., Cerqueira, P. S. M., O'flynn, J., & Roos, Y. H. (2007). Glass transition and the flowability and caking of powders containing amorphous lactose. *Powder Technology*, 178(2), 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.04.017>
12. Fox, P. F., McSweeney, P. L., & Paul, L. H. (1998). *Dairy chemistry and biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14892-2>

13. Fox, P. F., Uniacke-Lowe, T., McSweeney, P. L. H., & O'Mahony, J. A. (2015). Lactose. In Dairy chemistry and biochemistry (pp. 21-68). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-14892-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-14892-2_2)
14. Haque, M. K., & Roos, Y. H. (2004). Water plasticization and crystallization of lactose in spray-dried lactose/protein mixtures. *Journal of food science*, 69(1), <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2004.tb17863.x>
15. Holsinger, V. H. (1988). Lactose. In *Fundamentals of dairy chemistry* (pp. 279-342). Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7050-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7050-9_6)
16. Hourigan, J. A., Lifran, E. V., Vu, L. T., Listiohadi, Y., & Sleight, R. W. (2013). Lactose: chemistry, processing, and utilization. *Advances in dairy ingredients*, 21-41. <https://doi.org/10.1002/9781118448205.ch2>
17. Huppertz, T., & Gazi, I. (2016). Lactose in dairy ingredients: Effect on processing and storage stability. *Journal of dairy science*, 99(8), 6842-6851. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10033>
18. Jouppila, K., & Roos, Y. H. (1994). Glass transitions and crystallization in milk powders. *Journal of dairy science*, 77(10), 2907-2915. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77231-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77231-3)
19. Júnior, P. H. R., de Sá Oliveira, K., De Almeida, C. E. R., De Oliveira, L. F. C., Stephani, R., da Silva Pinto, M., ... & Perrone, Í. T. (2016). FT-Raman and chemometric tools for rapid determination of quality parameters in milk powder: Classification of samples for the presence of lactose and fraud detection by addition of maltodextrin. *Food Chemistry*, 196, 584-588. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.055>
20. Kho, K., & Hadinoto, K. (2013). Dry powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: Effects of the lactose carrier particle shape and size. *Powder technology*, 233, 303-311. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.09.023>
21. Lara-Mota, E. E., Gutiérrez-Castañeda, E. J., Cisneros-Almazán, R., Escobar-Barrios, V. A., Leyva-Porras, C. C., & Saavedra-Leos, M. Z. (2026). Study of the Feasibility of Using Food-Grade Lactose as a Viable and Economical Alternative for Obtaining High-Purity  $\beta$ -Lactose. *Processes*, 14(2), 285. <https://doi.org/10.3390/pr14020285>
22. Lara-Mota, E. E., Nicolás-Vázquez, M. I., López-Martínez, L. A., Espinosa-Solis, V., Cruz-Alcantar, P., Toxqui-Teran, A., & Saavedra-Leos, M. Z. (2021). Phenomenological study of the synthesis of pure anhydrous  $\beta$ -lactose in alcoholic solution. *Food chemistry*, 340, 128054. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128054>

