

FOLIO
BASES

039

CÓDIGO
(Uso interno)

FIA-ES-C-2005-1-



SECCIÓN 1 : ANTECEDENTES GENERALES DEL ESTUDIO

NOMBRE DEL ESTUDIO: *Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos.

LÍNEA(S) TEMÁTICA(S):

(Señalar Línea Temática según sección VIII.2 de las Bases).

Complementar los antecedentes de la monografía de *Buddleja globosa* solicitada por FIA.
Esto contribuirá a:

1. Generar y comercializar productos con mayor valor agregado [línea temática (d) del manual de FIA para presentar proyectos].
2. Mejorar la calidad y diferenciación de los productos [línea temática (e) del manual de FIA para presentar proyectos].
3. Biotecnología: Conservación y caracterización del patrimonio genético nacional

RUBRO(S):

(Señalar el o los rubros definidos para cada línea temática)

Plantas medicinales

REGION(ES) DE EJECUCIÓN: Región Metropolitana y VII Región

FECHA DE INICIO (dd/mm/aaaa):

Noviembre / 01/
2005

FECHA DE TÉRMINO (dd/mm/aaaa):

Oct/ 31/ 2006

DURACIÓN (meses)

12





AGENTE POSTULANTE O EJECUTOR

(Completar además los datos de la persona u organización, según corresponda, en la Ficha respectiva del Anexo 1)

- **Nombre** : Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
- **RUT** : 60.910.000-1
- **Dirección** : Olivos 1007
- **Región** : Metropolitana
- **Ciudad** : Santiago
- **Fono** : 56-2-678 2812
- **Fax** : 56-2-737 8920
- **E-mail** : decano@ciq.uchile.cl
- **Web** : www.faciqyf.cl
- **Cuenta Bancaria (Tipo, N°, banco):** -----

Observación: Falta la cuenta corriente del Agente Ejecutor.

La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas indicará la cuenta corriente a ser utilizada una vez entregado los resultados del concurso, siempre y cuando el proyecto sea aprobado. De acuerdo a las bases de este concurso, el Agente Ejecutor administrará los fondos del proyecto, para lo cual si el proyecto es aprobado, se exige un contrato de acuerdo legalizado entre FIA, el Agente Ejecutor y los Agentes Asociados.

AGENTES ASOCIADOS

(Completar además los datos de la persona u organización, según corresponda, en la Ficha respectiva del Anexo 1)

Agente Asociado N°1

- **Nombre** : Universidad de Talca
- **RUT** : 70.885.500-6
- **Dirección** : 2 Norte 685, Talca
- **Región** : VII Región del Maule
- **Ciudad** : Talca
- **Fono** : 56-71-200200
- **Fax** : 56-71-200212
- **E-mail** : comunicaciones@utalca.cl
- **Web** : www.utalca.cl
- **Cuenta Bancaria (Tipo, N°, banco):** -----



Agente Asociado N°2

- Nombre : Laboratorios Ximena Polanco
- RUT :
- Dirección : Dresden N°4640, San Miguel.
- Región : Metropolitana
- Ciudad : Santiago
- Fono : 56-2-5515336
- Fax : 56-2-5515336
- E-mail : ximenapolanco@xpolanco.com
- Web : www.xpolanco.com
- Cuenta Bancaria (Tipo, N°, banco) :

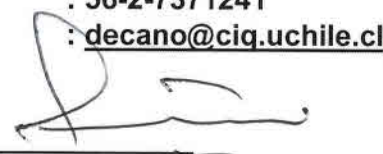
(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de asociados participen)

REPRESENTANTE LEGAL DEL AGENTE POSTULANTE

(Completar además los datos personales en la Ficha del Anexo 1)

- Nombres y Apellidos : Prof. Luis Núñez Vergara
- Dirección y Comuna : Olivos 1007 - Independencia
- Región : Metropolitana
- Ciudad : Santiago
- Fono : 56-2-6782812
- Fax : 56-2-7371241
- E-mail : decano@ciq.uchile.cl

• Firma :



