

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**Elaboración de comprimidos nucleados de mezquite con actividad antiparasitaria
para ovinos**

Alumno: **Paulo Cesar Molina Santiago**

Matrícula: **2112048587**


Asesora: **Dra. Luz María Melgoza Contreras**


Asesora: **Dra. Verónica Rodríguez Guerrero**

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS)
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación:

17 de Enero del 2020 - 17 de Julio del 2020

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	4
2	OBJETIVOS	5
2.1.	OBJETIVO GENERAL	5
2.2.	OBJETIVOS PARTICULARES	5
3	MARCO TEÓRICO	6
3.1	RUMIANTES.....	6
3.1.1	Anatomía del tracto digestivo de los rumiantes.....	7
3.2	OVINOS (OVEJAS)	12
3.2.1	Importancia de los productos y derivados de los ovinos	13
3.3	PARASITOSIS EN OVINOS	15
3.3.1	<i>Haemonchus Contortus</i>	15
3.4	ANTIHELMÍNTICOS	19
3.4.1	Resistencia antihelmíntica.....	19
3.4.2	Antiparasitarios naturales.....	20
3.5	MEZQUITE (<i>PROSOPIS SPP</i>).....	21
3.6	ANÁLISIS QUÍMICO-PROXIMALES (CARACTERIZACIÓN DE HARINAS)	23
3.6.1	Determinación de materia seca y humedad (método 934.01).....	23
3.6.2	Determinación de nitrógeno total y proteína cruda (método 2001.11).....	23
3.6.3	Determinación de extracto etéreo o grasa cruda (método 920.39).....	24
3.6.4	Fibra cruda	24
3.6.5	Determinación de cenizas insolubles en ácido (942.05).....	24
3.6.6	Extracto Libre de Nitrógeno (ELN).....	24
3.6.7	Dentro de este concepto se agrupan todos los nutrientes no evaluados con los métodos señalados anteriormente dentro del análisis proximal, constituido principalmente por carbohidratos digeribles, vitaminas y demás compuestos orgánicos solubles no nitrogenados (Olvera et al., 1993).....	24
3.6.8	Determinación de fibra por detergente ácido (FDA) (Van Soest et al., 1991)	24
3.6.9	Determinación de fibra por detergente neutro (FDN) (Van Soest et al., 1991).....	24
3.7	FORMA SÓLIDAS ORALES.....	25
3.8	COMPRIMIDOS.....	25
3.8.1	Compresión directa	26
3.8.2	Comprimidos nucleados	26
3.8.3	Comprimidos matriciales.....	27
3.8.4	Comprimidos matriciales inertes.....	28
3.9	REOLOGÍA	29
3.9.1	Factores que condicionan el comportamiento reológico	29
3.9.2	Métodos de caracterización reológica de polvos	30
3.9.3	Pruebas de calidad de los comprimidos	33
4	MATERIALES Y MÉTODOS	35
4.1	RECOLECCIÓN DE VAINA DE MEZQUITE	35
4.2	SECADO Y MOLIDO	35
4.3	CARACTERIZACIÓN DE LA HARINA DE MEZQUITE	35
4.3.1	Análisis Químico Proximal (AQP).....	35
4.3.2	Distribución del tamaño de partícula.....	35
4.3.3	Ángulo de Reposo y Velocidad de Flujo	36

4.3.4	<i>Densidad aparente y compactada</i>	36
4.3.5	<i>Reología de los excipientes</i>	37
4.4	ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS NUCLEADOS	37
4.4.1	<i>Elaboración de núcleos</i>	37
4.4.2	<i>Elaboración de comprimidos nucleados</i>	37
4.5	PRUEBAS DE CALIDAD DE NÚCLEOS Y COMPRIMIDOS NUCLEADOS	38
4.5.1	<i>Friabilidad (MGA 1041)</i>	39
4.5.2	<i>Resistencia a la fractura (MGA 1051)</i>	39
4.5.3	<i>Desintegración (MGA 0261)</i>	39
5	RESULTADOS Y DISCUSIONES	40
5.1	ANÁLISIS QUÍMICO PROXIMAL DE LA HARINA DE MEZQUITE	40
5.2	DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	42
5.3	REOLOGÍA DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN	42
5.4	PRUEBAS DE CALIDAD DE LOS NÚCLEOS Y LOS COMPRIMIDOS NUCLEADOS	43
5.4.1	<i>Desintegración de comprimidos nucleados</i>	44
6	CONCLUSIONES	47
7	BIBLIOGRAFÍA	48
8	ANEXOS	54

1 INTRODUCCIÓN

La producción de ganado de ámbito doméstico o de mayor producción es importante en la economía de la sociedad, esto puede comprender para su consumo o su venta. En México hay una gran producción ganadera entre las cuales se encuentran la bovina y la ovina, esta última es muy importante sobre todo en la parte central del país, ya que desde hace tiempo es parte esencial de la gastronomía y cultura, lo que lleva a otro tema; tratar de mejorar la salud y producción de este tipo de animales, los cuales ofrecen una variedad de productos que se pueden aprovechar.

Uno de los grandes problemas que aqueja a este tipo de ganado y en específico a los ovinos es un parásito llamado *Haemonchus contortus*, el cual se aloja en el abomaso del animal y puede causar hemorragias internas que podrían causar la muerte del ovino o una baja productividad del mismo, y con ello pérdidas económicas para el productor, lo que lleva al uso indiscriminado de productos antiparasitarios de origen sintético los cuales están generando resistencia por parte de los parásitos a dichos productos, además de tener un impacto ambiental y económico para los propios productores.

Debido a esto se están evaluando diferentes alternativas y entre ellas es el uso de productos de origen natural para tratar de evitar esos daños colaterales, y que a la par sean productos de bajo costo y al alcance de los varios niveles de producción, sobre todo para las personas que crían a estos animales en forma de traspatio (en sus casas), que por lo general son para consumo propio o para generar algún pequeño ingreso. Estudios han encontrado que el uso de la vaina y forraje del mezquite tienen efecto antiparasitario, por lo que se están llevando a cabo estudios y formulaciones con la vaina del mezquite para determinar tal efecto y aprovechar así su uso en ovinos.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollo y elaboración de comprimidos nucleados de harina de mezquite con actividad antiparasitaria y liberación en abomaso para el uso en ovinos.

2.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Recolectar, procesar y caracterizar la vaina del mezquite (*Prosopis spp.*)
- Realizar las pruebas bromatológicas al polvo obtenido de la vaina del mezquite (harina).
- Realizar las pruebas reológicas tanto de la harina del mezquite como de los excipientes.
- Elaborar el núcleo de liberación lenta para liberación en el abomaso del ovino.
- Elaborar el comprimido final por compresión directa, incluyendo el núcleo elaborado previamente.
- Realizar las pruebas de calidad y perfiles de liberación de los comprimidos finales.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 RUMIANTES

Los rumiantes son herbívoros que tiene la capacidad para alimentarse de diferentes tipos de vegetales fibrosos, por lo que pueden degradar los carbohidratos estructurales del forraje, como celulosa, hemicelulosa y pectina, que son muy poco digestibles para las especies no-rumiantes. Poseen un conducto gastrointestinal especializado y variaciones anatómicas resultado de la evolución y la selección del alimento.

La palabra rumiante proviene del latín *ruminare* y significa masticar de nuevo; así, los rumiantes son mamíferos que mastican de nuevo; dentro de este grupo se encuentra el ganado vacuno, ovejas, cabras, búfalos (Figura 1), entre otros, (Hofman, 1993; Relling y Mattioli, 2003; Tarazona *et al.*, 2012).



Figura 1. Rumiantes.

Basada en esta diferencia fundamental, la fisiología digestiva del rumiante adquiere características particulares. La degradación del alimento se realiza mayoritariamente por

digestión fermentativa y no por acción de enzimas digestivas y los procesos fermentativos los realizan diferentes tipos de microorganismos que el rumiante aloja en sus divertículos estomacales. Dicha fermentación proporciona energía metabolizable al animal, aminoácidos y vitaminas del complejo B, también se producen ácidos grasos volátiles y proteína microbiana (Relling y Mattioli, 2003; Krehbiel, 2014).

Por esta razón debemos tener presente que al alimentar a los rumiantes primero estamos alimentando a los microorganismos ruminales, y que para su buen desarrollo tiene que haber un medio ruminal favorable para ello, de esta forma hay una simbiosis entre ambos (Relling y Mattioli, 2003).

3.1.1 Anatomía del tracto digestivo de los rumiantes

El tracto digestivo de los rumiantes es el siguiente (Figura 2):

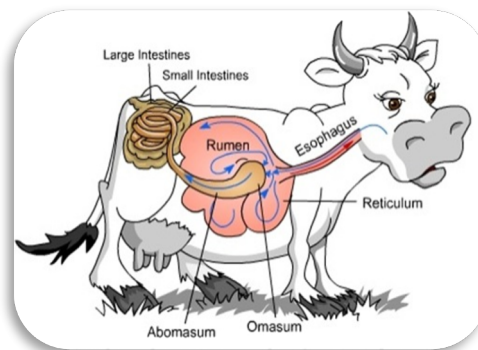


Figura 2. Tracto digestivo de los rumiantes.

3.1.1.1 Boca

La primera parte del conducto alimenticio está formado por la boca, formada por la lengua y los dientes. La lengua es larga y cubierta por diferentes tipos de papilas que le dan aspereza y la convierten en el principal órgano de sujeción. La lengua sale de la boca, rodea al pasto y lo introduce. La dentadura de los rumiantes carece de caninos e incisivos en el maxilar superior, son sustituidos por una almohadilla carnosa, los incisivos inferiores están acomodados en una forma no rígida para no lastimar la almohadilla. Otro proceso importante es la secreción salival del rumiante, posee distintos tipos de glándulas (parótidas, molares,

bucales, palatinas, sublingual, submaxilar, labial, faríngea) se clasifican en mucígenas y alcalígenas. La secreción mucilaginosa humedece el bolo y facilitar la masticación y la deglución, en tanto la saliva alcalina, formada especialmente por carbonatos, bicarbonatos y fosfatos mantiene el pH del rumen cercano a la neutralidad, y actúa para evitar la acidez estomacal (Hofman, 1993).

3.1.1.2 Esófago

El esófago es un tubo que conecta la faringe con el retículo-rumen donde empieza el estómago (Figura 3) y sirve de intermediario entre zonas de distinta presión. Los procesos fisiológicos importantes del eructo y de la rumia dependen de contracciones y relajaciones alternativas de los llamados esfínteres esofágicos (Hofman, 1993).

3.1.1.3 Estómago

El estómago de los rumiantes ocupa la totalidad de la mitad izquierda de la cavidad abdominal y una parte de la mitad derecha (König- Liebich, 2008).

Está compuesto por cuatro compartimentos o cavidades (Figura 3):

- Retículo (*Reticulum*), redecilla o bonete
- Rumen (*Rumen*) o panza
- Omaso (*Omasum*), libro, librillo o salterio (*Psalterium*)
- Abomaso (*Abomasum*), cuajar o estómago glandular.

Los tres primeros son conocidos como pre-estómagos y poseen una mucosa aglandular (no excretan jugos gástricos), (Redondo, 2003), tienen a su cargo la degradación enzimática y la subdivisión de los alimentos, sobre todo de la celulosa por medio de la microbiota y de la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico). En el omaso tiene lugar la reabsorción de agua del bolo alimenticio. El último compartimento, el abomaso, es comparable con el estómago de las otras especies animales (Redondo, 2003; Krause et al., 2013).

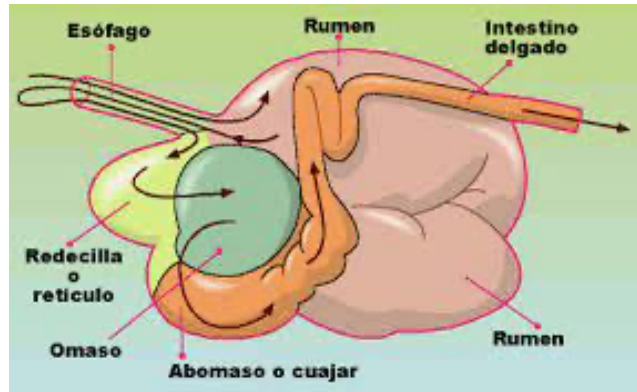


Figura 3. Constitución de estómago del rumiante.

