

**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**

**DETERMINACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LA HARINA DE MEZQUITE  
APLICANDO EL SISTEMA EXPERTO SEDEM**

**PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO**

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

**ETAPA**

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**Alumna:** Aline Cristina Cazares Solis

**Matrícula:** 2172030154

**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:** 27/Septiembre/2021 al 27/Marzo/2022

# Índice

1. Introducción.....	3
1.1. Parasitismo.....	4
1.1.1. Parásitos gastrointestinales.....	4
1.1.1.1. <i>Haemonchus contortus</i> .....	5
1.2. Antiparasitarios.....	5
1.3. Plantas con actividad antiparasitarias.....	7
1.3.1. Mezquite ( <i>Prosopis spp.</i> ).....	8
1.3.2. Uso de <i>Prosopis spp</i> como antihelmíntico.....	8
1.3.3. Propiedades fisicoquímicas de la harina de mezquite.....	9
1.4. Comprimidos orales.....	10
1.4.1. Compresión directa.....	11
1.5. Sistema SeDeM.....	11
2. Objetivo general.....	13
2.1. Objetivos particulares.....	13
3. Metodología.....	13
3.1. Densidad aparente y compactada ( $D_a$ y $D_c$ ).....	13
3.2. Índice de esponjosidad ( $I_e$ ).....	14
3.3. Índice de Carr (IC).....	14
3.4. Índice de cohesividad ( $I_{cd}$ ).....	14
3.5. Índice de Hausner (IH).....	14
3.6. Angulo de reposo ( $\alpha$ ).....	15
3.7. Tiempo de deslizamiento ( $t''$ ).....	15
3.8. Humedad relativa (%HR).....	15
3.9. Higroscopicidad (%H).....	15
3.10. Índice de homogeneidad ( $I_{\theta}$ ).....	16
3.11. Porcentaje de partículas menores a 50 $\mu\text{m}$ (%Pf).....	16
3.12. Procesamiento de los datos.....	17
4. Resultados y Discusión.....	19
5. Conclusión.....	21
6. Referencias.....	22

# 1. Introducción

El parasitismo es una asociación biológica entre organismos de diferentes especies (parásito-huésped) donde el parásito obtiene beneficios de la relación a expensas del huésped, causándole daño (Herbosa & Gutiérrez, 2011). Los parásitos gastrointestinales son parásitos cuyo hábitad es el aparato digestivo de su huésped. Las parasitosis en rumiantes causan pérdidas económicas por al disminuir la producción de productos como carne y leche, y por el costo de los tratamientos.

El nemátodo *Haemonchus contortus* es considerado uno de los parásitos gastrointestinales de mayor patogenicidad para el ganado. Este parásito causa una enfermedad llamada hemoncosis la cual provoca anemia e incluso la muerte del animal infectado. Se ha estimado que las pérdidas anuales por infecciones de nemátodos gastrointestinales pueden alcanzar los US\$ 445,096,562 (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2017).

Actualmente la principal forma de control del nemátodo es por medio de la administración de antihelmínticos. Aunque estos antihelmínticos son eficaces, presentan ciertas desventajas como lo son la resistencia al fármaco, la contaminación de la carne, la contaminación del ambiente y el costo del tratamiento. Es por esto por lo que se ha comenzado a buscar tratamientos alternativos para la hemoncosis como el uso de productos herbales.

El mezquite (*Prosopis spp.*) es una leguminosa distribuida en regiones áridas, semiáridas y de climas cálidos. Los pueblos indígenas lo han usado como alimento y como remedios para varios padecimientos gastrointestinales tanto en humanos como en animales. (Reyes *et al.*, 2017, Reyes-Guerrero, 2021). Tiene un uso potencial como antihelmíntico presentándose como una alternativa natural y barata en el control de nematodiasis en el ganado. Usando la harina de mezquite podrían fabricarse tabletas de liberación modificada para administrarlas con mayor facilidad y en dosis necesarias para el control del parásito.

El sistema SeDeM es una metodología aplicada en los estudios de preformulación de comprimidos, determina la capacidad de un polvo para ser comprimido mediante la tecnología de compresión directa. El sistema determina parámetros relacionados con el comportamiento reológico del polvo, que permiten identificar la idoneidad del polvo para ser comprimida. En el presente trabajo se caracteriza la harina de mezquite utilizando el sistema SeDeM para identificar si es apta para la tecnología de compresión directa y así, proponerse la elaboración de comprimidos para su utilización en el tratamiento de la infección por *H. contortus* en ovejas.

## Marco teórico

### 1.1. Parasitismo

El parasitismo es una asociación biológica entre organismos de diferentes especies (parásito-huésped) donde el parásito obtiene beneficios de la relación a expensas del huésped, causándole daño. Una parasitosis se refiere a las enfermedades producidas por parásitos, las manifestaciones clínicas de una parasitosis se presentan cuando el equilibrio biológico parásito-huésped se rompe a favor del parásito. Las parasitosis se pueden dividir en parasitosis externas e internas dependiendo de la localización del parásito en el organismo del huésped siendo las internas las que más causan daño en el organismo (Herbosa & Gutiérrez, 2011).

#### 1.1.1. Parásitos gastrointestinales

Los parásitos gastrointestinales son parásitos cuyo hábitat es el aparato digestivo de su huésped. Los principales parásitos gastrointestinales que causan enfermedad en rumiantes son helmintos y protozoos. (Espinosa-Morales *et al.*, 2011; Pinilla *et al.*, 2018).

Los nemátodos son gusanos cilíndricos incluidos en el grupo de helmintos que se alojan principalmente en el aparato digestivo, pero pueden alojarse en cualquier órgano, produciendo manifestaciones clínicas como inapetencia, anemia, diarrea y crecimiento deficiente, causando pérdidas económicas por disminuir la producción y por el costo de los tratamientos. Los mecanismos de transmisión son el consumo de alimentos o agua contaminados (García-Prieto *et al.*, 2014; Pinilla *et al.*, 2018).

Los principales nemátodos gastrointestinales en rumiantes en México son *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *T. axei*, *Teladorsagia (Ostertagia) circumcincta*, *Cooperia spp.*, *Oesophagostomum*, *Trichuris ovis*, *Strongyloides papillosus* y *Bunostomum spp.* (Reyes-Guerrero *et al.*, 2021).