REPRESENTANTE LEGAL DEL AGENTE ASOCIADO N°1

(Completar además los datos personales en la Ficha del Anexo 1)

(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de asociados participen)

- Nombres y Apellidos : Juan Pablo Prieto Cox
- Dirección y Comuna : 2 Norte 685, Talca
- Región : VII Región del Maule
- Ciudad : Talca
- Fono : 56-71-200101
- Fax : 56-71-200103
- E-mail : prieto@utalca.cl

• Firma :





REPRESENTANTE LEGAL DEL AGENTE ASOCIADO N°2

- Nombres y Apellidos : Ximena Polanco
- RUT :
- Dirección y Comuna : Dresden N°4640, San Miguel.
- País : Chile
- Región : Metropolitana
- Ciudad : Santiago
- Fono : 56-2-5515336
- Fax : 56-2-5515336
- E-mail : ximenapolanco@xpolanco.com

- Firma : 

COSTO TOTAL DEL ESTUDIO

(Valores Reajustados)

: \$

35.406.158

FINANCIAMIENTO SOLICITADO A FIA

(Valores Reajustados)

: \$

19.999.996

56,5

%

APORTE DE CONTRAPARTE

(Valores Reajustados)

: \$

15.406.162

43,5

%

SECCIÓN 2 : EQUIPO DE COORDINACIÓN Y EQUIPO TÉCNICO DEL ESTUDIO

2.1. Equipo de Coordinación del Estudio

(Completar además los datos personales en la Ficha del Anexo 1 y presentar los curriculum vitae en Anexo 2)

COORDINADOR DEL ESTUDIO

- Nombres y Apellidos : María Eugenia Letelier Muñoz
- Dedicación al Estudio (% año) : 30%
- Cargo o actividad que realiza : Académico. Profesor Asistente
- Dirección y Comuna : Olivos 1007- Independencia
- Región : Metropolitana
- Ciudad : Santiago
- Fono : 56-2-678 2885
- Fax : 56-2-7378920
- E-mail : mel@ciq.uchile.cl

: 





COORDINADOR ALTERNO DEL ESTUDIO

- Nombres y Apellidos : Hermine Maria Vogel
- Dedicación Proyecto (% año) : 10%
- Cargo o actividad que realiza : Académica, Profesora Asociada
- Dirección y Comuna : U de Talca, Avda. Lircay S/N, Talca
- Región : VII Región del Maule
- Ciudad : Talca
- Fono : 56-71-200233
- Fax : 56-71-200212
- E-mail : hvogel@utalca.cl

• Firma

2.2. Equipo Técnico del Estudio

(Completar además los datos personales en la Ficha del Anexo 1 y presentar los curriculum vitae en Anexo 2)

Nombre Completo	Profesión	Especialidad	Función y Actividad en el Estudio	Dedicación al Estudio (% año)
María Eugenia Letelier Muñoz	Msc. Bioquímica	Farmacología de productos naturales	Coordinador y ejecución estudios farmacológicos	30%
Hermine Maria Vogel	Ing. Agr. Dr.	Fitomejora-miento de Plantas medicinales	Coordinación y ejecución estudios agronómicos	10 %
Iván Dalibor Razmilic Bonilla	Químico Dr.	Química de Productos Naturales	Marcadores químicos	20 %
Ximena Polanco G.	Químico Farmacéutico	Director Técnico Laboratorios Farmacéutico Productos comerciales provenientes de plantas	Agente Asociado	10%

2.3. Participantes o Beneficiarios Directos del Estudio

(Completar los datos de las personas u organizaciones, según corresponda, en la Ficha del Anexo 1).