3.1.1.4 Retículo (*Reticulum*)

El retículo, redecilla o bonete pertenece al rumen, es la parte superior del proventrículo, tiene forma redondeada y ligeramente aplanada. El retículo está situado en el vientre pegado a la desembocadura del esófago. En éste, no sólo llegan componentes sólidos de los alimentos sino también algunos cuerpos extraños, los cuales ya no pueden ser transportados al rumen debido a la presencia del elevado pliegue retículo-ruminal.

La mucosa del retículo está formada por un epitelio plano pluriestratificado; en el examen macroscópico presenta relieve en forma de panal y con aspecto de red, que corresponde a las denominadas crestas del retículo. El borde libre de las crestas del retículo está provisto de un fascículo muscular que corresponde a la lámina muscular de la mucosa la cual, está recubierta además por papilas de forma tuberosa (König- Liebich, 2008).

3.1.1.5 Rumen (*Rumen*)

El rumen o panza es un saco aplanado lateralmente dilatado y de gran capacidad que ocupa casi la totalidad de la cavidad abdominal izquierda y con su porción caudal central atraviesa parcialmente la línea media y la mitad derecha del abdomen. Se distingue por una superficie dirigida hacia las vísceras o cara visceral y una superficie dirigida hacia la pared del abdomen o cara parietal. La subdivisión del rumen en un saco dorsal y en ventral se produce por medio de los surcos longitudinales derecho e izquierdo (König- Liebich, 2008).

Se puede considerar como una enorme cuba de fermentación, con condiciones de temperatura constante ($39 \pm 40^\circ \text{C}$), con un aporte suficiente de sustratos, manteniendo un potencial de óxido reducción, pH de entre 5.5 y 7, y además hay remoción de los ácidos grasos volátiles (acético, propiónico y butírico) producidos durante la fermentación. Estos ácidos, son la principal fuente de energía para el rumiante (Cobos, 1994; Febres *et al.*, 2007).

3.1.1.6 Omaso (*Omasum*)

Es el tercer estómago y posee una alta capacidad de absorción, tiene forma redondeada y está situado en posición craneal al lado derecho del rumen, tiene un número variable de pliegues u hojas las cuales dan origen a la denominación de “libro o librillo” (König- Liebich, 2008).

El omaso separa el material sólido del contenido ruminal que capta, las partículas del alimento son retenidas entre sus papilas y después impulsadas al abomaso mediante contracciones. Permite el reciclaje de agua y minerales tales como sodio y fósforo que pueden retornar al rumen a través de la saliva. Por otro lado, absorbe los residuos de ácidos grasos volátiles que hayan logrado pasar a su interior (Church, 1993).

El Omaso se cierra contra el abomaso por medio de dos pliegues, llamados velos del omaso. En este se recupera, el agua del bolo alimenticio, también se puede reabsorber sustancias minerales (König- Liebich, 2008).

3.1.1.7 Orificio omaso-abomasal

Este orificio se encuentra situado entre la extremidad caudal del puente del omaso y el lado dorsal derecho de la parte craneal del abomaso. La abertura de forma redondeada tiene un diámetro variable entre 8 y 15 cm y se halla bordeado por una línea blanca dentada. En el interior del orificio se encuentran numerosos pliegues de mucosa.

El orificio omaso-abomasal es más largo que el retículo omasal, está rodeado de repliegues mucosos, dos de ellos están particularmente desarrollados, constituyendo una válvula.

Este orificio es oval y tiene una longitud aproximada de 10 cm, limita por delante por un grueso pilar omasal muscular, cuyas fibras se extienden por los lados del abdomen; una pequeña zona glandular cardial circunda el orificio del lado abomasal. (Correa, 2006).

3.1.1.8 Abomaso (*Abomasum*)

El abomaso, cuarto estómago o estómago verdadero es el equivalente al estómago de otros mamíferos no-rumiantes. En su interior protruyen fuertes pliegues mucosos de trayectoria espiralada que no desaparecen con su extensión, (*Plicae spirales*).

La mucosa contiene sobre todo glándulas propias del estómago y glándulas pilóricas, la musculatura consiste en una capa longitudinal externa y una capa circular interna y se sitúa a la derecha del rumen, su porción pilórica asciende hasta la superficie caudal del hígado y se continúa con el duodeno König- Liebich, 2002).

El abomaso es la única cavidad que después del parto, asume su función de la digestión de la leche. Entonces su estructura es muy similar a la correspondiente a los animales adultos y su capacidad puede acercarse al 60% del volumen del abomaso adulto. Al comienzo la mucosa del abomaso no está completamente diferenciada y deben pasar algunos días hasta que las glándulas del fondo adquieran su total actividad, por eso, durante las 24 horas posteriores al nacimiento, debe garantizarse la reabsorción de anticuerpos (gammaglobulina) a partir del calostro. (König- Liebich, 2002).

3.1.1.9 Rumia y eructo

Para alimentarse, los rumiantes mastican la comida liberando los componentes solubles y dañando los tejidos vegetales para la digestión microbiana (Krehbiel, 2014); experimentan movimientos ordenados del retículo-rumen (motilidad) que les permiten mezclar los alimentos recién ingeridos y los existentes en el estómago. La motilidad, interviene en la regurgitación y eructación de los gases generados, así como en la retención del alimento para una adecuada y lenta digestión microbiana (Ruckebusch, 1993).

Mediante la rumia, tragan los alimentos, los regurgitan, mastican y los vuelven a tragar (Krehbiel, 2014), la nueva masticación proporciona una reinsalivación y deglución adicional

del bolo alimenticio (Ruckebusch, 1993). La rumia tiene funciones importantes, dentro de las que destacan la reducción del tamaño de partículas y rompe las cubiertas impenetrables de los tejidos vegetales lo que aumenta la superficie accesible para los microorganismos (Welch y Hooper, 1993).

El eructo, es un mecanismo por medio del cual los rumiantes arrojan al exterior gran parte de los gases producidos durante la fermentación microbiana, se estimula por la presión del gas en el rumen, a diferencia de la rumia la cual es estimulada por mecanismos táctiles y químicos (Ruckebusch, 1993).

3.2 OVINOS (OVEJAS)

Como se mencionó anteriormente los ovinos forman parte del grupo de los rumiantes, de los cuales se obtiene principalmente carne, lana y leche. Su piel posee dos estructuras, una de pelo y otra de lana, estas se desarrollan de acuerdo con la raza y condiciones climatológicas. Los ovinos poseen un sistema gustativo desarrollado que le permite ser un “rumiante selectivo” por lo que selecciona su comida (Vega-Pérez y García-Barrera, 2011).

En México prehispánico se criaban en forma doméstica muy pocos animales y no había animales de trabajo, por esta causa, los conquistadores españoles vieron la necesidad de traer una amplia gama de ganado incluidas vacas, cabras y ovejas, entre otros. Así comenzó un periodo de adaptación de estas especies a las condiciones del nuevo mundo, cuyos resultados se pueden observar en nuestros días (Medrano, 2000).

Los ovinos domésticos que existen actualmente en México provienen de las razas lacha, churra, merino y manchega, y a principios del siglo XX gran parte de la república contaba con ganado criollo, descendiente de las razas españolas traídas originalmente. Posteriormente ingresaron al país un gran número de razas que contribuyeron a formar el pool genético del ganado local (Medrano, 2000; Romero Martínez *et al.*, 2016).

Actualmente, la población ovina nacional es de 8,725,882 (SAGARPA, 2020), se distribuye de la siguiente forma: En la zona centro 55%, en la norte 23%, en la zona sur 16% y en el trópico 6%. La producción de carne de ovino en México no satisface la demanda interna, por lo que se importa 60% del consumo nacional (Romero Martínez *et al.*, 2016).

3.2.1 Importancia de los productos y derivados de los ovinos

Los ovinos son una especie productiva muy importante para el sustento de varios pueblos, han obtenido alimento y vestido a partir de los productos que se obtienen de ellos, tales como: la carne, la leche, la lana y pieles (Figura 4). Estos animales son sacrificados con regularidad por motivos sociales. y ocasiones religiosas y actúan como fuente constante de ingresos para los hogares, la importancia socioeconómica de ovinos ha sido ampliamente reconocida (Cuellar *et al.*, 2012; Khaskheli *et al.*, 2020).



Figura 4. Productos derivados de los ovinos

3.2.1.1 Producción de carne y leche

La carne es la masa muscular de los animales y la principal forma de consumo es en barbacoa, la mayoría se consume en el centro del país (Estado de México, Ciudad de México, Puebla, Hidalgo, Querétaro y Tlaxcala) (Cuellar *et al.*, 2012).

La leche de oveja es de un olor y sabor característico muy fuerte y está casi exclusivamente destinada para la producción de queso, debido a sus mejores características organolépticas, nutricionales y su alto contenido de sólidos, a diferencia de otras leches. El ovinocultor puede industrializarla y elaborar subproductos que son bien cotizados en el mercado, tales como queso, yogurt, crema y nata (Romero Martínez *et al.*, 2016).

3.2.1.2 Producción de lana y pieles

El vellón es biológicamente, la cobertura total de fibras del ovino y la fibra de lana es una escleroproteína del tipo de la queratina, los componentes del vellón son; fibras (48 a 70%), suarda (10 a 25%), agua (10 a 20%) y agregados del medio exterior (10 a 20%) (tierra, arena, parásitos, hongos, etc.).

Dentro de las fibras textiles, la lana es la que más variabilidad posee, esto se explica, ya que es producida por un número muy grande de razas, todas con distintas características y, además, dentro de la misma raza y en el mismo medio no existen dos vellones exactamente iguales (Romero Martínez *et al.*, 2016).

Al principio, las pieles de los animales cazados para comer eran secadas y ablandadas para utilizarlas como mantas y en la confección de prendas. Posteriormente, las técnicas de curtido progresaron considerándolas un signo de prestigio. Actualmente, en México ha tenido poca importancia para los ovinocultores, ignorando su relevancia y explotando muy poco su comercialización. Esto ha repercutido en la depreciación del valor de las pieles (Romero Martínez *et al.*, 2016).

Derivado de todos estos aspectos, es de suma importancia mantener la salud del ganado sin importar si es de menor o de mayor escala su crianza y reproducción, la cual repercute en la economía de muchos sectores de la población, sobre todo rural, la cual depende de la comercialización de todos sus derivados (Romero Martínez *et al.*, 2016).

3.3 PARASITOSIS EN OVINOS

El parasitismo es un tipo de asociación biológica entre organismos de diferentes especies, en donde el parásito obtiene beneficios de esta relación y vive a expensas del huésped (humanos o animales) y puede causarle daño, esto debido a que se rompe el equilibrio biológico establecido entre el parásito y el huésped, dando lugar a la aparición de diversas manifestaciones clínicas, como por ejemplo, fiebre, sangre en las heces, vómitos, dolor abdominal, anemia, entre otras, (Olalla & Tercero, 2011; Aparicio & Díaz, 2013).

Existen diversas parasitosis que afectan tanto al ser humano como a los rumiantes; en el caso de estos últimos pueden ser tanto internas como externas, por ejemplo, las garrapatas, moscas parásitas, nematodos gastrointestinales (NGI), protozoarios, etc. (Torres-Acosta *et al.*, 2016).

Las infecciones por NGI en los rumiantes representan un serio problema a nivel mundial ya que afectan la productividad del hospedador causando reducciones en las tasas de crecimiento, fecundidad e incremento en la mortalidad. Es una de las enfermedades que mayor impacto económico ocasiona en los sistemas de producción tanto de carne como de leche, representando un desafío importante para los pequeños productores. (Moreno *et al.*, 2010; Mengistu *et al.*, 2017; Fayaz *et al.*, 2019).

Los **ovinos**, caprinos y en menor medida los bovinos son las especies más susceptibles a la infección por NGI y uno de los principales nematodos que los afecta es el *Haemonchus contortus* llamado parásito chupador de sangre (Ijaz *et al.*, 2009; Torres-Acosta *et al.*, 2016).