### **1.1.1.1. *Haemonchus contortus***

La nematodiasis gastrointestinal se considera una de las principales enfermedades que afectan a la producción ovina y bovina. *Haemonchus contortus* es uno de los agentes patógenos que afectan más a la industria ovina en todo el mundo, principalmente en las zonas tropicales. El parásito se localiza en el abomaso e intestino delgado de los rumiantes y ocasiona una enfermedad llamada hemoncosis la cual produce pérdida de apetito, desnutrición, retraso en el crecimiento, anemia e incluso la muerte del animal, la enfermedad se presenta con mayor intensidad en animales jóvenes. La transmisión se realiza por la ingestión de pasturas con larvas, que por lo general son de curso subagudo o crónico y tienen gran importancia económica para los productores debido a que disminuyen la producción de los animales. (Martínez, 2014; Muñoz-Guzmán *et al.*, 2016). Una solución a dicho problema, es el uso de antiparasitarios químicos.

## **1.2. Antiparasitarios**

Los antiparasitarios son fármacos utilizados en el control de parásitos. Las principales dianas de acción en un parásito son la síntesis de cofactores, síntesis de ácidos nucleicos, síntesis de proteínas, síntesis de membrana, función microtubular, metabolismo energético y la función neuromuscular. Los antihelmínticos más usados son los benzimidazoles, imidazotiazoles y lactonas macrocíclicas. Los benzimidazoles evitan el ensamblaje de las tubulinas, por lo que evita la formación de los microtúbulos. Los imidazotiazoles son antagonistas colinérgicos de las membranas de las células musculares por lo que genera una contracción muscular y una parálisis espástica. Las lactonas macrocíclicas provocan hiperpolarización de la célula muscular o neuronal al unirse a los canales de cloro provocando una parálisis (Aparicio *et al.*, 2003; Reyes-Guerrero *et al.*, 2021).

En la Tabla 1 se mencionan algunos grupos de antihelmínticos disponibles para parásitos en rumiantes. Por lo menos seis grupos de antihelmínticos de actividad única se producen para su uso contra el *H. contortus*, y algunos otros que se comercializan como combinaciones, aunque la gama disponible varía entre los países (Besier *et al.*, 2016).

**Tabla 1.** Descripción de los grupos de antihelmínticos (Besier *et al.*, 2016).

Grupo	Descripción
Benzimidazoles.	Han demostrado que son seguros, fáciles de administrar y muy eficaces (>95%) contra una amplia gama de los principales parásitos de los rumiantes, y contra las etapas parasitarias inmaduras de algunas especies. En la mayoría de las zonas endémicas para el <i>H. contortus</i> , la resistencia es especialmente grave.
Imidazotiazoles	Tiene una amplia gama de actividad contra los helmintos. Aunque la resistencia es muy común en muchos géneros de nemátodos, los resultados de los ensayos indican que <i>H. contortus</i> ha permanecido generalmente susceptible al levamisol durante un período más largo que a los otros medicamentos principales.
Organofosfatos	Los antihelmínticos organofosforados orales, se siguen utilizando en los países en que todavía están disponibles. Son potencialmente tóxicos para los mamíferos, así como para los parásitos a los que se dirigen, por lo que es necesario tener cuidado con su administración y manipulación. Aunque este grupo no está disponible universalmente, puede tener una función útil de espectro estrecho.
Lactonas macrocíclicas	La moxidectina es más eficaz que otras lactonas macrocíclicas (ML) una vez que aparece la resistencia a este grupo. El efecto persistente de la moxidectina contra <i>H. contortus</i> ofrece posibles beneficios de control, pero también se reduce o elimina cuando se desarrolla resistencia a las ML.
Salicilanilidas y fenoles sustituidos	Como antihelmínticos de espectro estrecho con actividad específicamente contra los helmintos que se alimentan de sangre, son de particular importancia para la lucha contra el <i>H. contortus</i> porque tienen una actividad prolongada de algunas semanas después de su administración.
Derivados del amino-acetonitrilo	Tiene un modo de acción único contra los receptores de acetilcolina nicotínica y un amplio espectro de actividad, similar al de los ML. Se han notificado algunos casos de resistencia al monepantel, incluso al <i>H. contortus</i> .
Espiroindoles	Descritos como antagonistas colinérgicos nicotínicos. En numerosos ensayos se ha demostrado que el compuesto combinado tiene una gran eficacia contra una serie de nemátodos de las ovejas de diverso estado de resistencia.

La resistencia a los antihelmínticos administrados a animales domésticos es consecuencia un uso excesivo. La resistencia de *H. contortus* a los antihelmínticos (fenotiazina) fue descrita por primera vez por Drudge, Leland y Wyant en 1957. No hay garantía de que todos los productos químicos sean eficaces en una región determinada, debido a la aparición generalizada de la resistencia a los antihelmínticos. (Besier *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 1990)

### **1.3. Plantas con actividad antiparasitaria**

Las plantas medicinales han sido empleadas para el tratamiento de diversas enfermedades tanto humanas como animales por ser más económicas y accesibles a cierto sector de la población. Se han utilizado tanto como sustitutos de tratamientos farmacológicos o en conjunto. (Gallegos-Zurita, 2016).

En rumiantes parasitados se han observado comportamientos de automedicación al consumir plantas con propiedades antihelmínticas, especialmente ricas en taninos, tanto para prevenir como para curar la parasitosis. La actividad nematicida de plantas ricas en taninos, como las leguminosas, puede atribuirse a su interferencia en las funciones biológicas de los parásitos. Mediante pruebas *in vitro* se ha probado el efecto antihelmíntico de extractos de leguminosas, principalmente evitan la eclosión y desenvaine de larvas. (Sepúlveda-Vázquez *et al.*, 2018 Villalba *et al.*, 2014).

El uso de plantas medicinales presenta ciertas ventajas como la facilidad de ser conseguidas ya que pueden ser cultivadas según se necesiten, haciendo el tratamiento de estas enfermedades más económico, así como la contaminación al ambiente y a los productos derivados del rumiante.