Nombre Completo	Profesión o actividad que desarrolla	Lugar de trabajo	Tipo de participación en el Estudio
Héctor Rodríguez Bustos	Médico Veterinario	Universidad de Chile	Desarrollo del Modelo animal para pruebas farmacológicas





SECCIÓN 3 : BREVE RESUMEN DEL ESTUDIO

(Se recomienda completar esta sección al finalizar la formulación del Estudio)

Buddleja globosa es una planta nativa chilena; los extractos de sus hojas son utilizados principalmente como cicatrizantes de heridas y como anti-inflamatorios. Datos de la literatura indican que los terpenoides y polifenoles presentes en la hoja podrían ser los responsables de los efectos terapéuticos señalados. Al respecto podemos señalar que el proceso de cicatrización es un fenómeno fisiológico que se desencadena en respuesta a la agresión causada por heridas, bacterias, virus, etc. cuando este proceso se prolonga en el tiempo, se desregula la oxidación y la neoformación de las biomoléculas dañadas, primando los procesos oxidativos. Los metabolitos naturales pueden actuar inhibiendo o activando biomoléculas mediadoras que permitan la neorregulación del proceso.

En la actualidad se conocen las características de la planta silvestre y domesticada; sin embargo, faltan antecedentes en la literatura respecto de las descripciones macro- y microscópica de la droga entera y pulverizada, como asimismo, no existen marcadores específicos que permitan caracterizar la droga vegetal como sus preparados. Esto es lo que ha impedido completar la monografía de *Buddleja globosa*, factor importante para extender el uso terapéutico de esta planta medicinal nativa.

En este trabajo, se propone seleccionar el material genético y determinar las técnicas de manejo que permitan obtener material vegetal con mayor actividad potencial; para ello, se buscarán marcadores químicos en la materia vegetal (hojas de *Buddleja globosa*) y sus preparados. Dado que los marcadores químicos en general no siempre son específicos, intentaremos además, desarrollar un marcador genético aislando secuencias específicas del DNA que permitan caracterizar la droga vegetal.

Por otra parte, en un modelo de cicatrización en ratón (cepa CF1) se pretende estudiar los efectos que extractos hidroalcohólicos de la droga vegetal ejercen sobre los mediadores bioquímicos que participan en el proceso de cicatrización de una herida de piel. Esto permitirá evaluar los blancos farmacológicos que fundamenten los efectos cicatrizantes de esta planta, abriendo así nuevas posibilidades de uso de *Buddleja globosa* en la formulación de fitofármacos.





SECCIÓN 4 : IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA A RESOLVER

El género *Buddleja* considerado en el orden Escrofulariales, comprende cerca de 100 especies entre árboles y arbustos de los trópicos de América Asia y África. En Chile crecen 2 especies en forma silvestre en cerros y quebradas entre la V y X región, de la que sólo *Buddleja globosa* se usa medicinalmente (Hoffman y cols., 1992).

USOS ETNOMÉDICOS

En la zona central y la zona sur de Chile, *Buddleja globosa* figura entre las plantas más recomendadas de uso en heridas, así como una especie importante en el uso de patologías: gastrointestinales, donde se emplea contra dolor de estómago y disentería; hepáticas y vesiculares (Mellado y cols., 1996). Muñoz y cols., (2001) señalan que el infuso se utiliza como diurético, antiinflamatorio, antiséptico local y cicatrizante. El infuso o decocto también se administra en forma oral en caso de úlceras y lesiones de las mucosas, así como en el tratamiento de afecciones hepáticas. Mösbach, (1992); Muñoz y cols., (1981); Hoffmann y cols., (1992); Farga y Lastra, (1988) destacan las cualidades cicatrizantes, tanto interna- como externamente, sugiriendo el empleo de la infusión, polvos, cocimiento, compresas, lavados y pomadas para la curación de heridas, y la infusión para úlceras y trastornos digestivos.