3.3.1 *Haemonchus Contortus*

Haemonchus contortus es un nematodo hematófago capaz de afectar clínica y sub-clínicamente a la población joven y adulta de ovinos (figura 5). Los casos de anemia son comunes por la pérdida de sangre, mientras que se observa una baja conversión alimenticia en animales en producción y una alta mortalidad en animales jóvenes (Symons, 1995).



Figura 5. *Haemonchus contortus*

3.3.1.1 Clasificación taxonómica

Reino: *Animalia*.

Clase: *Nemátoda*.

Phylum: *Nematelmintos*.

Orden: *Strongylida*.

Superfamilia: *Trichostrongyloidea*.

Familia: *Trichostrongylidae*.

Subfamilia: *Haemonchinae*.

Género: *Haemonchus*.

Especie: *Contortus* (Quiroz, 2008).

3.3.1.2 Morfología general

Los nemátodos de la familia *Trichostrongylidae* son en su mayoría de tamaño reducido con cápsula bucal ausente o muy pequeña (Quiroz, 2008). La bolsa copulatriz del macho está bien desarrollada, con amplios lóbulos laterales y un pequeño lóbulo dorsal, las papilas cervicales son prominentes y espiniformes. Poseen una pequeña cavidad bucal que contiene una lanceta dorsal con la que erosionan la mucosa gástrica (Vázquez, 2000). Las espículas miden de 0.46 a 0.506 mm de longitud y cada una lleva una pequeña lengüeta cerca del extremo (Soulsby, 1987).

La vulva de la hembra está cubierta normalmente por un proceso lingüiforme (solapa vulvar), que suele ser grande y muy prominente (Figura 6). Los huevecillos miden 70-80 μm por 41-48 μm , y son eliminados con las heces del hospedador. Por sus características reproductivas es considerado uno de los nemátodos de mayor diseminación en los potreros, ya que una hembra adulta llega a ovopositor de 5,000 a 10,000 huevecillos por día (Soulsby, 1987).

Debido a sus hábitos hematófagos este nemátodo es considerado como altamente patógeno, ya que se ha observado que un parásito adulto es capaz de generar una pérdida de 0.05 mL diarios de sangre en los animales, produciéndoles anemia, hipoproteinemia e hipoalbuminemia y finalmente, en el caso de una infección aguda, la muerte (Vázquez, 2000).

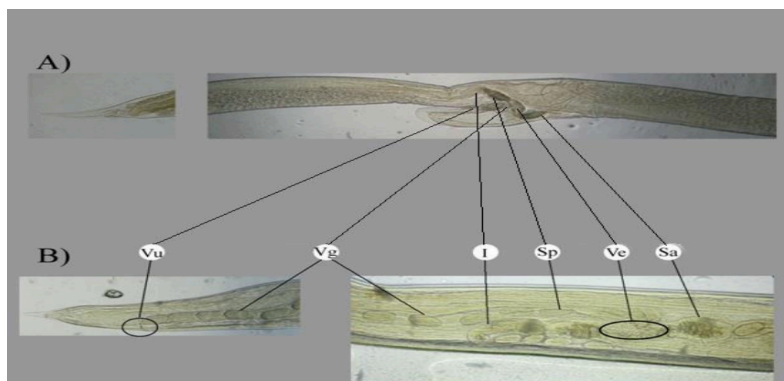


Figura 6. Estructura reproductiva de *H. contortus* vista lateral. (Sa) Esfínter anterior (Ve) Vestíbulo, (Sp) Esfínter posterior, (I) Infundíbulo, (Vg) Vagina, (Vu) Vulva. Información tomada de Lichtenfels y col., 2003.

3.3.1.3 Ciclo Biológico

El ciclo de vida de *H. contortus* es directo. Los animales parasitados excretan con sus heces huevos prácticamente indiferenciables, la excreción de huevos es variable y depende del hospedador (edad, estado inmunitario, consistencia fecal) y del parásito (prolificidad de las hembras), (Valdez, 2006). Una vez eliminados con las heces, si las condiciones son adecuadas, en el interior del huevo se desarrollan las larvas de primer estadio (L1), que

eclosionan en la masa fecal, mudan dos veces pasando a L2 y a L3, que ya es infectante (Figura 7) (Cordero, 2002).

Las L3 retienen la cutícula de la fase anterior y emigran al pasto donde permanecen hasta ser ingeridas por un hospedador. En circunstancias óptimas se forman L3 en 5-7 días, aunque en condiciones naturales puede alargarse hasta 3- 4 meses (Valdez, 2006). La infección de los animales se realiza por la ingestión de L3 con el pasto. Tras la ingestión (a los 30 minutos aproximadamente), las larvas pierden la vaina en el aparato digestivo del animal, por efecto de diversos estímulos del hospedador (amortiguador bicarbonato-CO₂, CO₂ gaseoso, etc.) (Hernández, 2011).

Este estímulo hace que la larva segregue un fluido de muda que actúa sobre la cutícula provocando su ruptura, con lo que la larva ayudada por sus movimientos puede salir. Las larvas desenvainadas migran al abomaso, penetrando la mucosa fúndica, entre las glándulas epiteliales gástricas. Una vez en la mucosa, las larvas mudan otra vez y pasan a L4 en el interior de las glándulas, después de la última muda se transforman en L5 o preadultos que maduran sexualmente y pasan a adultos (Figura 7) (Hernández, 2011).

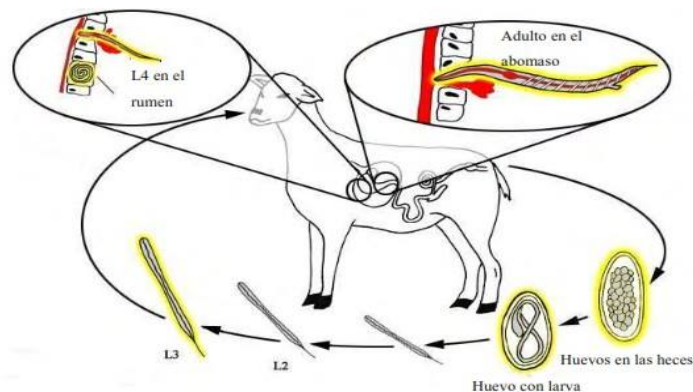


Figura 7. Ciclo biológico *H. contortus*.

Como se mencionó anteriormente *H. contortus* es uno de los endoparásitos más dañinos especialmente para los ovinos y bovinos, por lo que tienen gran importancia económica debido a que disminuyen la producción de los rumiantes. Los fármacos que se utilizan para

su tratamiento actualmente pertenecen a los grupos: benzimidazoles y probenzimidazoles; imidazotiazoles y lactonas macrolidas. (Martínez, 2014).

3.4 ANTIHELMÍNTICOS

Tradicionalmente, la medida de control parasitario que más se ha utilizado ha sido la aplicación de productos químicos con actividad antihelmíntica.

Un antihelmíntico ideal sería aquel que actúe alterando funciones que resultan clave para la supervivencia del parásito, cuya diana sea diferente a la del hospedador o no esté presente en el mismo. La mayoría ejerce su efecto interfiriendo en la motilidad, metabolismo o función del helminto (Lara, 2013).

El control parasitario en los rebaños ovinos se realiza de forma arbitraria y en la mayoría de las situaciones de manera indiscriminada con la consecuente respuesta de los parásitos a estos errores: la aparición de la resistencia a los antiparasitarios.

En términos generales, el tratamiento de las infecciones por nematodos (gusanos redondos) intestinales está cubierto con benzimidazoles (albendazol, mebendazol), ivermectina, pamoato de pirantel, levamisol y niclosamida. En los extraintestinales la terapia se complica y se limita al uso de dietilcarbamazina (filariasis) e ivermectina (oncocercosis) principalmente. Para los cestodos (gusanos planos segmentados) el praziquantel es el fármaco de elección mientras que en trematodos (gusanos planos no segmentados), el albendazol es el más utilizado (Gregorio, 2019).

3.4.1 Resistencia antihelmíntica

La resistencia antihelmíntica es un fenómeno que disminuye gradualmente el efecto antihelmíntico sobre los parásitos de todas las especies incluyendo al hombre. Además, es una capacidad heredable de los parásitos para sobrevivir a tratamientos que, a dosis terapéuticas normalmente causan la inhibición del crecimiento o la muerte de los individuos de una población normal o susceptible (López *et al.*, 2002).

Actualmente se encuentra en expansión un fenómeno de multirresistencia, que consiste en que todas las familias de antiparasitarios disponibles en el mercado han perdido la eficacia ante varios géneros de nematodos gastrointestinales. (Leathwick *et al.*, 2001; Terril *et al.*, 2001; Medina *et al.*, 2014).

Existen diversas alternativas para el control de nematodos gastrointestinales con distintos grados de avance y de eficacia, de forma general, estas se han centrado en la disminución del uso de fármacos antihelmínticos, así como en las consecuencias del retraso en la aparición o el aumento de la resistencia antihelmíntica. Las principales alternativas de control de nematodos en ovinos son las siguientes: manejo del pastoreo, inmunización con larvas y vacunas, control biológico, desparasitación selectiva, uso de agujas de cobre y la herbolaria la cual ha despertado un gran interés como una alternativa natural (Medina *et al.*, 2014).

3.4.2 Antiparasitarios naturales

Una alternativa para el control de los parásitos gastrointestinales la constituye el uso de plantas y sus metabolitos secundarios, con el objetivo de probar nuevos compuestos eficaces contra dichos parásitos para así remplazar el uso de los productos químicos sintéticos, con esto se proveen métodos más ecológicos y menos dañinos con el medio ambiente (Moreno *et al.*, 2010). Se ha estudiado que algunos forrajes tienen un potencial como tratamiento natural alternativo y puede ser usado como nutracéutico (Oliveira *et al.*, 2011).

En un estudio realizado por Moreno *et al.*, (2010); fueron identificadas 24 especies de plantas con potencial antiparasitario: *Acacia farnesiana*, *Acacia melanoxylon*, *Acacia salicina*, *Acacia holosericea*, *Acacia flavescens*, *Acacia leptostachya*, *Acacia nilotica*, *Eucalyptus tessellaris*, *Eucalyptus tereticornis*, *Eucalyptus platyphylla*, *Eucalyptus corymbia*, *Eucalyptus drepano-phylla*, *Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus moluccana*, *Eucalyptus crebra*, *Casuarina cunninghamiana*, *Callitris endlicheri*, *Melaleuca leucodendra*, *Alphitonia excelsa*, *Erythrina variegata*, *Neolitsea dealbata*, *Allocasuarina torulosa*, *Euphorbia hirta* y *Panicum minutiflora*. De las 24 especies seleccionadas, 19 fueron evaluadas en bovinos y 14 en caprinos. Otra planta estudiada por tener potencial antiparasitario es el mezquite.

3.5 MEZQUITE (*Prosopis spp*)

El mezquite es una leguminosa arbustiva, de aproximadamente 3 metros de altura, de raíces que llegan a penetrar hasta 30 metros (Figura 8). Su fruto es una vaina recta o arqueada de 15 a 30 cm que contiene de 12 a 20 semillas (Figura 9); se encuentra localizada en toda la República Mexicana, en todo tipo de suelos y climas (López, 2013).



Figura 8. Árbol de Mezquite

El mezquite en muchas zonas áridas es considerado como una maleza, sin embargo, en algunas otras, las hojas y los frutos son utilizados como forrajes para los rumiantes. Considerando lo anterior el mezquite puede ser aprovechado de forma económica, dado que una hectárea puede producir 9 toneladas de vaina por año (Buzo *et al.*, 1972).

Es un recurso biótico con amplia distribución geográfica en las regiones áridas y semiáridas de México y tiene múltiples usos, su madera es usada como combustible (carbón) y para construcción de cercas y muebles, sus vainas como forraje y como alimento para el hombre, produce una resina que tiene uso en la industria de alimentos, en la fabricación de pegamentos y barnices, sus flores son importantes en la producción de miel, además desde tiempos prehispánicos tiene usos medicinales (Rodríguez *et al.*, 2015).