### **1.3.1. Mezquite (*Prosopis spp.*)**

Los mezquites son especies botánicas de plantas leguminosas que pertenecen a la familia *Leguminosae*, subfamilia *Mimosoideae*, y género *Prosopis*. En México existen alrededor de 4 millones de hectáreas de mezquite (*Prosopis spp.*) distribuidas principalmente en las regiones semiáridas y áridas del país. Evidencias arqueo-botánicas y documentos históricos, establecen que varias especies de *Prosopis* constituyeron una importante fuente de alimento, combustible, herramientas, medicinas, cosméticos, ropas, y muchos otros artículos de uso diario para los pobladores de las zonas áridas del continente americano antes de la llegada del hombre europeo (Andrade-Montemayor *et al.*, 2011; Ruiz, 2011).

En la sociedad moderna el mezquite es una planta especialmente útil; es valioso para la alimentación del ganado, ya que sus vainas son altamente nutritivas y los retoños tiernos son comidos por los bovinos, ovinos y otros animales. Sus semillas conforman una parte importante de la dieta de algunos animales como los ratones, ratas canguro, ratas de madera (*Neotoma*), tejones, bovinos, caprinos, etc. (Ruiz, 2011).

El estudio científico de los compuestos obtenidos de las plantas se ha considerado una importante fuente de productos naturales como posibles alternativas para el control de diversas enfermedades humanas y animales. La utilización de plantas o extractos de plantas, en el campo de la veterinaria, ha tenido un gran interés debido a su uso potencial en el control de nemátodos parásitos en rumiantes, presentándolos como una alternativa prometedora en los programas de prevención o control de la parasitosis gastrointestinal del ganado vacuno y ovino (De Jesús-Gabino *et al.*, 2009; López-Aroche *et al.*, 2008).

### **1.3.2. Uso de *Prosopis spp* como antihelmíntico**

El mezquite es una planta mexicana que se ha utilizado como remedio natural en México para curar varios trastornos gastrointestinales.



Aunque, actualmente existen fármacos antihelmínticos disponibles para el tratamiento de la nematodiasis gastrointestinal causada por *H. contortus*, estos presentan la desventaja del desarrollo potencial de resistencia ocasionado por su uso continuo. Además, existe un riesgo de contaminación de la carne, leche y subproductos debido al abuso de estos antihelmínticos. Es por esto por lo que se han buscado métodos alternativos para el control de la nematodiasis como lo pueden ser las leguminosas como el mezquite (López-Aroche *et al.*, 2008; Reyes-Guerrero *et al.*, 2021).

En 2008, López-Aroche mostró que el extracto de los tallos y las hojas combinadas de *P. laevigata* tiene una actividad antihelmíntica *in vitro* contra *H. contortus* de 51, 81 y 86% a las 24, 48 y 72 horas correspondientemente. Por otro lado, en el 2009, Jesús-Gabino estudió la actividad antihelmíntica *in vivo* de *P. laevigata*, mostrando una eficacia moderada del 42% y 51.11%. Debido a la poca información sobre el uso de las plantas de *Prosopis* como antihelmíntico, no hay datos suficientes sobre la dosis óptima necesaria para obtener los resultados esperados en la reducción de la carga parasitaria, por lo que se continúan las investigaciones al respecto.

### 1.3.3. Propiedades fisicoquímicas de la harina de mezquite

Las vainas de mezquite de diferentes especies presentan un alto contenido nutricional en azúcares (mesocarpio) y proteína vegetal (semillas), de las cuales se pueden obtener harinas. Poseen un contenido de humedad de 8 a 14% en ambientes secos, no obstante, en ambientes húmedos absorben mucha humedad pues es un material higroscópico (Reyes, 2018). En la Tabla 2 se muestran la composición química de la vaina de *Prosopis* según varios autores.

**Tabla 2.** Composición química de la vaina de *Prosopis*.

Autor	Especie	Humedad (%)	Proteína (%)	Grasas (%)	Fibra (%)	Carbohidratos (%)
Ruiz, 2011	<i>P. laevigata</i>	9.22	10.28	3.90	16.88	48.10
Reyes, 2018	<i>P. laevigata</i>	7	12.27	2.51	16.9	32.16
Díaz-Batalla <i>et al.</i> , 2018	<i>P. laevigata</i>	7.71	11.93	1.81	4.2	30.50
Gonzales-Barrón <i>et al.</i> , 2020	<i>P. pallida</i>	3.5	9.5	1	29.6	57.6
García-López <i>et al.</i> , 2019	<i>P. laevigata</i>	-	8.84	4	17.59	49.20
Sciammaro, 2015	<i>P. nigra</i>	6.72	8.06	6.59	20.06	57.12
	<i>P. alba</i>	4.76	7.73	0.67	23.27	56.76
Cavalcante <i>et al.</i> , 2022	<i>P. juliflora</i>	4.14	17.56	3.26	2.98	69.42

El proceso de obtención de harina de mezquite se lleva a cabo por una limpieza de las vainas de mezquite, un secado mediante aire caliente o secador solar, una molienda fina, tamizado y almacenamiento.

#### **1.4. Comprimidos orales**

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. (García & Santos, 2001)

La formulación farmacéutica de los comprimidos tiene distintas componentes, cada uno con una función específica (García & Santos, 2001).

- Diluentes: Proporcionan el volumen adecuado al comprimido.
- Aglutinantes: Mejoran la cohesividad entre partículas para facilitar procesos como la granulación o compresión.
- Adsorbentes: Capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios activos volátiles.
- Lubricantes y deslizantes: Actúan rodeando a las partículas para disminuir la fricción entre ellas y con las piezas de las máquinas con las que entran en contacto.
- Desintegrantes: Contrarrestan las fuerzas internas de cohesión en el comprimido para facilitar la liberación del principio activo.
- Colorantes: Proporciona un color determinado al comprimido o a la cubierta dándole un aspecto característico de cada formulación.
- Saborizantes y aromatizantes: Enmascaran sabores y olores desagradables.