Entre las especies medicinales de *Buddleja* que se usan en los diferentes países, *Buddleja globosa* figura en el grupo con efectos vulnerarios y contra dolencias hepáticas (Houghton, 1984; Houghton y Hikino, 1989; Mensah y cols., 1998, Houghton y Mensah, 1999). Los mapuches usan las hojas también como un colorante para teñir de color pardo (Mösbach, 1992; Montes y Wilkomirsky, 1987; Montes y Wilkomirsky, 1992). Los adictos de la pipa lo usan como sucedáneo del tabaco (Mösbach, 1992). Tradicionalmente, el infuso de la hoja se usa como enjuague ocular para el ganado y animales domésticos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Entre los compuestos químicos de *Buddleja globosa* se han reportado los siguientes: Flavonoides, Escutelarena, Fenilpropanoides: verbascósido, Ácidos caféicos; Terpenos; Iridoides; Sesquiterpenoides: buddledinas A, B, C ; Diterpeno: buddlejona; Glicósido feniletanoide: angarósido; Taninos (Muñoz y cols. 2001; Pardo y cols., 1993, Pardo y cols. 1997; Houghton y Hikino, 1989; Liao y cols., 1999; Mensah y cols., 2000; Vogel y cols., 2002).

En Hojas: Terpenoides; Iridoides: Aucubina; Feniletanoides: Verbascosido, Echinacosido; Flavonoides: Linarina, luteolina, 6-OH-Luteolina (Houghton y Mensah, 1999).

En Corteza: Diterpenos: buddlejona y deoxibuddlejona; Bisditerpeno: mayenona; Sesquiterpenos: buddledina A y buddledina B; Ésteres de ácidos grasos fenólicos (Houghton y Mensah, 1999; Mensah y cols., 2000).



En Raíces: Terpenoides: dihidrobuddledina A, buddledona A y buddledona B; Buddledina A, buddledina B, buddledina C, zerumbona (Liao y cols., 1999).

PARTE(S) USADA(S) COMO DROGA

Hojas y tallos

- La parte usada como medicinal para el tratamiento de úlceras y heridas son las hojas del matico, decocto o la droga pulverizada (Montes y Wilkomirsky, 1987; Muñoz y cols., 2001).
- En el uso tradicional, Mösbach (1992) señala que, además de las hojas, se usan las inflorescencias aromáticas.
- Para el tratamiento de la sarna y la sífilis los mapuches preparaban la corteza y las hojas machacadas (Gusinde, 1936).

La **Droga Vegetal** consiste en las hojas sanas secas con un máximo de 10% de tallos no lignificados. Se cosechan las hojas verdes para obtener un mayor contenido de flavonoides (0,5 %); corto periodo de postcosecha sin apilar el material vegetal para evitar el pardeamiento; deshidratado y procesamiento el mismo día; secado a menos de 45°C para mantener el contenido de flavonoides.

La hoja seca es quebradiza, discolora, verde-pardo hasta amarillento en el haz, en el envés verde-grisáceo y suave al tacto, de nervaduras sobresalientes, pinnadas; olor y sabor característico, levemente amargo.

Hasta la fecha, no hay descripciones macro- y microscópica de la droga entera y en polvo respectivamente.

POSIBLES ADULTERANTES O SUSTITUYENTES

Piper angustifolium, otras especies de *Buddleja*, *Junjia paniculada*.

COMPONENTES CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA CONOCIDA Y MARCADORES

- Fenilpropanoides: Iridoides: verbacosido (Houghton y Mensah 1999; Pardo y cols., 1993).
- Diterpenos (Houghton y Mensah, 1999, Mensah y cols., 2000). Buddlejona (Houghton y Mensah, 1999; Mensah y cols., 2000, Muñoz y cols., 2001).
- Sesquiterpenoides (Houghton y Mensah, 1999; Muñoz y cols., 2001). Buddlejinas A y B antimicóticas (Mensah y cols., 2000).
- Flavonoides (Montes y cols., 1987; Houghton y Hikino, 1989).

METODOLOGÍA ANALÍTICA UTILIZADA PARA DETERMINAR LA PRESENCIA DE ESTOS MARCADORES

- Cualitativo: Cromatografía en capa fina con diferentes estándares.
- Cuantitativo: colorimetría para flavonoides con diferentes estándares.
- Cuantitativo: taninos por precipitación y turbidez de suspensiones del precipitado.