Figura 9. Vainas de Mezquite.

La importancia ecológica de esta especie radica en que funge como planta fijadora de nitrógeno, enriquece el suelo, promueve el crecimiento de matorrales asociados a ella, por su sistema radicular ayuda a retener la humedad y previene la erosión del suelo.

En el ecosistema desértico funciona como sombra y refugio para la fauna silvestre y doméstica, crea un microambiente bajo su cubierta foliar que influye sobre la diversidad y abundancia de mamíferos, siendo una eficaz fuente de alimento. Se ha evaluado su calidad forrajera para compensar la poca disponibilidad de recursos alimenticios para los rumiantes en las regiones áridas, sobre todo debido a su alto contenido proteico, con esto se podrían resolver las restricciones de alimento en épocas críticas de sequía (Armijo *et al.*, 2019).

Estudios realizados en el norte de México con el uso de las vainas del mezquite se obtuvieron importantes beneficios como complemento alimenticio para el ganado (Armijo *et al.*, 2019).

La deshidratación y molienda de las vainas enteras dan lugar a la "harina de mezquite", dicha harina de mezquite es un ingrediente alimentario que aporta energía debido a su alto contenido en azúcar y proteínas, así como lípidos de alta calidad nutricional, aporta calcio y hierro entre otros minerales. Contiene un buen aporte de aminoácidos esenciales, excepto (según la especie) de metionina, isoleucina y treonina. El contenido relativamente alto de lisina hace que la harina de mezquite sea un buen complemento potencial para otros alimentos con deficiencia de este aminoácido. A pesar de los altos beneficios nutricionales de este ingrediente alimentario, el consumo de productos de mezquite es principalmente local (Facundo *et al.*, 2016).

Por otro lado, el género *Prosopis* ha sido usado en tratamientos de varias enfermedades incluyendo las parasitosis, en diversas comunidades indígenas es utilizado como remedio natural para el control de parásitos gastrointestinales (Delgado-Núñez *et al.*, 2020).

En el presente trabajo se utilizó y evaluó harina de mezquite como materia prima para la realización de comprimidos matriciales con el potencial uso como antiparasitarios.

3.6 ANÁLISIS QUÍMICO-PROXIMALES (caracterización de harinas)

El análisis químico de los alimentos comprende métodos de análisis básicos que permiten identificar la cantidad de nutrimentos que componen a un alimento, la práctica de estos métodos varía según el alimento a analizar.

Los análisis realizados, también conocidos como análisis proximales Weende, se aplican a los materiales que se usarán para formular una dieta como fuente de proteína o de energía y a los alimentos terminados, como un control para verificar que cumplan con las especificaciones o requerimientos establecidos durante la formulación. Estos análisis nos indicarán el contenido de humedad, proteína cruda (nitrógeno total), fibra cruda, lípidos, cenizas y extracto libre de nitrógeno en la muestra (Román, 2016).

3.6.1 Determinación de materia seca y humedad (método 934.01)

Permite determinar la cantidad de materia seca de un alimento cuando se ha extraído al menos el 95% de agua de él. El secado de la muestra se hace entre 55-65 °C durante 24-48 horas. Es importante conocer el contenido de humedad en un alimento, ya que hay niveles que favorecen la presencia de insectos y contaminación por hongos y bacterias (Olvera *et al.*, 1993).

3.6.2 Determinación de nitrógeno total y proteína cruda (método 2001.11)

Este método determina el nitrógeno total en forma de amonio de los alimentos, sin diferenciar la fuente de la cual proviene la proteína. En el proceso se digiere toda la materia orgánica obteniendo el nitrógeno como sulfato de amonio, el cual se hace reaccionar con una solución de hidróxido de sodio para formar amoniaco, que es el gas que se destila por arrastre de vapor y se recibe en una solución de ácido bórico. Por cada átomo de nitrógeno se forma un ion borato que se neutraliza con una solución valorada de ácido clorhídrico y así, de forma indirecta, se conoce el contenido de nitrógeno. Para estimar el contenido de proteína en base al contenido de nitrógeno, se multiplica por el factor de nitrógeno, el cual se calcula con base en el contenido de nitrógeno en las proteínas. Se asume que todas las proteínas tienen 16 % de nitrógeno o 6.25 como factor de conversión (100/16).

3.6.3 Determinación de extracto etéreo o grasa cruda (método 920.39)

Se basa en la extracción continua mediante calor de todas las sustancias solubles en éter de petróleo o éter etílico provenientes de una muestra seca para evaluar el contenido de grasa total en los alimentos, considerando otras sustancias solubles en estos disolventes como vitaminas, esteroides, pigmentos, etc.

3.6.4 Fibra cruda

Esta técnica permite determinar el contenido de fibra de una muestra, después de ser tratada con soluciones de ácido sulfúrico e hidróxido de sodio y calcinando el residuo. La diferencia de pesos después del tratamiento, indica la cantidad de fibra presente (Olvera *et al.*, 1993).

3.6.5 Determinación de cenizas insolubles en ácido (942.05)

El método se emplea para determinar el contenido de cenizas residuales en los alimentos o sus ingredientes después de tratarlas con ácido. Se considera como el contenido de minerales totales o material inorgánico en la muestra (Olvera *et al.*, 1993).

3.6.6 Extracto Libre de Nitrógeno (ELN)

3.6.7 Dentro de este concepto se agrupan todos los nutrientes no evaluados con los métodos señalados anteriormente dentro del análisis proximal, constituido principalmente por carbohidratos digeribles, vitaminas y demás compuestos orgánicos solubles no nitrogenados (Olvera *et al.*, 1993).

3.6.8 Determinación de fibra por detergente ácido (FDA) (Van Soest et al., 1991)

Este método permite tener una aproximación del grado de digestibilidad de las fibras en el alimento. La muestra es digerida por medio de cetil-trimetil-amonio en ácido sulfúrico y el residuo es considerado como la fibra no digerible (Olvera *et al.*, 1993).

3.6.9 Determinación de fibra por detergente neutro (FDN) (Van Soest et al., 1991)

Este método es útil para la determinación de fibras vegetales en alimentos. Aparentemente tiene la capacidad de separar los componentes nutricionales solubles de aquellos que no son totalmente aprovechables o que dependen de la fermentación biológica para su aprovechamiento. El método tiene limitaciones en su precisión cuando los valores de proteína son muy altos y los valores de fibra son bajos. (Olvera *et al.*, 1993)

3.7 FORMA SÓLIDAS ORALES

3.8 COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formas farmacéuticas que pueden contener uno o más principios activos. Se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y están destinados generalmente a la administración por vía oral.

Las partículas están constituidas por uno o más principios activos a los que se ha añadido o no excipientes, como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo, colorantes autorizados y aromatizantes.

Son generalmente cilindros compactos cuyos extremos son planos o convexos y cuyos bordes pueden ser biselados. Pueden llevar hendiduras para su división, un símbolo u otras marcas, varían en forma, tamaño y peso. Dicho tamaño y peso dependen de la dosis del principio activo, de sus características y del uso al que este destinado (Vila Jato, 2001).

La compresión es un proceso en el cual se busca dar forma estable a sustancias granuladas o polvos, en donde se produce un fenómeno de contacto donde se acercan fuertemente las partículas y se logra mayor fuerza de atracción molecular. Existen tres procesos principales y la selección dependerá de las propiedades reológicas del fármaco, el nivel de dosis y la economía de la operación.

Los tres métodos son: compresión directa, compresión vía seca (granulación seca) y compresión vía húmeda (granulación húmeda). Estos se componen de diferentes operaciones unitarias (Tabla 1).

Tabla 1. Métodos de compresión (Vila Jato, 2001).

Comparación de operaciones unitarias en cada proceso:		
Compresión vía húmeda	Compresión vía seca	Compresión directa
Pesar	Pesar	Pesar
Fragmentar	Fragmentar	Fragmentar
Mezclar	Mezclar	Mezclar
Aglutinar	Pre comprimir	Comprimir
Granular	Molienda	
Secar	Mezclar	
Mezclar	Comprimir	
Comprimir		

3.8.1 Compresión directa

Este método consiste en comprimir directamente la mezcla del fármaco y excipientes, que son sustancias que le dan forma a la tableta, le proporcionan fluidez y compresibilidad.

Es un proceso relativamente sencillo y por tanto económico, pero se debe tomar en cuenta las siguientes limitantes: diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente ya que pueden ocasionar estratificación del granulado, ocasionando problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, sobre todo en los principios activos que se utilizan a bajas dosis.

Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen por sí mismos, ocasionan problemas en la compresión directa. Considerando que el fármaco en el comprimido suele ser de aproximadamente del 25%, se necesitaría 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 produce gran cantidad de polvo generando cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales crean una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final (Vila Jato, 2001).

3.8.2 Comprimidos nucleados

Consiste en elaborar un comprimido que actúa como núcleo en una segunda fase de compresión. Se introduce en otra matriz la mitad de la segunda mezcla de polvos y el núcleo,

y se realiza una ligera compactación, se añade el resto de la segunda mezcla y se procede a la compresión definitiva. El comprimido obtenido por este proceso en su fractura sería similar a un comprimido recubierto, es decir, se apreciaría un núcleo incluido en una cubierta de espesor adecuado (Lozano, 2012).

3.8.3 Comprimidos matriciales

También denominados sistemas matriciales, son comprimidos donde el principio activo se encuentra repartido en una matriz, generalmente polimérica, que dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. Los tipos de mecanismos que rigen la liberación de principios activos en sistemas matriciales son: (Costa, 2003).

1- Tipo I o “Fickiano”. Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco hidrosoluble está disperso en una matriz insoluble. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis vehiculizada.

2- Tipo II. Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.

3- Difusión anómala o “no Fickiano”. En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.

4- Tipo “supra II”. El comprimido presenta en el medio de disolución una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del

medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión se compensan (Suñe Negre, 2002).

3.8.4 Comprimidos matriciales inertes

Las matrices inertes, denominadas matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles al tracto gastrointestinal y se eliminan en forma intacta en las heces. El número de excipientes para obtener este tipo de matrices es amplio. Estos deben cumplir varias exigencias:

- La formación de una red porosa que no se desintegre después de la compresión.
- Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- Compatibilidad con fármacos y otros componentes.
- No tóxicos.

Entre los polímeros que se utilizan se encuentran: cloruro de polivinilo, polietileno, copolímeros de acrilato, siliconas, etilcelulosa, acetato de celulosa, entre otros.

La liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, la solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación.

Otros factores que podrían modificar la liberación del principio activo son:

- El tamaño de partícula del excipiente.
- La forma y área superficial del sistema matricial.
- La fuerza de compresión. (Costa, 2003).

Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles (Costa, 2003).

3.9 REOLOGÍA

Comprender y controlar el comportamiento reológico de los polvos puede ayudar a formular principios activos, a diseñar procesos más eficientes y así, a conseguir la fabricación de productos de alta calidad, lo que es fundamental en la industria farmacéutica donde la mayoría de los principios activos se presentan como polvos.

La fluidez de los materiales es un parámetro muy difícil de predecir, ya que existen numerosos factores que afectan a sus propiedades reológicas como son: las características físicas de las partículas (tamaño, forma, textura superficial, porosidad y dureza), además de factores externos, como humedad, vibración y aireación (Lozano, 2012).

3.9.1 Factores que condicionan el comportamiento reológico

3.9.1.1 Forma y tamaño de las partículas

El comportamiento del flujo depende principalmente del tamaño y forma de las partículas, en general, los polvos constituidos por partículas grandes ($>100\ \mu\text{m}$) tendrán muy buen flujo, por el contrario, polvos finos con tamaños inferiores a $75\ \mu\text{m}$ es probable que no fluyan debido a su alta cohesión (Lozano, 2012).

3.9.1.2 Grado de empaquetamiento

Las partículas se agrupan de diferentes formas en función de su forma, tamaño y de las interacciones entre ellas. Partículas de forma acicular dan lugar a empaquetamientos laxos, mientras que las partículas de forma esférica y aplanada presentan empaquetamientos más compactos (Lozano, 2012).