### **1.4.1. Compresión directa**

La compresión directa es un proceso tecnológico de elaboración de comprimidos que consiste en la compresión de un polvo o mezcla de éstos sin un tratamiento previo. El uso de esta tecnología de compresión facilita el proceso de elaboración de comprimidos reduciendo los costos de fabricación. Los factores limitantes son las propiedades físicas del principio activo y su concentración en los comprimidos (García & Santos, 2001; Niazi, 2020).

### **1.5. Sistema SeDeM**

El sistema SeDeM es una metodología galénica que se aplica en los estudios de preformulación de comprimidos y consiste en determinar el perfil de sustancias en polvo, sean principios activos o excipientes, con respecto a su mayor o menor capacidad de ser comprimidos mediante la tecnología de la compresión directa. Este método permite detectar las propiedades del polvo que deben ajustarse para facilitar la formulación del producto final para la compresión directa. Por lo tanto, el método SeDeM es también una herramienta útil para estudiar la reproducibilidad del proceso de preparación de una sustancia en polvo y, en consecuencia, para su validación (Saurí, *et al.*, 2014; Suñe *et al.*, 2013).

El sistema consiste en determinar el perfil de los materiales valorando una serie de propiedades físicas inherentes a cada una y estrechamente relacionadas con su comportamiento reológico. El sistema calcula 5 factores de incidencia a partir de la evaluación de 12 parámetros. Los resultados correspondientes a los 12 ensayos se representan gráficamente por un polígono regular circunscrito, formado por la unión de los radios correspondientes del diagrama el cual permite, por tanto, indicar con la figura formada las características del polvo y de cada uno de los parámetros que determinan su aceptabilidad para su compresión directa o sus deficiencias para dicho objetivo (Suñe *et al.*, 2013).

Cada uno de los parámetros de los sólidos estudiados en el sistema tiene impacto en alguno(s) de los factores de incidencia que definen su capacidad para ser empleados en compresión directa. Los factores de incidencia son resumidos en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Factores de incidencia considerados (Wan *et al.*, 2019)

Factor de incidencia	Parámetro	Símbolo	Unidad	Ecuación
Dimensional	Densidad aparente	Da	g/mL	$Da = \frac{M}{Va}$
	Densidad compactada	Dc	g/mL	$Dc = \frac{M}{Vc}$
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	-	$Ie = \frac{Dc - Da}{(Dc)(Da)}$
	Índice de Carr	IC	%	$IC = \frac{Dc - Da}{Dc} \times 100$
	Índice de cohesividad	Icd	N	Experimental
Deslizamiento/fluidez	Índice de Hausner	IH	-	$IH = \frac{Dc}{Da}$
	Ángulo de reposo	( $\alpha$ )	°	$\alpha = \tan^{-1} \frac{h}{r}$
	Tiempo de deslizamiento	t''	s	Experimental
Lubricación/estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	Experimental
	Higroscopicidad	%H	%	Experimental
lubricación/dosificación	Partícula <50 $\mu$ m	%Pf	%	Experimental
	Índice de homogeneidad	(I $\Theta$ )	-	Experimental

A partir de los parámetros descritos anteriormente, se pueden calcular una serie de índices que van a permitir clasificar los materiales en función de su idoneidad para ser comprimidas y, además, disponer de un elemento para poder comparar unas materias primas frente a otras (Suñe *et al.*, 2013).

## 2. Objetivo general

Realizar un análisis de datos, aplicando el sistema SeDeM, para determinar la capacidad de la harina de mezquite (*Prosopis spp.*) de ser comprimida mediante tecnología de compresión directa.

### 2.1. Objetivos particulares

- Recabar los datos correspondientes a los 12 ensayos previamente realizados en el laboratorio de Farmacotecnia.
- Realizar la conversión de los datos obtenidos.
- Construir el diagrama SeDeM.
- Calcular el índice paramétrico, el índice de perfil paramétrico y el índice de buena compresión.

## 3. Metodología

### 3.1. Densidad aparente y compactada ( $D_a$ y $D_c$ )

La densidad aparente fue determinada siguiendo el método 1 de la MGA 1061 de la FEUM, 2014. En una probeta de 250 mL se colocaron 100 g de mezquite pesado con exactitud, sin compactar, se tomó la lectura del volumen. Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro (g/mL).

Para determinar la densidad compactada se utilizó la misma muestra empleada para determinar la densidad aparente sin retirarla de la probeta. Se impactó la probeta manualmente 250 veces sobre una superficie plana y suave a ritmo constante. Al finalizar se tomó la lectura del volumen compactado y se calculó la densidad compactada en gramos por mililitro (g/mL) (FEUM, 2014).

### 3.2. Índice de esponjosidad (Ie)

El índice de esponjosidad fue calculado utilizando la siguiente ecuación (Sipos *et al.*, 2017):

$$Ie = \frac{Dc - Da}{(Dc)(Da)}$$

Dónde:

Dc: Densidad compactada

Da: Densidad compactada

### 3.3. Índice de Carr (IC)

El índice de Carr se calculó usando la siguiente ecuación (Sipos *et al.*, 2017):

$$IC = \frac{Dc - Da}{Dc} \times 100$$

Dónde:

Dc: Densidad compactada

Da: Densidad compactada

### 3.4. Índice de cohesividad (Icd)

El índice de cohesividad se determinó comprimiendo una mezcla de mezquite, talco (2.36%), Aerosil® 200 (0.14%) y estearato de magnesio (1%) en una tableteadora Riva Piccola B-10 aplicando la mayor fuerza de compresión posible. Se obtuvieron tabletas convexas con un peso 800 mg y 12 mm de diámetro. A los comprimidos finales se les determinó la dureza (N) con un durómetro Erweka TBH 125 y se calculó la dureza promedio (Suñe *et al.*, 2013).

### 3.5. Índice de Hausner (IH)

El índice de Hausner se calculó usando la siguiente ecuación (Sipos *et al.*, 2017):

$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

Dónde:

Dc: Densidad compactada

Da: Densidad compactada

### **3.6. Angulo de reposo ( $\alpha$ )**

El ángulo de reposo se determinó siguiendo la MGA 1061 de la FEUM, 2014. En un embudo de acero, cuyo orificio inferior fue bloqueado, fue colocado en un soporte a 10 cm sobre la superficie. Se introdujeron en el embudo 100 g de mezquite sin compactar y se hizo fluir a través del embudo. Se determinó el diámetro y la altura del cono formado por el polvo para obtener el ángulo de reposo.