La droga se utiliza en las formas de Preparado Vegetal siguiente:

- Hoja triturada, corte fino, para infusión.
- Hoja deshidratada y pulverizada.
- Extracto fluido.
- Tintura madre.
- Extracto seco.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Estudios farmacológicos

- El extracto crudo (metanólico) de hojas presenta actividad regenerativa de la mucosa gástrica, promovida luego de la inducción de una úlcera gástrica experimental *in vivo* (Yáñez, 2001; Rodríguez y cols., 2001).
- El extracto crudo (metanólico), obtenido de partes aéreas de *Buddleja globosa*, no presenta actividad gastroprotectora en modelos de úlcera inducida por la administración oral de etanol o aspirina en ratas (Yáñez, 2001). Sin embargo, el mismo extracto es activo en la recuperación de lesiones ulcerosas gástricas, inducidas por ácido acético (Yáñez, 2001; Rodríguez y cols. 2001; Cruz y Letelier, 2001). La infusión de hojas de *Buddleja globosa* no presenta actividad profiláctica sobre lesiones gástricas inducidas por administración oral de etanol o aspirina, ni sobre la recuperación de lesiones gástricas inducidas por ácido acético (Yáñez, 2001).
- El extracto crudo (metanólico) de hojas presenta actividad analgésica, evaluada por el método de las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones. El efecto del extracto diclorometano descerado (EDD) que contiene α - y β -amirina y una mezcla de esteroides, es similar al del fármaco de referencia (naproxeno sódico) (Backhouse y cols., 2000; Vargas, 2001).
- El extracto metanólico global y seriado de las hojas presenta menor actividad que los fármacos de referencia, nimesulida en el caso de AA e indometacina en el caso de TPA. El extracto hexánico muestra similar actividad que los fármacos respectivos y el extracto con diclorometano (EDCM) incluso supera la actividad de nimesulida (Backhouse y cols., 2002a; Backhouse y cols., 2002b; Vargas, 2001).
- Los extractos lipofílicos de raíces y corteza de *Buddleja globosa* inhiben la actividad de las enzimas 5-Lipooxigenasa y COX-2, ambas relacionadas con el proceso inflamatorio; demostrado en un ensayo *in vitro* con leucocitos obtenidos de ratones (Liao y cols., 1999).
- Actividad cicatrizante *in vivo* e *in vitro* (Reyes y cols., 2002; Miranda, 2004). Los extractos metanólico global (EMG) y de diclorometano (EDCM) incrementan el número de fibroblastos de piel humana normal en cultivo. El extracto EDCM aumenta mayoritariamente el depósito de colágeno tipo I en fibroblastos de piel humana normal, sin embargo, este extracto no resulta ser el más apto para realizar un preparado dermatológico, ya que se ven desfavorecidos, otros procesos importantes en la cicatrización. El extracto metanólico seriado EM-1 aumenta el depósito de fibronectina de fibroblastos de piel humana normal y la migración de fibroblastos humanos en





cultivo. Para la formulación de un preparado dermatológico, sería lo más óptimo utilizar una mezcla de los extractos EM-1 y EMG, ya que favorece la cicatrización a distintos niveles.

- Bajas concentraciones del extracto acuoso de hojas de *Buddleja globosa* estimulan el crecimiento de fibroblastos *in vitro* (Mensah y cols., 2001).
- Actividad antioxidante de diferentes compuestos aislados de hojas *Buddleja globosa* y extractos hidroalcohólico y propilenglicólico (Mensah y cols., 1998; Mensah y cols., 2001; Backhouse y cols., comunicación personal; Holst-Schlager y Letelier, 2004).
- Actividad antihepatotóxica de extractos acuosos de hojas de *Buddleja globosa*, mostrado mediante la inhibición contra citotoxicidad inducida en hepatocitos cultivados *in vitro* (Houghton y Hikino, 1989). Estudios farmacológicos antihepatotóxico debido a la presencia de fenilpropanoides.
- Actividad antimicrobiana de verbascósidos del extracto etanólico de hojas de *Buddleja globosa* contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Pardo y cols., 1993).
- Actividad inhibitoria de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y 5 lipooxigenasa (5-LOX), por el extracto CHCl_3 y sesquiterpenos de las hojas de *B. globosa* (Liao y cols., 1999).
- Actividad antifúngica *in vitro* de terpenos de *Buddleja globosa*, contenidos en la corteza, contra los hongos *T. rubrum*, *T. interdigitale* y *E. floccosum* (Mensah y cols., 2000).
- Actividad antiplasmódica del extracto acuoso (Debenedetti y cols., 2002).