23. Levine, H., & Slade, L. (1992). Glass transitions in foods. *Physical chemistry of foods*, 83-221.
24. Listiohadi, Y., Hourigan, J. A., Sleight, R. W., & Steele, R. J. (2008). Moisture sorption, compressibility and caking of lactose polymorphs. *International journal of pharmaceutics*, 359(1-2), 123-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.03.044>
25. López-Pablos, A. L., Leyva-Porras, C. C., Silva-Cázares, M. B., Longoria-Rodríguez, F. E., Pérez-García, S. A., Vértiz-Hernández, Á. A., & Saavedra-Leos, M. Z. (2018). Preparation and Characterization of High Purity Anhydrous  $\beta$ -Lactose from  $\alpha$ -Lactose Monohydrate at Mild Temperature. *International Journal of Polymer Science*, 2018(1), 5069063. <https://doi.org/10.1155/2018/5069063>
26. Markl, D., & Zeitler, J. A. (2017). A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques: Markl and Zeitler. *Pharmaceutical research*, 34(5), 890-917. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2129-z>
27. McSweeney, P. L., O'Mahony, J. A., & Kelly, A. L. (Eds.). (2022). *Advanced Dairy Chemistry: Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents*. Springer Nature.
28. Nguyen, T. T., Ma, C. Y., Styliari, I. D., Gajjar, P., Hammond, R. B., Withers, P. J., ... & Roberts, K. J. (2025). Structure, morphology and surface properties of  $\alpha$ -lactose monohydrate in relation to its powder properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114(1), 507-519. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.031>
29. Nickerson, T. A. (1979). Lactose chemistry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 27(4), 672-677. <https://doi.org/10.1021/jf60224a038>
30. Nickerson, T. A., & Moore, E. E. (1974). Factors influencing lactose crystallization. *Journal of Dairy Science*, 57(11), 1315-1319. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(74\)85061-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(74)85061-7)
31. Potes, N., & Roos, Y. H. (2022). Solid and Liquid States of Lactose. In *Advanced Dairy Chemistry: Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents* (pp. 19-37). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92585-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92585-7_2)
32. Roos, Y. H. (2009). Solid and liquid states of lactose. In *Advanced Dairy Chemistry: Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents* (pp. 17-33). New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-84865-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-0-387-84865-5_2)
33. Roos, Y. H., & Drusch, S. (2015). *Phase transitions in foods*. Academic Press.
34. Roos, Y., & Karel, M. (1991). Applying state diagrams to food processing and development. *Food Technol*, 45(12), 66-68.

35. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2006). Handbook of pharmaceutical excipients (Vol. 6, pp. 94-96). London: Pharmaceutical press. ISBN 978 1 58212 135 2
36. Saavedra-Leos, M. Z., Alvarez-Salas, C., Esneider-Alcalá, M. A., Toxqui-Terán, A., Pérez-García, S. A., & Ruiz-Cabrera, M. A. (2012). Towards an improved calorimetric methodology for glass transition temperature determination in amorphous sugars. *CyTA-Journal of Food*, 10(4), 258-267. <https://doi.org/10.1080/19476337.2011.639960>
37. Schuck, P. (2024). Dairy powders. In *Handbook of food powders* (pp. 357-374). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98820-9.00072-7>
38. Shi, C., Fang, Y., Liu, Z., Wang, Y., Shen, L., & Zhao, L. (2024). Effect of moisture sorption and lactose type on tablet quality: a hygroscopicity study between lactose powder and tablets. *Molecular Pharmaceutics*, 22(1), 544-557. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c01164>
39. Timmermann, E. O. (2003). Multilayer sorption parameters: BET or GAB values?. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 220(1-3), 235-260. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(03\)00059-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(03)00059-1)
40. Timmermann, E. O., Chirife, J., & Iglesias, H. A. (2001). Water sorption isotherms of foods and foodstuffs: BET or GAB parameters?. *Journal of food engineering*, 48(1), 19-31. [https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(00\)00139-4](https://doi.org/10.1016/S0260-8774(00)00139-4)
41. Toxqui-Teran, A., Lara-Mota, E. E., Leyva-Porras, C. C., Alvarez-Salas, C., & Saavedra-Leos, M. Z. (2024). Moisture sorption phenomena of lactose anomers and evaluation of morphological stability. *Materials Chemistry and Physics*, 322, 129486. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2024.129486>
42. Walstra, P., & Jenness, R. (1984). *Dairy chemistry & physics* (pp. xviii+-467pp). ISBN: 978-0-471-09779-2
43. Walstra, P., Wouters, J. T. M., & Geurts, T. J. (2006). *Dairy science and technology* (2nd ed.). CRC Press. International Standard Book Number-13: 978-1-4665-4891-6
44. Wiercigroch, E., Szafraniec, E., Czamara, K., Pacia, M. Z., Majzner, K., Kochan, K., ... & Malek, K. (2017). Raman and infrared spectroscopy of carbohydrates: A review. *Spectrochimica acta part a: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 185, 317-335. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.05.045>
45. Yu, L. (2001). Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced drug delivery reviews*, 48(1), 27-42. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00098-9)
46. Zadow, J. G. (1992). *Whey and lactose processing*. Springer Science & Business Media.