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Dónde.

h: Altura del cono

r: Radio del cono

### **3.7. Tiempo de deslizamiento ( $t''$ )**

El tiempo de deslizamiento se determinó de la misma forma que el ángulo de reposo usando 100 g de mezquite. El tiempo que tarda el polvo en fluir a través del embudo se determinó en segundos (FEUM, 2014).

### **3.8. Humedad relativa (%HR)**

La humedad relativa se determinó con 1g de muestra en una termobalanza ROCA®.

### **3.9. Higroscopicidad (%H)**

La higroscopicidad se determinó colocando una muestra exactamente pesada en un desecador junto con una solución saturada de cloruro de sodio (40 g de NaCl en 100 mL de agua). Se dejó que la humedad se equilibrara en la cámara durante 24 horas antes de colocar las muestras. Posteriormente, se colocaron tres muestras y se dejaron en el desecador a 76% HR y 23 °C por 24 horas. La higroscopicidad se calculó como el porcentaje de peso de humedad adsorbida por la muestra (Salim *et al.*, 2021).

### 3.10. Índice de homogeneidad (I $\theta$ )

La determinación del tamaño de partícula se realizó en un analizador láser de tamaño de partículas LA-950V2 HORIBA, usando el módulo de dispersión en seco. Los resultados se dividieron en las siguientes fracciones <50, 50-100, 100-212, 212-355 y 355-500  $\mu\text{m}$ . El índice de homogeneidad se obtuvo a partir de los resultados experimentales, aplicando la siguiente ecuación (Suñe, *et al.*, 2013):

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$

Dónde:

I $\theta$ : Índice de homogeneidad relativa.

F<sub>m</sub>: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario

F<sub>m-1</sub>: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario.

F<sub>m+1</sub>: Tanto por ciento de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario.

n: N° de orden de la fracción considerada dentro de una serie con respecto a la mayoría.

d<sub>m</sub>: Diámetro medio de las partículas de la fracción mayoritaria

d<sub>m-1</sub>: Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario.

d<sub>m+1</sub>: Diámetro medio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario.

### 3.11. Porcentaje de partículas menores a 50 $\mu\text{m}$ (%Pf)

La determinación del porcentaje de partículas menores a 50  $\mu\text{m}$  se realizó junto con la prueba de índice de homogeneidad.



### 3.12. Procesamiento de los datos

Una vez establecidos los parámetros del diagrama SeDeM, se obtuvieron los radios usando los factores aplicados que se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Valores límite y factores aplicados (Suñe *et al.*, 2013)

Factor de incidencia	Parámetro	Valor limite	Radio (r)	Factor aplicado a v
Dimensional	Densidad aparente	0-1	0-10	10v
	Densidad compactada	0-1	0-10	10v
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	0-1.2	0-10	10v/1.2
	Índice de Carr	0-50	0-10	v/5
	Índice de cohesividad	0-200	0-10	v/20
Deslizamiento/fluidez	Índice de Hausner	3-1	0-10	(30-10v)/2
	Angulo de reposo	50-0	0-10	10-(v/5)
	Tiempo de deslizamiento	20-0	0-10	10-(v/2)
Lubricación/estabilidad	Humedad relativa	10-0	0-10	$R_{max}((V_{max}-V)/(V_{max}-V_{min}))$
	Higroscopicidad	20-0	0-10	10-(v/2)
lubricación/dosificación	Partícula <50µm	50-0	0-10	10-(v/5)
	Índice de homogeneidad	0-2x10 <sup>-2</sup>	0-10	500v

A partir de los parámetros descritos anteriormente, se calcularon el índice paramétrico, el índice de perfil paramétrico y el índice de buena compresión; utilizando las siguientes formulas (Suñe *et al.*, 2013):

1. Índice Paramétrico (IP) Número de parámetros cuyo valor es igual o superior a 54 dividido entre el número total de parámetros estudiados.

$$IP = \frac{n^{\circ}P \geq 5}{n^{\circ}P_t}$$

Dónde:

$n^{\circ}P \geq 5$ : número de parámetros cuyo valor es  $\geq 5$ .

$n^{\circ}P_i$ : número de parámetros totales estudiados.

El valor mínimo esperado para una buena sustancia es  $IP \geq 0.5$

2. Índice de perfil paramétrico (IPP) Media aritmética de valor de radio (r) de todos los parámetros estudiados.

$$IPP = \frac{\sum_{i=1}^n r_i}{n}$$

Dónde:

$\sum_{i=1}^n r_i$ : Suma de los valores de radio de todos los parámetros estudiados

n: número de parámetros totales estudiados

El valor mínimo esperado para un polvo de características adecuadas es  $IPP \geq 5$ .

3. Índice de Buena compresión (IGC)

$$ICG = IPP \times f$$

Dónde:

IPP= Índice de Perfil Paramétrico

f=En el caso de realizar las determinaciones para los 12 parámetros fijados en el sistema SeDeM, el valor de  $f=0.952$ .

El valor mínimo aceptable para considerar un polvo como aceptable para ser empleado en procesos de compresión directa es de  $IGC \geq 5$ .