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Estudios toxicológicos de Buddlejinas A B y C piscicidas: los estudios de toxicidad aguda en ratones, han mostrado que la administración oral del extracto crudo hasta 2 g/Kg e intraperitoneal hasta 600 mg/Kg, no evidencia efectos tóxicos (Yañez, 2001; Vargas, 2001). Otros autores han informado citotoxicidad observada en concentraciones mayores a 50 $\mu\text{g/ml}$ (Mensah y cols., 2001).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Existen antecedentes acerca de la actividad antiinflamatoria y cicatrizante de *Buddleja globosa* en modelos animales; sin embargo, ellos no definen los mecanismos a través de los cuales los principios activos ejercerían los efectos terapéuticos observados. Al respecto es importante hacer notar que el organismo se defiende de los estados patológicos activando procesos inflamatorios y ciertas citoquinas, entre ellas los interferones (proteínas de defensa) de su sistema inmunológico (Konstan, 1998). Además, estos procesos de defensa involucran la generación de especies radicalarias del oxígeno (ROS) que tienen como objetivo eliminar las biomoléculas dañadas y reparar así los tejidos destruidos en el proceso patológico.

En general, las patologías están asociadas a estrés oxidativo, es decir, a una generación excesiva de radicales libres del oxígeno; en estas condiciones se sobrepasa la capacidad antioxidante celular, alterándose la funcionalidad de las biomoléculas. Probablemente esta sea la explicación de por qué se



piensa que “**las plantas catalogadas como medicinales sirven para muchas patologías de muy diverso origen**”, hecho cuestionado por la medicina alopática.

A la fecha no existen estudios acerca de las descripciones macro- y microscópica de la droga entera y pulverizada. Asimismo, no existen marcadores para caracterizar la droga vegetal y sus extractos y tampoco se conocen los mecanismos de acción involucrados en los efectos antiinflamatorios y cicatrizantes asignados a *Buddleja globosa*. Esto ha impedido finalizar la monografía de *Buddleja globosa*.