3.9.1.3 Adherencia y cohesión

Las fuerzas intermoleculares que actúan entre las partículas de polvo son responsables de su fluidez. Cuando las fuerzas de interacción se producen entre las partículas de polvo hablamos de «cohesión», y cuando sucede entre dos superficies distintas, entonces el término para definirlo es «adherencia».

Las fuerzas de cohesión son debidas principalmente a fuerzas de Van der Waals, son fuerzas inespecíficas y de corto alcance que aumentan a medida que disminuye el tamaño de partícula y varían en función de la humedad relativa. Otras fuerzas que impiden el flujo pueden ser, fuerzas electrostáticas, que también aumentan al disminuir el tamaño de partícula, fuerzas capilares, debidas a la humedad interparticular y fuerzas de fricción (entre las superficies de partículas) (Lozano, 2012).

3.9.2 Métodos de caracterización reológica de polvos

3.9.2.1 Determinación de velocidad de flujo y ángulo de reposo

La capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas (fricción interparticular). La composición del granulado, el tamaño de partícula y la humedad son factores que influyen en la velocidad de flujo y se define como el tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo, a través de un embudo de vidrio o acero inoxidable colocado a una altura determinada.

Existen algunos índices que permiten evaluar esta propiedad, uno de ellos es la velocidad de flujo y otro el ángulo de reposo. La velocidad de flujo se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo.

El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como el ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal. El ángulo de reposo está en función de la forma y la distribución del tamaño de la partícula.

Para clasificar las capacidades de flujo de los diferentes polvos existen tablas de referencia (tabla 2) que toman en cuenta el ángulo de reposo clasificándolo con diferentes capacidad de flujo (FEUM, 2013).

Tabla 2. Ángulo de reposo y capacidad de flujo (FEUM 2013).

Ángulo de reposo (°)	Capacidad de flujo
25 a 30	Excelente
31 a 35	Buena
36 a 40	Adecuada (no necesita ayuda)
41 a 45	Aceptable (puede desmoronarse)
46 a 55	Pobre (es necesario someter a vibración)
56 a 65	Muy pobre
> 66	Extremadamente pobre

3.9.2.2 Densidad aparente

Es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen. En esta prueba se deja caer el polvo desde cierta altura para caer en un recipiente volumétrico de medida (probeta) para tomar el volumen aparente (VA) inicial. El volumen aparente incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que existen entre estas. Experimentalmente se mide llenando pasivamente un recipiente de medida con el polvo (Lozano, 2012; FEUM, 2013).

3.9.2.3 Densidad compactada

La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última debido a la reducción de volumen. Esta reducción se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica (FEUM, 2013).

3.9.2.4 Índice de Hausner (IH)

Es un valor adimensional relacionada con la fluidez de un polvo y se obtiene mediante la fórmula que toma en cuenta la densidad aparente y la densidad compactada (IH= Densidad compactada/Densidad aparente). En la tabla 3 se muestra la relación entre el IH y la fluidez de los diferentes polvos.

Tabla 3. Índice de Hauser (FEUM, 2013).

INDICE DE HAUSNER	FLUIDEZ
1.09-1.10	Excelente
1.10-1.14	Muy Buena
1.14-1.19	Buena
1.19-1.25	Regular
>1.25	Pobre

3.9.2.5 Índice de Carr (% de compresibilidad)

Es una cantidad física adimensional que caracteriza la compresibilidad de un polvo o material granular. Este índice fue definido por el farmacéutico Charles Jelleff Carr. Los valores de este índice se muestran en la tabla 4. Y Se calcula con la siguiente fórmula.

$$\% \text{Compresibilidad} = [(\text{Densidad comp.} - \text{Densidad ap.}) / \text{Densidad comp.}] * 100$$

Tabla 4. Índice de Carr (FEUM, 2013)

% COMPRESIBILIDAD	TIPO DE FLUJO
5-15	Excelente
16-18	Bueno
18-25	Regular
25-33	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Pésimo

El índice de Hausner (IH) está relacionado con el índice de Carr (C), otra indicación de la fluidez, por la fórmula:

$$\text{IH} = 100 / (100 - C).$$

3.9.3 Pruebas de calidad de los comprimidos

3.9.3.1 Dureza

Es una propiedad de las tabletas utilizada para determinar la fuerza necesaria para producir su ruptura, ayuda a predecir si resistirá a las etapas de envasado, transporte y manipulación.

El análisis se utiliza para regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso de manufactura. En caso de tener un valor de dureza elevado, la tableta no podrá desintegrarse en el tiempo establecido o no cumplirá con las especificaciones de disolución, en caso contrario, la tableta no soportará las manipulaciones del proceso como el envasado y/o transporte.

Se determina a través de un durómetro, el cual mide la fuerza requerida para romper una tableta cuando se le aplica una fuerza; las unidades utilizadas son kilopondios (kp) y se considera un valor de 4.0 kp como el mínimo satisfactorio. (Rudnic y Schwartz, 2000)

3.9.3.2 Friabilidad

Esta prueba permite evaluar la capacidad que presentan las tabletas de resistir la fricción y los golpes sin que se pierda su integridad durante las etapas de manufactura, envasado, transporte y manipulación. Los defectos como laminado, fragmentación, etc. ocasionan problemas en la uniformidad de dosis, y la poca aceptación del producto por parte del paciente.

En la prueba se utiliza un fragilizador y una cantidad de tabletas debidamente pesadas que son depositadas en el tambor del aparato, las tabletas son sometidas a continuos rodamientos y choques resultado de una caída libre dentro del tambor. Finalizada las rotaciones, se evalúa la pérdida en peso. Un valor alto de friabilidad indica un desgaste en los punzones, o un valor de humedad relativamente bajo (<1%) tenderá a producir tabletas más friables (Rudnic y Schwartz, 2000).

3.9.3.3 Desintegración

La prueba mide el tiempo necesario para que una tableta se desintegre en un medio líquido bajo condiciones de operación predeterminados, con el fin de originar gránulos que finalmente se disolverán. La desintegración de una tableta no asegura que el principio activo se encuentre completamente disuelto.

Generalmente para tabletas no recubiertas se establece un tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos, a menos que se especifique otro tiempo en la monografía individual de cada producto. Transcurrido el tiempo especificado todas las tabletas deben haberse desintegrado en su totalidad. En caso de no ocurrir así con una o dos tabletas, se debe repetir la prueba con 12 unidades más; de un total de 18 tabletas al menos 16 deben desintegrarse completamente.

Existen factores que pueden interferir en la desintegración de una tableta, como lo son el tipo y cantidad de diluyente, aglutinante, desintegrante y/o lubricante, así como el método de manufactura y la presión en la compactación (Rudnic y Schwartz, 2000; Roja, 2004).

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Recolección de vaina de mezquite

La recolección se llevó a cabo en el estado de Hidalgo y se realizó directamente de los árboles cuando las vainas estaban maduras y antes de que cayeran al suelo.

4.2 Secado y Molido

Las muestras se secaron en estufa a 60°C por 72 horas, posteriormente se molieron en un Molino Thomas-Wiley Modelo 4, (Thomas-Scientific, USA) en una malla de 2 mm; la harina de mezquite se guardó en bolsas herméticas de plástico, y se identificaron para su posterior análisis.

4.3 Caracterización de la harina de mezquite

4.3.1 Análisis Químico Proximal (AQP)

El análisis químico proximal de la harina se realizó en el laboratorio de análisis químicos para alimentos del Departamento de Nutrición Animal y Bioquímica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, de acuerdo con el Official Methods of Analysis (AOAC), 2015. siguiendo los métodos 934.01, 2001.11, 920.39, 942.05, 962.09 para la determinación de materia seca (MS), proteína cruda (PC), extracto etéreo (EE), Cenizas y fibra cruda (FC) respectivamente. La fibra detergente neutro (FDN) y fibra detergente acida (FDA) fueron determinadas por la técnica de Van Soest y Wine (1968).

4.3.2 Distribución del tamaño de partícula

Para conocer la distribución del tamaño de partícula de la harina de mezquite se realizó un tamizado en cascada con vibración continua por un tiempo de 15 minutos, en un tamizador eléctrico (Retsch AS200), utilizando 9 tamices U.S.A. standard, utilizando 100 gramos de la harina. Los números de malla utilizados fueron los siguientes: 14, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70 y 100.

Se realizó un segundo tamizado de las fracciones recuperadas del primer tamizado ahora utilizando los tamices con los siguientes números de malla: 100, 120, 140, 170, 250, 270 y 400. Finalmente se seleccionaron las fracciones granulométricas comprendidas entre 53-125 μm .

Adicionalmente a la fracción final (53-125 μm) se le realizó un análisis de distribución de tamaño de partículas por difracción láser en un difractor Horiba modelo LA950, por triplicado.

4.3.3 Ángulo de Reposo y Velocidad de Flujo

La prueba de velocidad de flujo se llevó a cabo según el Método General de Análisis (MGA) 1061 de la FEUM. Se colocó un embudo de acero inoxidable con un tapón en la parte inferior sobre un soporte de tal manera que quedara fijo (el borde inferior del embudo debe estar a una distancia de 12.5 cm), se vertieron 50 gramos de la harina de mezquite, a continuación, se destapó el embudo permitiendo que fluyera la harina y se contabilizó el tiempo en el que se vació el embudo.

Posteriormente con un vernier electrónico se midió la altura (h) del lecho del polvo y el diámetro (D) del cono que se formó. Se calculó la velocidad de flujo y ángulo de reposo, ambas pruebas se realizaron por triplicado.

4.3.4 Densidad aparente y compactada

En estas pruebas se utilizó el método de la probeta graduada según el MGA 1031 de la FEUM (2013), con las siguientes variantes. Se pesó una probeta graduada de 100 mL antes y después de adicionar la harina de mezquite, se niveló cuidadosamente el polvo sin compactarlo y se tomó la lectura del volumen (60 mL aproximadamente).

Para la densidad compactada, se utilizó la muestra anterior sin retirarla de la probeta, se cubrió la boca de esta antes de realizar la prueba. Se compactó manualmente por medio de golpeteos en una superficie firme a ritmo constante, de 100 en 100 golpes se fue monitoreando el volumen, hasta los 400 golpes donde ya no cambió la medida.

Se calculó la densidad aparente y compactada, así como los índices de Hausner y Carr con las fórmulas antes citadas, las pruebas se realizaron por triplicado.

4.3.5 Reología de los excipientes

Para la reología de los excipientes, se siguieron los mismos procedimientos que para la harina de mezquite en las mismas condiciones, realizándose por triplicado, el excipiente de la formulación fue Avicel pH102, en este caso no fue necesario el procedimiento de secado.

4.4 Elaboración de comprimidos nucleados

Los comprimidos nucleados se realizaron en dos etapas, los núcleos y el sistema matricial con las siguientes características:

4.4.1 Elaboración de núcleos

Los núcleos se elaboraron con la siguiente formulación:

Harina de mezquite 70%

Ethocel® 100 FP 30%

Una vez pesados los polvos se mezclaron en un pequeño mezclador de pantalón durante 15 minutos. Los núcleos (Figura 10) se elaboraron por compresión directa, en una prensa hidráulica Carver modelo C, con un diámetro de 7 mm y aproximadamente 325 mg de peso, aplicando una presión de 125 psi.

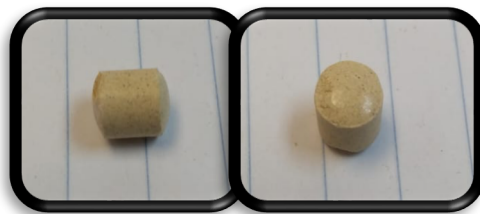


Figura 10. Núcleos.

4.4.2 Elaboración de comprimidos nucleados

Los comprimidos nucleados se realizaron por compresión directa en una prensa hidráulica Carver modelo C, con un diámetro de 13 mm y un peso aproximado de 1.5 g de peso aplicando una presión de 250 psi.

El llenado de la matriz fue de manera manual, para lo cual se requirió pesar de manera individual cada mezcla de polvos correspondiente a un comprimido; primero se colocó aproximadamente 750 mg de la mezcla en la matriz, seguida de la colocación del núcleo (lo más centrado posible), posteriormente se adicionó el resto de la mezcla (750 mg), cubriendo así al núcleo para enseguida compactarlo (Figura 11).