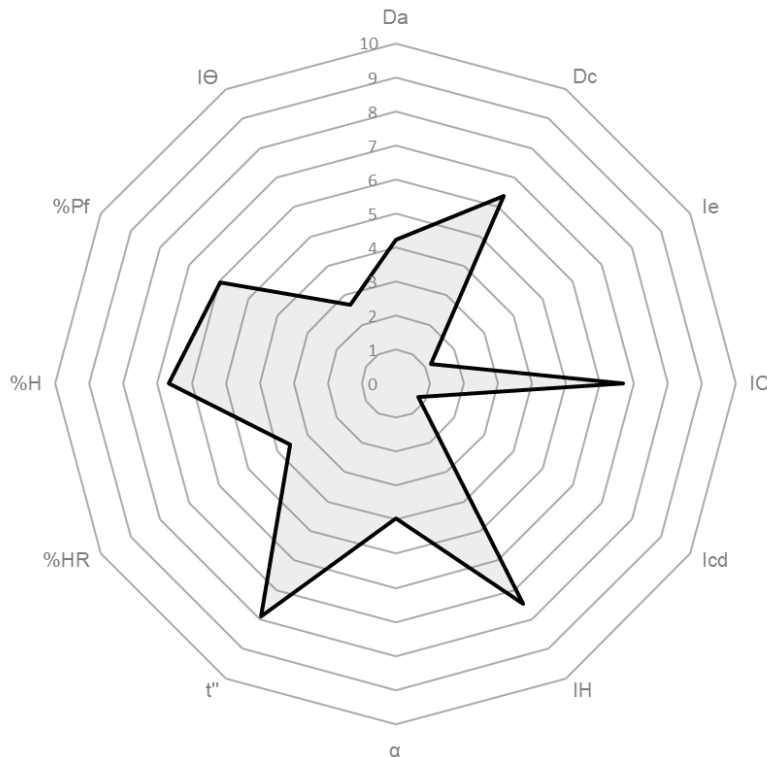
## 4. Resultados y Discusión

Los valores presentados en la Tabla 5 son la media de tres mediciones. Se muestran los valores obtenidos para cada prueba, así como los radios, las medias de incidencia y los índices de aceptación. Los parámetros en los cuales la harina de mezquite muestra deficiencias son: densidad aparente, índice de esponjosidad, índice de compresibilidad, ángulo de reposo, humedad relativa e índice de homogeneidad. En todos estos parámetros se obtuvieron radios con valores menores al valor mínimo aceptable (VMA) de 5. Los valores de los radios se representan de forma gráfica en la Figura 1, donde pueden apreciarse estas deficiencias, los parámetros con poca área sombreada representan una deficiencia de la harina.

**Tabla 5.** Parámetros, media de incidencia e índices de aceptación

Factor de incidencia	Parámetro	Valor experimental	Radio	Media de Incidencia
Dimensional	Da (g/mL)	0.42	4.24	5.31
	Dc (g/mL)	0.64	6.38	
Compresibilidad	le	0.14	1.18	2.88
	IC	33.42	6.68	
	lcd (N)	15.41	0.77	
Deslizamiento/fluidez	IH	1.50	7.49	6.45
	$\alpha$ (°)	30.14	3.97	
	t" (s)	4.19	7.91	
Lubricación/estabilidad	%HR (%)	4.96	3.60	5.13
	%H (%)	6.66	6.67	
lubricación/dosificación	%Pf (%)	20.21	5.96	4.32
	I $\Theta$	0.0054	2.68	
Índice Paramétrico (IP)		0.50		
Índice de perfil paramétrico (IPP)		4.79		
Índice de Buena Compresión (IGC)		4.56		

Las medias de incidencia muestran deficiencias en compresibilidad y lubricación/dosificación obteniendo valores de 2.88 y 4.32 respectivamente, ambos valores por debajo del VMA de 5. El valor de 2.88 para la incidencia en compresibilidad puede atribuirse al índice de esponjosidad (1.18) y al índice de cohesividad (0.77). Las deficiencias en lubricación/dosificación implican cualidades reológicas con respecto a la forma y distribución del tamaño de partícula lo cual puede corroborarse al observar el radio obtenido para el índice de homogeneidad (2.68) (Suñe *et al.*, 2013).



**Figura 1.** Diagrama SeDeM de la harina de mezquite

La harina de mezquite exhibió un IP aceptable de 0.5 lo que indica que la mitad de los parámetros obtuvieron radios superiores al VMA de 5. Por otro lado, tanto el IPP e IGC obtuvieron valores por debajo del VMA, 4.79 y 4.56 respectivamente. Al presentar valores menores a 5 se considera que la harina de mezquite no es apta para la compresión directa (Scholtz *et al.*, 2017).

Los índices IPP e IGC muestran una baja compresibilidad, pero al no ser los valores inferiores a 3 no es necesario cambiar de metodología (Suñe *et al.*, 2013). Para mejorar el desempeño de la harina de mezquite en compresión directa se sugiere utilizar un excipiente adecuado, como puede ser Lactosa o Celulosa microcristalina, para corregir los factores de compresibilidad y de lubricación/dosificación. Otra forma de mejorar su desempeño es realizando un secado previo a la manipulación (50-70°C), ya que el porcentaje de humedad relativa de la harina (4.96%) excede el valor óptimo propuesto por la metodología SeDeM (1-3%). Este porcentaje de HR% empeora sus características reológicas como el flujo y favorece el apelmazamiento (Suñe *et al.*, 2013; Suñe-Negre *et al.*, 2014).

En la bibliografía revisada solo se encontraron dos estudios en los cuales se analizaba la idoneidad de extractos herbales para compresión directa utilizando el sistema experto SeDeM. Wan *et al.* en 2019 analizaron el extracto de *Rhodiola* y la mezcla de este con excipientes. Por otro lado, en 2021 Zhang *et al.* evaluaron un coprocesado de *Zingiberis Rhizoma* con nano-sílica. Sin embargo, no se encontró ningún estudio que analizara harina de mezquite.

## 5. Conclusión

En este trabajo, por primera vez, se caracterizó la harina de mezquite usando el sistema experto SeDeM, identificando las características a corregir si se desea utilizarla en compresión directa. Los valores obtenidos para el IP, el IPP y el IGC indican que la harina de mezquite puede ser comprimida mediante la tecnología de compresión directa si se usa un excipiente que corrija las deficiencias de la harina.