Cabe señalar que el estudio que se propone en este proyecto no sólo permitirá aportar los antecedentes necesarios para finalizar la monografía de esta planta, sino además, contribuirá a aumentar el valor agregado de los extractos. Como consecuencia se producirá un mayor aprovechamiento de los cultivos de *Buddleja globosa*, un aumento de horas-hombre tanto en la función agronómica de cultivos de esta planta, como en la parte empresarial de diseño y desarrollo de productos comerciales no sólo en el área de fitofármacos sino también en la protección de las propiedades nutricionales y organolépticas de alimentos elaborados. Más aún, estos estudios pueden ser la base para un desarrollo similar de otras plantas nativas chilenas de reconocida capacidad terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Backhouse, N., C. Delporte, S. Erazo, R. Negrete, Muñoz, O., López-Pérez, J.L., San Feliciano, A. (2000). Evaluación de la actividad analgésica de *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae, matico. XII Reunión Anual de la Sociedad de Botánica de Chile. XXVII Jornadas Argentinas de Botánica, Concepción, Enero.
2. Backhouse, N., Rosales, L., Erazo, S., Negrete, R., Delporte, C. (2002a). Metabolitos aislados de extractos farmacológicamente activos de *Buddleja globosa* Hope, Buddlejaceae, matico. I Congreso Latinoamericano de Fitoquímica, 8-10 de mayo, Buenos Aires, Argentina.
3. Backhouse, N., Erazo, R., Negrete, R., Rosales, L., Ramírez, F., San Feliciano, A., Lucena, C., Muñoz, E., Delporte, C. (2002b). Avances en la búsqueda de compuestos antiinflamatorios y antiartríticos en especies chilenas. *Buddleja globosa* y *Fabiana densa*. I Congreso Iberoamericano de Química Fina Farmacéutica CYTED., 15-19 de abril, Salamanca, España.
4. Cruz, M. y Letelier, M. E. (2001). Posibles mecanismos antiulcerosos del preparado GUG/X Chamomilla solución. Estudios *in vitro*. IV Congreso Internacional De Plantas Medicinales. Instituto de Química de Recursos Naturales. Campus Lircay. Talca 4-6 de Octubre. Libro de Resúmenes. Panel 47.
5. Debenedetti, S., L. Muschietti, C. van baren, M. Clavin, A. Broussalis, V. Martino, P.J. Houghton, D. Warhurst y J. Steele. (2002). In vitro antiplasmodial activity of extracts of Argentinian plants. Journal of Ethnopharmacology 80: 163-166.
6. Farga, C., Lastra, J. (1988). Plantas medicinales de uso común en Chile. Tomo 1. Santiago de Chile: Ed. Paesmi. Pág. 51-55.
7. Gusinde, M. Plantas medicinales que los indios araucanos recomiendan. St. Gabriel Mödling, Alemania: Anthropos, 1936; 31 (cit. Farga y Lastra, 1988; Hoffmann y cols., 1992)
8. Hoffmann, A., Farga, C., Lastra, J., Veghazí, E. Plantas medicinales de uso común en Chile. Santiago de Chile: Ediciones Fundación Claudio Gay, 1992: 134-7.
9. Holst-Schlager, M., Letelier, M. E. (2004). Actividad antioxidante de extractos naturales de uso medicinal: Validación de sistemas biológicos como estándar. XLVII Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Chile. Pucón, 23 al 26 de Noviembre. Libro de Resúmenes, R-112.
10. Houghton, P.J. (1984). Ethnopharmacology of some *Buddleja* species. J. Ethnopharmacology 11: 293-308.
11. Houghton, P.J., Hikino, H. (1989). Anti-hepatotoxic activity of extracts and constituents of *Buddleja* species. Planta Medica 55:123-6.