La formulación del sistema matricial fue la siguiente:

Harina de mezquite	80%
Avicel pH 102	20%



Figura 11. Comprimido nucleado

4.5 Pruebas de calidad de núcleos y comprimidos nucleados

A los núcleos y a los comprimidos nucleados se les midió:

- Dimensiones (diámetro y espesor) con ayuda de un vernier digital (VWR).
- El peso promedio se llevó a cabo en una balanza analítica (Mettler Toledo modelo AB204-S/FACT).

Las pruebas de resistencia a la fractura, friabilidad y desintegración se llevaron a cabo conforme a la FEUM (2013).

4.5.1 Friabilidad (MGA 1041)

La prueba se les realizó tanto a los núcleos como a los comprimidos nucleados, en un fragilizador TEMSA® (Figura 12) por 4 minutos a 25 rpm. Se utilizaron los comprimidos necesarios como lo indica la FEUM (2013).



Figura 12. Fragilizador TEMSA.

4.5.2 Resistencia a la fractura (MGA 1051)

La prueba se realizó tanto a 10 núcleos como a 10 comprimidos nucleados, en un durómetro automático, según el método de la FEUM (2013).

4.5.3 Desintegración (MGA 0261)

La desintegración se hizo conforme a la FEUM (2013) y se llevó a cabo en un desintegrador MAYASA® (Figura 13) con agua destilada como medio y a una temperatura de $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, se monitoreo el desgaste de los comprimidos por periodos de 30 minutos, en total de tres horas.



Figura 13. Desintegrador.

5 RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 Análisis Químico Proximal de la harina de mezquite

En la tabla 5 se muestran los resultados obtenidos del AQP de la harina de mezquite, donde se puede observar el alto contenido de proteína cruda (10.6%) y de carbohidratos (57.2 %), lo que demuestra que la vaina de mezquite, así como productos realizados con ella pueden ser aprovechados como suplementos y/o nutracéuticos para el uso en rumiantes, esto para mejorar la calidad de la dieta de dichos animales, así como su potencial uso como antiparasitario, como se observa en el estudio de López-Aroche (2008), donde evaluaron *Prosopis laevigata* contra el parásito *Haemonchus contortus*.

Tabla 5. Composición proximal de la harina de mezquite

Análisis	Composición química (%)
Materia seca	96.5
Proteína cruda	10.6
Extracto etéreo	2.9
Cenizas	3.5
Fibra cruda	25.9
ELN	57.2
FDN	48.1
FDA	29.1
Lignina	6.5

ELN: Extracto Libre de Nitrógeno (carbohidratos); FDN: Fibra detergente neutra y FDA: Fibra detergente ácida (Análisis de fracciones de fibra).

En la tabla 6 se presenta una revisión de análisis realizados por varios autores donde se observa que algunos de sus resultados son similares a los obtenidos en el presente trabajo, pero también se observa que hay una variabilidad entre especies. La cantidad de la proteína cruda va de 10 al 18 %, de fibra arriba del 20% y la de carbohidratos es mucho más variable. Estas diferencias se pueden entender tomando en cuenta que las especies son distintas, el estado de madurez de la vaina, la etapa y la estación de la cosecha, así como el lugar de recolección y algunas otras condiciones ambientales.

Tabla 6. Comparación de AQP de mezquite de varios autores

Autores	Especies	Prot. %	Fibra %	Carb %.	Ceniza	E.E.	Humedad	
Trevisson (1992)	<i>P. alba</i>	11.7	12.49		4.8	4.32		
Ruiz (2011)	<i>P. laevigata</i>	10.28	14.19	40.55	14.19		9.22	
Aedo (2007)	<i>P. chilensis</i>	9.1	10.92	72.47	5.16	2.35	10.07	
Gómez (2003)	<i>P. velutina</i>	17.8		25.55				
	<i>P. glandulosa</i>	15,1		38.3				
	<i>P. alba</i>	11.14		35.7				
López (2013)	<i>P. velutina</i>			25.5				
	<i>P. glandulosa</i>			38.3				
	<i>P. alba</i>			35.7				
Chávez (2015)	<i>P. juliflora</i>	Vaina	12.4	22	48.9	3.2	1.3	12.2
		Harina	21.8	19.2	40.8	3.3	5.2	9.7
Prokopiuk(2004)	<i>P. alba</i>	9.6		35				
	<i>P. nigra</i>	10.4		37.5				
	<i>P. velutina</i>	18.6		25.7				
	<i>P. articulata</i>	17		25.7				
	<i>P. glandulosa</i>	13.4		17				
Reséndez (2014)	<i>P. glandulosa</i>	13.27	25.27	47.08	4.98	1.99	7.41	
	Var. Torreyana							

***. No determinado Prokopiuk et al (2000), Aedo, (2007), Resendez (2014), Ruiz, (2011), Gómez (2003), Trevisson (1992), López (2013), Amero (2015), Prokopiuk (2004), Reséndez (2014).

5.2 Distribución del tamaño de partícula

El tamaño promedio de las partículas calculado mediante tamizado fue de 76.50 μm (tablas en anexos). y el determinado por el analizador de partículas (HORIBA LA-950) fue de 94.58 μm , (Tabla 7) teniendo una diferencia entre ambos análisis de 20 μm , Esto pudo ser debido a que el analizador de partícula es mucho más exacto y en el caso del tamizado en cascada, siempre hay más factores que afectan la medición del tamaño de partícula, como el pesado de los tamices, que la harina es higroscópica y se queda en los tamices, entre otros factores.

Tabla 7. Resultados de tamaño de partícula realizado en analizador HORIBA LA-950.

Repetición	1	2	3	Promedio
Media (μm)	87.301	97.971	98.460	94.58
Desv. Std. (μm)	39.06	79.12	64.64	60.94
Q50 (μm)	87.398	97.971	98.460	94.61
Q90 (μm)	137.99	221.230	195.368	184.86

De acuerdo con la clasificación de la FEUM (MGA 0891), “Determinación de tamaño de partículas sólidas por tamizado” el polvo obtenido sería “muy fino” y de la misma manera según la MGA-FH0010 de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM), la harina de mezquite se clasificaría como un “polvo muy fino”.

5.3 Reología de los componentes de la formulación

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos de las pruebas reológicas de la harina de mezquite (Tabla 8) y del Avicel pH 102 (Tabla 9).

Tabla 8. Resultados de la reología de la harina de mezquite

Prueba Reológica	Promedio	Tipo de flujo (FEUM 2013)
Velocidad de flujo (g/s)	5.6	
Ángulo de reposo (°)	46.4	Pobre (es necesario someter a vibración)
Densidad Aparente (g/mL)	0.58	
Densidad Compactada (g/mL)	0.88	
Índice de Hausner	1.5	Pobre
% Compresibilidad	34.3	Muy pobre

En los resultados se observa que la harina de mezquite tiene un flujo “pobre” (Índice de Hausner) y “muy pobre” (según el % de compresibilidad), estos resultados se deben tal vez a que la harina gana humedad del ambiente con facilidad.

En el caso del Avicel pH 102, el índice de Hausner presentó un flujo “bueno”, y un % de compresibilidad de “excelente” (FEUM 2013).

Tabla 9. Resultados de la reología de Avicel pH102

Prueba reológica	Promedio	Valor (FEUM 2013)
Velocidad de flujo (g/s)	31.3	
Ángulo de reposo (°)	24.8	Excelente
Densidad Aparente (g/mL)	0.37	
Densidad Compactada (g/mL)	0.44	
Índice de Hausner	1.17	Bueno
% Compresibilidad	14.4	Excelente

A pesar de los resultados obtenidos de la harina de mezquite, la formulación brindó las condiciones óptimas para el desarrollo de los núcleos y los comprimidos nucleados.

5.4 Pruebas de calidad de los núcleos y los comprimidos nucleados

En la siguiente tabla 10 se presentan las características finales de los núcleos y los comprimidos nucleados.

Tabla 10. Promedios de las pruebas de calidad de núcleos y comprimidos.

Prueba	Núcleos	Comprimidos nucleado
Peso (g)	0.325	1.83
Variación de peso (%)	0.005	0.003
Diámetro (mm)	7.01	13.36
Espesor (mm)	7.57	11.53
Resistencia a la fractura (Kp)	51.95	34.99
Friabilidad (%)	0.142	0.902

Con los datos mostrados podemos observar que el tamaño de los núcleos y de los comprimidos nucleados finales es uniforme en sus medidas, como en el peso, donde la cantidad de materia perdida fue mínima, si tomamos en cuenta que para la compresión de los comprimidos finales se tuvo que pesar en dos partes el sistema matricial para poder colocar el núcleo lo más centrado posible.

Los núcleos tenían un color beige claro característico de la harina de mezquite y un olor dulce. Los comprimidos finales tenían también un color beige pero más claro que los núcleos y ligero olor dulce (Figuras 10 y 11 respectivamente).

5.4.1 Desintegración de comprimidos nucleados

En la prueba de desintegración que se realizó a los comprimidos nucleados, se observó que durante los primeros 30 minutos el sistema matricial se desintegraba de forma lenta y en pequeños gránulos. Pasada la primera media hora se notó el desgaste de las matrices, pero no por completo, se habían reducido a la mitad de su tamaño y tenían forma esférica, manteniendo cubiertos todavía a los núcleos (Figura 14).

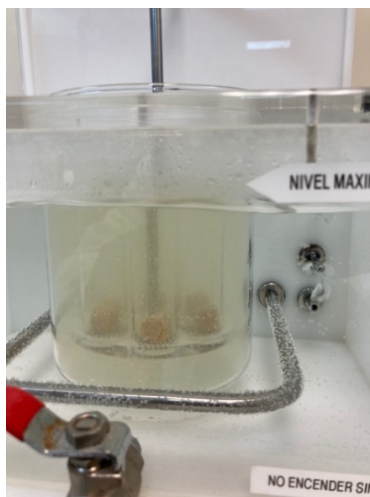


Figura 14. Desintegración de comprimidos después de 30 min.

Para el siguiente lapso de 30 minutos (Figura 15), se observó que los sistemas matriciales habían reducido su tamaño a casi una tercera parte, su forma seguía siendo esféricas y todavía no se alcanzaba a percibir el núcleo de cada uno de los comprimidos.

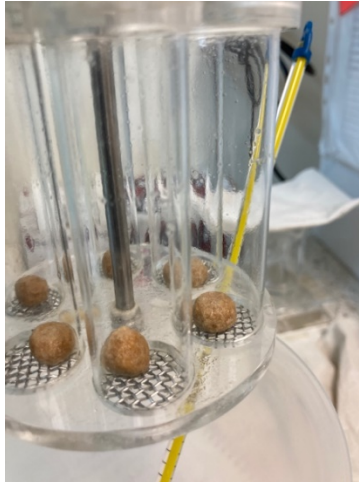


Figura 15. Desintegración de comprimidos después de 60 min.

En la siguiente etapa de la desintegración (90 minutos) ya se aprecia muy poco el sistema matricial de cada comprimido (Figura 16), y ya son completamente visibles los núcleos



Figura 16. Desintegración de comprimidos después de 90 min.

Para las siguientes dos etapas tiempos de 120 y 150 min (Tabla 17), se descubrieron por completo los núcleos e inicio su desgaste, el cual fue mínimo, la diferencia entre estos dos tiempos fue que, a los 150 min, se notaban menos convexos, tanto de arriba y debajo de los comprimidos.