## 6. Referencias

1. Andrade-Montemayor, H., Córdova-Torres, A., García-Gasca, T., & Kawas, J. (2011). Alternative foods for small ruminants in semiarid zones, the case of Mesquite (*Prosopis spp.*) and Nopal (*Opuntia spp.*). *Small Ruminant Research*, 98(1–3), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.03.023>
2. Aparicio, P., Rodríguez, E., Gárate, T., Molina, R., Soto, A., & Alvara, J. (2003). Terapéutica antiparasitaria. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 21(10), 579–594. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-terapeutica-antiparasitaria-13054552>
3. Besier, R. B., Kahn, L. P., Sargison, N. D., & Van Wyk, J. A. (2016). Diagnosis, Treatment and Management of *Haemonchus contortus* in Small Ruminants. *Haemonchus contortus* and Haemonchosis – Past, Present and Future Trends, 181-238. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.024>
4. Campos, R. R.; Herrera, D. R.; Quiroz, R. H. & Olaza-rán, J. S. (1990) Resistencia de *Haemonchus contortus* a los benzimidazoles en ovinos de México. *Te c. Pec. Mex.* 28: 30-34, <https://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/viewFile/3544/2964>
5. Cavalcante, A. M. D. M., de Melo, A. M., da Silva, A. V. F., Neto, G. J. D. S., Barbi, R. C. T., Ikeda, M., Silva, G. B., Steel, C. J., & Silva, O. S. D. (2022). Mesquite (*Prosopis juliflora*) grain flour: new ingredient with bioactive, nutritional, and physical-chemical properties for food applications. *Future Foods*, 5. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2022.100114>

6. De Jesús-Gabino, A. F., Mendoza-de Gives, P., Salinas-Sánchez, D. O., López-Arellano, M. E., Liébano-Hernández, E., Hernández-Velázquez, V. M., & Valladares-Cisneros, G. (2009). Anthelmintic effects of *Prosopis laevigata*-hexanic extract against *Haemonchus contortus* in artificially infected gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Journal of Helminthology*, 84(1), 71-75. <https://doi.org/10.1017/s0022149x09990332>
7. Díaz-Batalla, L., Hernández-Uribe, J. P., Román-Gutiérrez, A. D., Cariño-Cortés, R., Castro-Rosas, J., Téllez-Jurado, A., & Gómez-Aldapa, C. A. (2018). Chemical and nutritional characterization of raw and thermal-treated flours of Mesquite (*Prosopis laevigata*) pods and their residual brans. *CyTA - Journal of Food*, 16(1), 444–451. <https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1418433>
8. Espinosa-Morales, M., Alazales-Javiqué, M., & García-Socarrás, A. M. (2011). Parasitosis intestinal, su relación con factores ambientales en niños del sector «Altos de Milagro», Maracaibo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 27(3), 396–405. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000300010&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000300010&lng=es&tlng=es)
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2014. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
10. Gallegos-Zurita, M. (2016). Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *Anales de la Facultad de Medicina*, 77(4), 327–332. <https://doi.org/10.15381/anales.v77i4.12647>

11. García, M. J., & Santos, D. (2001). Formas Sólidas Orales. En Vila-Jato J. L. (Ed.), *Tecnología Farmacéutica: Formas farmacéuticas* (Vol. 2, pp. 55-156). Madrid, España: síntesis Editorial.
12. García-López, J. C., Vicente-Martínez, J. G., Rendón-Huerta, J. A., Ruiz-Tavares, D., López-Aguirre, S., Lee-Rangel, H. A., Pinos-Rodríguez, J. M., Álvarez-Fuentes, G., de-Nova, J. A., Durán-García, H. M., & Salinas-Rodríguez, M. (2019). Producción y contenido nutrimental de vainas de tres variantes de mezquite (*Prosopis laevigata*) en el altiplano potosino, México. *Agrociencia*, 56(6), 821–831. <https://agrociencia-colpos.mx/index.php/agrociencia/article/view/1846>
13. García-Prieto, L., Osorio-Sarabia, D., & Lamothe-Argumedo, M. R. (2014). Biodiversidad de Nematoda parásitos de vertebrados en México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 85, 171–176. <https://doi.org/10.7550/rmb.31746>
14. Gonzales-Barron, U., Dijkshoorn, R., Maloncy, M., Finimundy, T., Calhelha, R. C., Pereira, C., Stojković, D., Soković, M., Ferreira, I. C. F. R., Barros, L., & Cadavez, V. (2020). Nutritive and Bioactive Properties of Mesquite (*Prosopis pallida*) Flour and Its Technological Performance in Breadmaking. *Foods*, 9(5), 597. <https://doi.org/10.3390/foods9050597>
15. Herbosa, R. O., & Gutierrez, M. J. T. (2011). Parasitosis comunes internas y externas. *Consejos desde la oficina de farmacia*. Elsevier, 30(4), 33–39. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-parasitosis-comunes-internas-externas-consejos-X0212047X11247484?referer=buscador>
16. López-Aroche, U., Salinas-Sánchez, D., Mendoza De Gives, P., López-Arellano, M., Liébano-Hernández, E., Valladares-Cisneros, G., Arias-Ataide, D., & Hernández-Velázquez, V. (2008). *In vitro* nematicidal effects of medicinal plants from the Sierra de Huautla, Biosphere Reserve, Morelos,



Mexico against *Haemonchus contortus* infective larvae. *Journal of Helminthology*, 82(1), 25–31. <https://doi.org/10.1017/s0022149x07873627>

17. Martínez J. L. (2014). Determinación de *Haemonchus contortus* en muestras de materia fecal de ovinos del municipio de Acambay, Estado de México. [Tesis de licenciatura de la División Regional de Ciencia Animal]. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro.  
<http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/4103/DETERMINACIONDEHAEMONCHUSCONTORTUSENMUESTRASDEMATERIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Munguía-Xóchihua, J., Leal-Franco, I., Muñoz-Cabrera, J., Medina-Chu, M., Reyna-Granados, J., & López-Castro, P. (2019). Frecuencia de parásitos gastrointestinales en bovinos del sur de Sonora, México. *Abanico Veterinario*, 9. <https://doi.org/10.21929/abavet2019.919>
19. Muñoz-Guzmán, M. A., Sánchez-González, V. H., Revilla, V. A., Abd-Elghany, H. A., Cuenca-Verde, C., Cuéllar-Ordaz, J. A., & Alba-Hurtado, F. (2016). Efecto de la hemoncosis experimental sobre las concentraciones séricas de sodio, potasio y cobre en dos razas ovinas. *Quehacer Científico en Chiapas*, 11(2), 68–75. [https://www.dgip.unach.mx/mages/pdf-REVISTA-QUEHACERCIENTIFICO/2016-jul-dic/Efecto\\_de\\_la\\_hemoncosis\\_experimental.pdf](https://www.dgip.unach.mx/mages/pdf-REVISTA-QUEHACERCIENTIFICO/2016-jul-dic/Efecto_de_la_hemoncosis_experimental.pdf)
20. Niazi, S. K. (2020). Guidance on formulating compressed solids. En *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: Compressed solid products* (3.a ed., Vol. 1, pp. 41–66). Taylor & Francis Group.
21. Pinilla, J. C., Flórez, P., Sierra, M., Morales, E., Sierra, R., Vásquez, M. C., Tobon, J. C., Sánchez, A., & Ortiz, D. (2018). Prevalencia del parasitismo gastrointestinal en bovinos del departamento Cesar, Colombia. *Revista de*

Investigaciones Veterinarias del Perú, 29(1), 278–287.  
<https://doi.org/10.15381/rivep.v29i1.14202>

22. Reyes-Guerrero, D. E., Olmedo-Juárez, A., & Mendoza-de Gives, P. (2021). Control y prevención de nematodosis en pequeños rumiantes: antecedentes, retos y perspectivas en México. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 12, 186–204. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v12s3.5840>
23. Reyes L. G. (2018). Caracterización físico-química de harinas de mezquite (*Prosopis laevigata*). [Tesis de maestría del Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca]. Instituto Politécnico Nacional de Oaxaca. [http://literatura.ciidiroaxaca.ipn.mx:8080/xmlui/handle/LITER\\_CIIDIROAX/357](http://literatura.ciidiroaxaca.ipn.mx:8080/xmlui/handle/LITER_CIIDIROAX/357)
24. Reyes, L. G., Sandoval, S., Méndez, L. L., & Barriada, L. G. (2017). Caracterización de polvos (harinas) de mezquite (*Prosopis laevigata*) para aplicaciones alimentarias. XXXVIII Encuentro Nacional De La AMIDIQ, 1933-1938. Recuperado de [https://www.dropbox.com/s/7u53cpb23792v44/MEMORIAS%202017%20\(ISBN-978-607-95593-5-9\).pdf?dl=0](https://www.dropbox.com/s/7u53cpb23792v44/MEMORIAS%202017%20(ISBN-978-607-95593-5-9).pdf?dl=0)
25. Rodríguez-Vivas, R. I., Grisi, L., Pérez De León, A. A., Silva Villela, H., Torres-Acosta, J. F. D. J., Fragoso Sánchez, H., Romero Salas, D., Rosario Cruz, R., Saldierna, F., & García Carrasco, D. (2017). Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico. Review. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 8(1), 61–74. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i1.4305>
26. Ruiz T. D. (2011). Uso potencial de la vaina de mezquite para la alimentación de animales domésticos del Altiplano potosino. [Tesis de maestría de la Facultad de ciencias ambientales]. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. <https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/3648>

27. Salim, I., Olowosulu, A. K., Abdulsamad, A., Gwarzo, M. S., Khalid, G. M., Ahmad, N. T., Eichie, F. E., & Kurfi, F. S. (2021). Application of SeDeM Expert System in the development of novel directly compressible co-processed excipients via co-processing. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00253-z>
28. Saurí, J., Millán, D., Suñé-Negre, J., Pérez-Lozano, P., Sarrate, R., Fàbregas, A., Carrillo, C., Miñarro, M., Ticó, J., & García-Montoya, E. (2014). The use of the SeDeM diagram expert system for the formulation of Captopril SR matrix tablets by direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 461(1–2), 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.029>
29. Scholtz, J. C., Steenekamp, J. H., Hamman, J. H., & Tiedt, L. R. (2017). The SeDeM Expert Diagram System: Its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients. *Powder Technology*, 312, 222–236. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.019>
30. Sciammaro L. P. (2015). Caracterización fisicoquímica de vainas y harinas de algarrobo (*Prosopis alba* y *Prosopis nigra*) Aplicaciones en productos horneados y fermentados. [Tesis de doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas]. Universidad Nacional de la Plata. <https://doi.org/10.35537/10915/51407>
31. Sepúlveda-Vázquez, Jerónimo, Torres-Acosta, Juan Felipe, Sandoval-Castro, Carlos Alfredo, Martínez-Puc, Jesús Froylán, & Chan-Pérez, José Israel. (2018). La importancia de los metabolitos secundarios en el control de nematodos gastrointestinales en ovinos con énfasis en Yucatán, México. *Journal of the Selva Andina Animal Science*, 5(2), 79-95.

[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2311-25812018000200004&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2311-25812018000200004&lng=es&tlng=es).

32. Sipos, E., Oltean, A. R., Szabó, Z. I., Rédai, E. M., & Nagy, G. D. (2017). Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets. *Acta Pharmaceutica*, 67(2), 237–246. <https://doi.org/10.1515/acph-2017-0017>
33. Suñe, J. M., Roig Carreras, M., García, R. F., Montoya, E. G., Lozano, P. P., Aguilar, J. E., Carmona, M. M., & Ticó Grau, J. R. (2013). SeDeM Diagram: an expert system for preformation, characterization and optimization of tablets obtained by direct compression. *Formulation Tools for Pharmaceutical Development*, 109–135. <https://doi.org/10.1533/9781908818508.109>
34. Suñe-Negre, J. M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Miñarro, M., & Ticó, J. R. (2014). New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *International journal of Pharmaceutics*, 470, 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.068>
35. Villalba, J. J., Miller, J., Ungar, E. D., Landau, S. Y., & Glendinning, J. (2014). Ruminant self-medication against gastrointestinal nematodes: evidence, mechanism, and origins. *Parasite*, 21, 31. <https://doi.org/10.1051/parasite/2014032>
36. Wan, S., Yang, R., Zhang, H., Li, X., Gu, M., Guan, T., Ren, J., Sun, H., & Dai, C. (2019). Application of the SeDeM Expert System in Studies for Direct Compression Suitability on Mixture of Rhodiola Extract and an Excipient. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 105. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1320-4>

37. Zhang, Y., Li, Y., Wu, F., Hong, Y., Shen, L., Lin, X., & Feng, Y. (2021). Texture and surface feature-mediated striking improvements on multiple direct compaction properties of *Zingiberis Rhizoma* extracted powder by coprocessing with nano-silica. *International Journal of Pharmaceutics*, *603*, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120703>