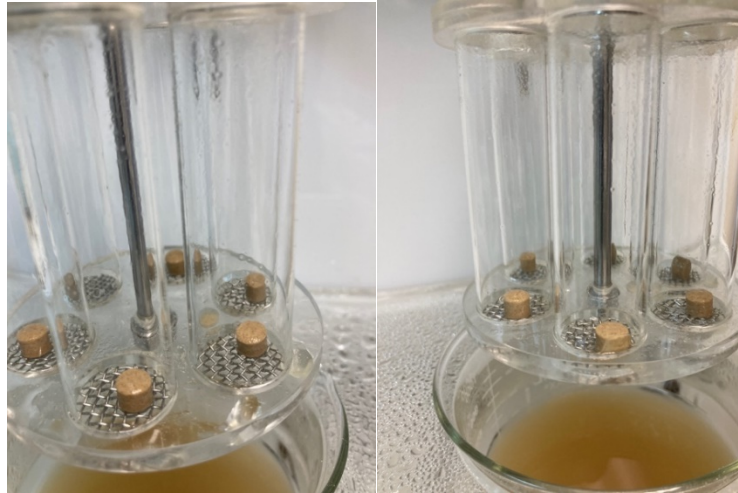


Figura 17. Desintegración de comprimidos después de 120 y 150 min.

Transcurrida la sexta y última etapa (180 minutos) los núcleos se notaban más pequeños en consideración de su tamaño original (Figura 18), algunos menos convexos, pero seguían conservando su forma principal esto puede ser ocasionado por la dureza que mostraron en las pruebas anteriores.



Figura 18. Desintegración al final de los 180 min.

6 CONCLUSIONES

Se puede concluir que:

Tanto los núcleos como los comprimidos nucleados se realizaron de manera efectiva, usando una cantidad elevada de la harina de la vaina de mezquite, por lo que pueden ser una buena alternativa como producto nutracéutico y como antiparasitario en ovinos.

Los comprimidos nucleados se realizaron de manera exitosa, ya que se logró dejar el núcleo en el centro del sistema.

Las pruebas de calidad del producto terminado fueron satisfactorias los comprimidos nucleados tienen tamaño y peso uniforme y la friabilidad fue de menos el uno por ciento lo que permite garantizar se mantendrán intactos a la manipulación del productor.

El uso de la harina de mezquite es una opción natural y económica tanto de nutrición como para resolver el problemas que significa el parásito *Haemonchus contortus* para los rumiantes (de los cuales se aprovecha la carne, leche y sus derivados, piel, lana). Así como, una alternativa a los antiparasitarios sintéticos y a la resistencia y contaminación ambiental que estos pueden ocasionar.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Aedo B. R., (2007). *Factibilidad técnico-económica de generar productos alimenticios a partir del fruto de Algarrobo Chileno (Prosopis chilensis Mol. Stuntz) para la alimentación humana o animal*. Tesis Facultad de ciencias agrarias escuela de agronomía. Universidad Austral de Chile.
2. Aparicio, M., & Díaz, A. (2013). Parasitosis intestinales. 1(1). https://www.guia-abe.es/files/pdf/Guia_ABE2_Parasitosis_intestinal_v.1.1_2013.pdf
3. Armijo M. G., Moreno A., Blanco E., Borroel V. J., Reyes J. L., (2019). *Vaina de mezquite (Prosopis spp.) alimento para el ganado caprino en el semidesierto*. Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas ,10(1).
4. Arnero C., A., (2015). *La vaina de mezquite (Prosopis spp.) En la alimentación de Ganado*. Tesis de Título Facultad de Ingeniería. Universidad de Torreón, Coahuila, 9-20.
5. Buzo J, Avila R, Bravo F. (1972). *Efecto de la substitución progresiva de sorgo por vaina de mezquite en la alimentación de los borregos*. Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias ,20 23-27.
6. Canseco, C. & Rolando, Demanet & Balocchi, Oscar & Parga, J. & Anwandter, V. & Abarzúa, A. & Teuber, N. & Lopetegui, J.. (2007). *Determinación de la disponibilidad de materia seca de praderas en pastoreo. Manejo del Pastoreo*. Imprenta América. 23-50.
7. Church D. C, (1993).*El rumiante: Fisiología digestiva y nutrición de los rumiantes*. Zaragoza, España: Editorial Acribia;
8. Cobos, M. A. (1994). *Microbiología del rumen. Producción de carne bovina en corrales*. Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México, 165.
9. Cordero M, Rojo F. A. (2002). *Parasitología veterinaria*. Editorial Me Graw Hill. Lnteramericana, 38.
10. Correa Alarcón F. (2006). *Estudio del desarrollo de los estómagos de los rumiantes*. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Granma, Unidad Docente Santiago de Cuba.
11. Costa E., Arancibia A. Añache J. (2003) *Sistemas Matriciales*. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Santiago, Chile. Departamento de Biofarmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Clermont Ferrand, Francia, 260.

12. Cuellar G. (2012). *La producción ovina mexicana particularidades y complejidades*. SAGARPA.primer edición, 10-11.
13. Delgado-Núñez, E. J., Zamilpa, A., González-Cortazar, M., Olmedo-Juárez, A., Cardoso-Taketa, A., Sánchez-Mendoza, E., ... & Mendoza-de Gives, P. (2020). *Isorhamnetin: a nematocidal flavonoid from Prosopis laevigata leaves against Haemonchus contortus eggs and larvae*. *Biomolecules*, 10(5), 773.
14. Facundo Bigne, María C. Puppo & Cristina Ferrero (2016) *Rheological and Microstructure Characterization of Composite Dough with Wheat and Mesquite (Prosopis spp) Flours*, *International Journal of Food Properties*
15. Fayaz, M. R., Abbas, R. Z., Abbas, A., Khan, M. K., Raza, M. A., Israr, M., ... & Zaman, M. A. (2019). *Potential of botanical driven essential oils against Haemonchus contortus in small ruminants*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*,18(6).
16. Febres, O., & Vergara-López, J. (2007). *XX Reunión ALPA, XXX Reunión APPA Cusco Perú*. *Arch. Latinoam. Prod. Anim*, 15(1), 133.
17. García T., Gingsins. M. (1969). *anatomía y fisiología del aparato digestivo de los rumiantes*. Conferencia en Dpto. Zootecnia, Fac. Agr. y Vet. UBA.
18. Gómez V, C. (2003). *Digestibilidad in vitro de dos variedades de mezquite (Prosopis glandulosa var. glandulosa, var torreyana)*. Tesis de título Ingeniero Agrónomo Zootecnista. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Saltillo Coahuila, 11-13.
19. Hemández A. (2011). *Estudio de la Respuesta Inmune Frente a Haemonchus a contortus en dos razas ovinas canarias*. Tesis Doctoral. Universidad de las Palmas de Gran Canaria Facultad de Veterinaria, 12.
20. Hofman R.R. (1993). Anatomía del conducto gastro-intestinal. *El rumiante, Fisiología digestiva y Nutrición*. Editorial Acribia. España, 15-46.
21. Ijaz, M, Khan MS, Avais M, Ashraf K, Ali MM, Khan MZU. (2009). *Infection rate and chemotherapy of various helminthes in diarrhoeic sheep in and around Lahore*. *Anim Plant Sci* 19, 13-16.
22. Konig E., Viena, Liebich H-G, Múnich.(2008). *Anatomía de los animales domésticos Tomo 2 Órganos sistema circulatorio y sistema nervioso*. Segunda Edición, 50-59.
23. Krause D.O., Nagaraja T.G., Wright A.D.G., Callaway T.R. (2013). *Rumen microbiology: Leading the way in microbial ecology*. *J. Anim. Sci*, 91, 331–341.

24. Krehbiel C.R., P.A.S. (2014). Invited Review: *Applied nutrition of ruminants: Fermentation and digestive physiology*. *The Professional Animal Scientist* 30, 129–139.
25. Khaskheli, A. A., Khaskheli, M. I., Khaskheli, A. J., & Khaskheli, A. A. (2020). Significance of Feeding Practices for Small Ruminants: A Review. *Agricultural Reviews*, 41, 285-290.
26. Lara, D. M. (2003). *Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control*. *Ciencia Y Tecnología Agropecuaria*, 4(1), 55-71.
27. Leathwick, D.M., Pomroy, W.E. & Heath, A.C.G. (2001). *Anthelmintic resistance in New Zealand*. *New Zealand Vet J*, 49, 227-235.
28. Lieberman, Herbert A. (2000). *Pharmaceutical dosage forms, Tablets*. Marcel Dekker, Inc. Segunda edición, (2).
29. López García ML, Bolas Fernández F. (2002). Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. Departamento de Parasitología. *Potenciación de la actividad antihelmíntica del albendazol mediante modificaciones en su biodisponibilidad y metabolismo*.
30. López. M. E. 2013. *Respuesta de la regeneración natural de mezquite (Prosopis glandulosa torr.) en tratamientos del suelo y vegetación en Zaragoza Coahuila México*. Tesis facultad de ingeniería forestal. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, 10-12.
31. Lozano M, Córdoba D, Córdoba M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*. Elsevier. Barcelona España.
32. Martínez, J. (2014). Determinación de haemonchus contortus en muestras de materia fecal de ovinos del municipio de acambay, estado de México. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro]
<http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/4103/DETERMINACIONDEHAEMONCHUSCONTORTUSENMUESTRASDEMATERIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
33. Medina P., Guevara F., La O M., Ojeda N., Reyes E. (2014). Resistencia antihelmíntica en ovinos: una revisión de informes del sureste de México y alternativas disponibles para el control de nemátodos *gastrointestinales*. *Pastos y Forrajes*, 37(3), 257-263.
34. Medrano, J.A. (2000). *Recursos animales locales del centro de México*. *Arch. Zootec*, 49, 385-390.

35. Mengistu, G., Hoste, H., Karonen, M., Salminen, J. P., Hendriks, W. H., & Pellikaan, W. F. *The in vitro anthelmintic properties of browse plant species against Haemonchus contortus is determined by the polyphenol content and composition*. Veterinary parasitology, 237, 110-116.
36. Moreno F. C., Gordon I. J., Wright A. D., Benvenuti M. A., Saumell C.A. (2010). *Efecto antihelmíntico in vitro de extractos de plantas sobre larvas infectantes de nematodos gastrointestinales de rumiantes*. Arch Med Vet, 42, 155-163.
37. Olalla, R., & Tercero, J. (2011, 1 julio). Parasitosis comunes internas y externas. Consejos desde la oficina de farmacia, 30(4), 33-39. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-parasitosis-comunes-internas-externas-consejos-X0212047X11247484>
38. Oliveira, L.M.B., Bevilaqua, C.M.L., Macedo, I.T.F., Morais, S.M., Monteiro, M.V.B., Campello, C.C., Ribeiro, W.L.C., Batista, E.K.F., 2011. *Effect of six tropical tanniferous plant extracts on larval exsheathment of Haemonchus contortus*. Rev. Bras. Parasitol. Vet, 20, 155–160.
39. Olvera M. A., Martínez C. A., Real de León E. (1993). *Documento preparado para el Proyecto GCP/RLA/102/ITA2 Apoyo a las Actividades Regionales de Acuicultura para América Latina y el Caribe (AQUILA II)*, Organización de las naciones unidas para la agricultura y la alimentación. Mexico, d.f.
40. Perez R. (2016). *“Bromatología de la vaina del mezquite (prosopis spp.) como alternativa para consumo sustentable en la comarca lagunera”*. Universidad Autónoma de Agraria Antonio Narro. México.
41. Prokopiuk D., Cruz, G. Grados, N., Garro, O., Chiralt, A., (2000), *Estudio comparativo entre frutos de prosopis Alba y Prosopis Pallida*. Multeq, 9,35-45.
42. Prokopiuk D. B., (2004), *Sucedáneo del café de algarroba (Prosopis alba Griseb)*. Tesis Facultad de Doctorado. Universidad de Valencia, 9-10.
43. Quiroz R.H. (2008). *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. Ed. Limusa, México, D.F.
44. Redondo Cardeña P.A. (2003). *Anatomía del aparato digestivo del rumiante. Área de Zootecnia y Producción Animal*. INEA (Escuela Universitaria Ingeniería Técnica Agrícola).
45. Resendez. V. K. (2014). *Evaluación del daño por insectos en la vaina de Prosopis laevigata (Wild) M.c. Johnston en una zona mezquitera del estado de Durango*. Tesis Maestría en ciencias de gestión ambiental. Instituto Politécnico Nacional, victoria de Durango, Dgo.

46. Rodríguez D. J. , AreceII J., OlivaresIII J. L, AlemánIV Y., Sánchez C. Y. (2015). *Antihelmínticos, resistencia y método FAMACHA. Experiencia cubana en ovinos*. Rev. Salud Anim, 37 (1), 57-63.
47. Roja Camargo JJ. (2004). *Farmacotecnia I. Módulo 10. Parámetros de calidad de los comprimidos. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia.*
48. Romero Martínez, J., De, A., Ovinocultura, L., & México, E. (2016). *Unidad 4 zootecnia de ovinos.* Facultad de Medicina y Zootecnia de la UNAM México.
49. Ruckebusch Y. (1993). *Motilidad del conducto gastro-intestinal. El rumiante, Fisiología digestiva y Nutrición.* Editorial Acribia. España, 69-115.
50. Rudnic EM, Schwartz JD. (2000). Oral Solid Dosage Forms. En: Gennaro AR editor. Remington *The Science and Practice of Pharmacy*. 20ª Ed. E.U.A: ed. Lippincot Williams & Wilkins, 882-5.
51. Ruiz. T. D. (2011). *Uso potencial de la vaina de mezquite para la alimentación de animales domésticos del altiplano potosino.* Tesis de título facultad de maestría en ciencias ambientales. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
52. Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural “SADER”. (2021). Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP). *Inventario 2020 ovino.* México.
53. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), (2013), 11a. Edición, Tomo I, ISBN: 978-607-460-454-2
54. Soulsby E.J. (1987). *Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos.* México D.F. McGraw Hill Interamericana.
55. Suñé J. Mª (2002). *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración para fármacos de hospital.* Servicio de Desarrollo de Medicamentos (SDM) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, 3, 34-36.
56. Symons, L.E.A. (1985). *Anorexia, occurrence, pathophysiology and possible causes in parasitic infections.* Adv Parasitol, 24, 103-133.
57. Tarazona, AM, Ceballos, MC, Naranjo, JF y Cuartas, CA (2012). *Factores que ver el comportamiento de consumo y selectividad de forrajes en rumiantes.* Revista Colombiana De Ciencias Pecuarias, 25 (3), 473–487.
58. Torres-Acosta, J., Gonzales, P., Ortiz, G., Rodríguez, I., Garrido, J., & Ventura, J. (2016). Revalorizando el uso de la selva baja caducifolia para la producción de rumiantes. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 19(1), 73-80. <https://www.redalyc.org/pdf/939/93945700009.pdf>

59. Trevisson. M. R., (1992). Tesis de Grado. *Evaluación nutricional del fruto de tres especies de algarrobos Prosopis alba var. Panta., Prosopis chilensis y Prosopis nigra procedentes del Noroeste de la Provincia de Córdoba*. Cátedra de Ecología. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Nacional de Córdoba.
60. Valdez M.E. (2006). *Estudio Observacional de las Parasitosis Gastrointestinales en Ovinos y Caprinos del Municipio de Tiquicheo, Michoacán*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia Michoacán, 36-38.
61. Van Soest, P.J., Wine, R.H. 1968. Determination of lignin and cellulose in acid detergent fiber with permanganate. *Journal of AOAC International*. 51(4): 780-785. <https://doi.org/10.1093/jaoac/51.4.780>.
62. Vázquez, V.M. (2000). *Claves para la identificación de nematodos gastrointestinales adultos. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes*. Universidad Autónoma de Yucatán, facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Mérida, Yucatán.
63. Vila Jato, J. (2001). *Tecnología farmacéutica, Volumen II: Formas farmacéuticas*. Ed. Síntesis, 80–120.
64. Vega-Pérez C.A. y García-Barrera D.R. (2011). *Guía práctica para pequeños productores ovinos. Proyecto Alianza Ovina con la Asociación de Productores Ovinos del Tundama y Sugamuxi "ASOPROVINOS"*. Fundación Social de Holcim Colombia. Editorial Jotamar Ltda. Tunja.
65. Welch J.G., Hooper A.P. (1993). *Ingestión de alimentos y agua. El rumiante, Fisiología digestiva y Nutrición*. Editorial Acribia. España, 117-126.

8. ANEXOS

ANEXO A. Distribución del tamaño de partícula

a) Tamizado en cascada

En las tablas I y II se muestra la distribución del tamaño de partícula de la harina de mezquite, obtenido a partir del tamizado en cascada.

Tabla I. Primera distribución de tamaño de partícula de harina de mezquite

No. Malla	Apertura (mm)	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Apertura Promedio (\bar{A}) [mm]	Peso Harina (g)	(\bar{A}) * (g) (mm)
14	1.4	429.1	429.2	1.4	0.1	0.14
18	1	392	394.6	1.2	2.6	3.12
20	0.84	396.1	400.5	0.92	4.4	4.05
30	0.6	376.5	400.9	0.72	24.4	17.58
40	0.42	355.3	372.7	0.51	17.4	8.92
50	0.3	338.5	350.8	0.36	12.3	4.46
60	0.25	325.2	329.8	0.28	4.6	1.27
70	0.21	323.8	327.5	0.23	3.7	0.85
100	0.15	318.8	325.8	0.18	7	1.27
base		364.6	388.1	0.15	23.5	3.52
suma					100	45.18
Tamaño de partícula 451.78 μm						

Tabla II. Segunda distribución de tamaño de partícula de harina de mezquite

No. Malla	Apertura (mm)	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Apertura Promedio (\bar{A}) [mm]	Peso Harina (g)	(\bar{A}) * (g) (mm)
100	0.15	318.9	319.6	0.15	0.7	0.105
120	0.12	307.0	317.8	0.147	10.8	1.485
140	0.11	313.3	323.2	0.115	9.9	1.143
170	0.09	315	326.8	0.098	11.8	1.156
250	0.06	375.9	391.3	0.076	15.4	1.170
270	0.05	308.4	332.3	0.057	23.9	1.374
400	0.04	305.7	324.9	0.045	19.2	0.874
base		364.7	372.3	0.038	7.6	0.289
suma					99.3	7.597
Tamaño de partícula: 76.50 μm						

b) Analizador de partícula Horiba LA-950

Figura A. Resultado del primer análisis en el analizador LA-950.

2020.03.05 13:19:01

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	: mezquite	Median Size	: 87.39835(μm)
ID#	: 202003051317815	Mean Size	: 88.03307(μm)
Data Name	: 202003051317815	Std.Dev.	: 39.0610(μm)
Transmittance(R)	: 99.4(%)	Geo.Mean Size	: 77.0318(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 1.7922(μm)
Feeder	: Auto	Mode Size	: 95.0594(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (1)5.000 (%) - 21.3218(μm)
Distribution Base	: Volume		: (2)10.00 (%) - 35.7963(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1		: (4)25.00 (%) - 62.0063(μm)
Material	: mezquite		: (6)50.00 (%) - 87.3984(μm)
Lot Number	: Muestra 1		: (7)75.00 (%) - 112.5453(μm)
			: (9)90.00 (%) - 137.9939(μm)

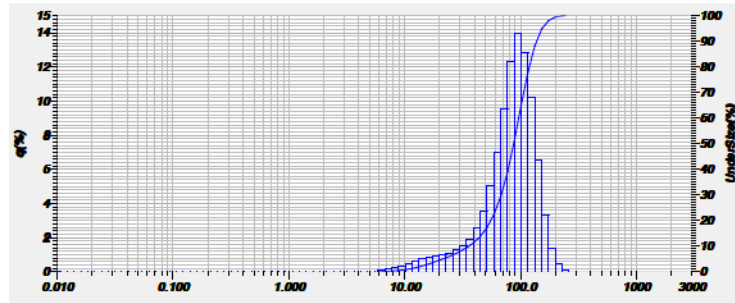


Figura 2. Resultado del segundo análisis en el analizador LA-950.

2020.03.05 13:21:30

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	: mezquite	Median Size	: 97.97163(μm)
ID#	: 202003051321816	Mean Size	: 116.54832(μm)
Data Name	: 202003051321816	Std.Dev.	: 79.1287(μm)
Transmittance(R)	: 98.4(%)	Geo.Mean Size	: 91.9719(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 2.0801(μm)
Feeder	: Auto	Mode Size	: 94.8500(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (1)5.000 (%) - 23.3489(μm)
Distribution Base	: Volume		: (2)10.00 (%) - 34.3680(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1		: (4)25.00 (%) - 60.3492(μm)
Material	: mezquite		: (6)50.00 (%) - 97.9716(μm)
Lot Number	: Muestra 1		: (7)75.00 (%) - 153.1505(μm)
			: (9)90.00 (%) - 221.2301(μm)

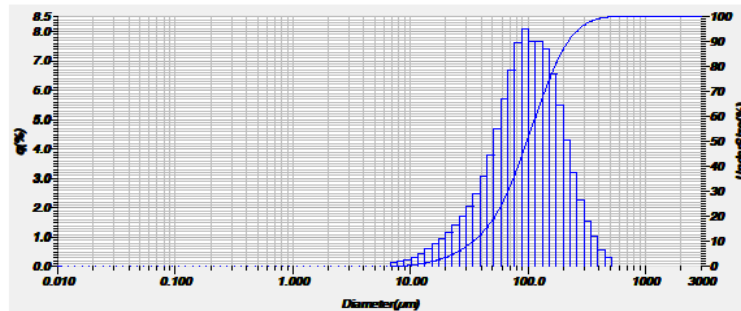
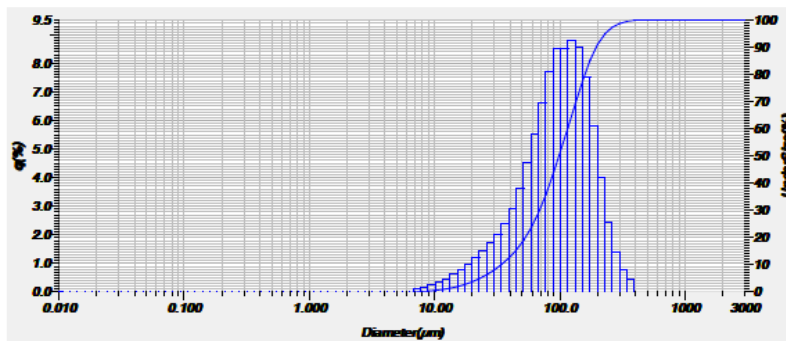


Figura 3.-Resultado del tercer análisis en el analizador LA-950.

2020.03.05 13:23:00

HORIBA Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer LA-950

Sample Name	: mezquite	Median Size	: 98.46024(μm)
ID#	: 202003051322817	Mean Size	: 109.13401(μm)
Data Name	: 202003051322817	Std.Dev.	: 64.6495(μm)
Transmittance(R)	: 98.9(%)	Geo.Mean Size	: 89.1485(μm)
Air	: OFF	Geo.Std.Dev.	: 1.9964(μm)
Feeder	: Auto	Mode Size	: 124.4315(μm)
Form of Distribution	: Auto	Span	: OFF
Iteration Number	: 15	Diameter on Cumulative %	: (1)5.000 (%) - 23.0536(μm)
Distribution Base	: Volume		: (2)10.00 (%) - 34.1130(μm)
Refractive Index (R)	: STD-GLASSBEADS[STD-GLASSBEADS(1		: (4)25.00 (%) - 61.1279(μm)
Material	: mezquite		: (6)50.00 (%) - 98.4602(μm)
Lot Number	: Muestra 1		: (7)75.00 (%) - 146.0235(μm)
			: (9)90.00 (%) - 195.3687(μm)



ANEXO B.

Tabla III. Datos estadísticos de las medidas de los comprimidos matriciales.

	Peso núcleo (g)	Dureza (unidad)	Diámetro (unidad)
Dato Promedio	1.827	34.999	13.363
Desviación Estándar	0.0047	13.827	0.0442
Coefficiente de Variación	0.0026	0.395	0.0033

Tabla IV. Resultados de la prueba de friabilidad de los comprimidos elaborados.

Friabilidad de los núcleos	
Peso inicial (g)	6.5397
Peso final (g)	6.5304
Perdida (g)	0.0093
Perdida en %	0.142
Friabilidad de las matrices	
Peso inicial (g)	7.1816
Peso final (g)	7.1168
Perdida (g)	0.0648
Perdida en %	0.902