12. Houghton, P.J., Mensah, A.Y. (1999). Biologically-active compounds from *Buddleja* species; En: Romeo JT, ed. Human health protection, nutrition, and plant defense: Recent Advances in Phytochemistry: Phytochemicals. New York: Kluwer Academic/Plenum 33:343-68.
13. Konstan, M.W. (1998) Therapies aimed at airway inflammation in cystic fibrosis. Clin. Chest. Med. 19(3): 505-513.
14. Liao, Y.H., Houghton, P.J., Hoult, J.R.S. (1999). Novel and known constituents from *Buddleja* species and their activity against leucocyte eicosanoid generation. J. Natural Products 62(9): 1241-5.
15. Mellado, V., Medina, E., San Martín, C. (1996): Herbolaria Médica de Chile Diagnóstico de su estado actual y perspectivas futuras para la Medicina Oficial Chilena; Ministerio de Salud, Santiago de Chile.
16. Mensah, A.Y., Houghton P.J., Hughes, M., Cherry, G. (1998). *In vitro* investigation of the wound-healing properties of *Buddleja globosa*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 50: 83.
17. Mensah, A.Y., Houghton, P.J., Bloomfield, S., Vlietinck, A., Van den Berghe (2000). Known and novel terpenes from *Buddleja globosa* displaying selective antifungal activity against dermatophytes. J. Natural Products 63 (9): 1210-3.
18. Mensah, A.Y., Sampson, J., Houghton, P.J., Hylands, P.J., Westbrook., J., Dunn., M., Hughes., M.A., Cherry, G.W. (2001). Effects of *Buddleja globosa* leaf and its constituents relevant to wound healing. J. Ethnopharmacology 77:219-26.
19. Miranda, D. Evaluación de la Actividad cicatrizante de *Buddleja globosa* Hope. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. 2004.
20. Montes, M., Wilkomirsky, T. Medicina Tradicional Chilena. Concepción: Ed. Universidad de Concepción. 1987:58-9.
21. Montes, M., Wilkomirsky, T., Valenzuela, L. Plantas medicinales. Concepción: Universidad de Concepción, 1992:192.
22. Mösbach, E.W. Botánica Indígena de Chile. Santiago de Chile: Museo Chileno de Arte Precolombino, Fundación Andes y Editorial Andrés Bello, 1992:101.
23. Muñoz, M., Barrera, E., Meza, I. (1981). El uso medicinal y alimenticio de plantas nativa y naturalizadas en Chile; Santiago de Chile: Museo Nacional de Historia Natural, Publicación Ocasional N°33:20.
24. Muñoz, O., Montes, M., Wilkomirsky, T. Plantas medicinales de uso en Chile – Química y farmacología. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 2001:69-72.
25. Pardo F, Perich F, Villarroel L, Torres R. Isolation of verbascoside, an antimicrobial constituent of *Buddleja globosa* leaves. Journal of Ethnopharmacology 1993; 39:221-2.
26. Pardo F., Perich F., Torres R. (1997) Un nuevo glicósido de *Buddleja globosa* con actividad bactericida. Biol. Soc. Chil. Quim. 42(1): 101-104.
27. Reyes, P., Miranda, D., Backhouse, N., Fernández, M. (2002). Extractos de *Buddleja globosa* estimulan proliferación, migración y depósito de matriz extracelular en cultivos de fibroblastos de piel humana. I Congreso Latinoamericano de Fitoquímica, Buenos Aires, Argentina.
28. Rodríguez, J., Theoduloz, C., Yáñez, T., Astudillo, L., Schmeda-Hirschmann, G. (2001). Actividad biológica de *Buddleja globosa* Hope. IV Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Talca, Chile.
29. Vargas, L. (2001). Evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de *Buddleja globosa*, Buddlejaceae. Formulación de un preparado dermatológico. Santiago de Chile: Tesis; Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.
30. Vogel, H., Razmilic, I., Doll, U., San Martín, J. (2002). Domestication Studies in Matico (*Buddleja globosa* Hope); Acta Horticulturæ 576:203-6.
31. Yáñez, T. (2001). Matico, otro arbusto chileno con potencial exportador: Efecto de la infusión de hojas de matico en la úlcera gástrica. Talca: Memoria Instituto de Biología Vegetal y Biotecnología, Universidad de Talca.



SECCIÓN 5 : ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

5.1. Antecedentes generales y justificación

Buddleja globosa es una de las especies de la medicina tradicional de Chile con mayores antecedentes científicos para avalar su uso como medicinal. Para disponer de información fiable que permita el uso correcto y eficaz de esta especie un grupo de investigadores multidisciplinario ha trabajado en la elaboración de una monografía iberoamericana. Con esta monografía se abre la posibilidad de usar la especie como medicinal en Chile y en otros países del mundo. Sin embargo, para terminar este trabajo es necesario complementar algunos puntos aún no claros: la descripción macro- y microscópica de la droga vegetal; la definición de marcadores que permitan identificar la especie tanto en el material vegetal como en un preparado, y ensayos clínicos que permitan entender los mecanismos a través de los cuales los principios activos de esta planta ejercen su acción cicatrizante y antiinflamatoria.

A. Marcadores Químicos

Muchos de los marcadores químicos utilizados como marcadores de la materia vegetal corresponden a los principios activos responsables de la acción farmacológica de las plantas. Respecto de *Buddleja globosa* existen estudios *in vitro* que muestran efectos antiinflamatorios de algunos metabolitos secundarios los cuales podrían ser utilizados como marcadores, entre ellos, algunos derivados terpenoides y echinacosidos (Houghton y Mensah, 1999).

B. Actividad Cicatrizante y Anti-Inflamatoria

Cicatrización. Independientemente del tipo de herida y de la extensión de ella, la cicatrización es un proceso de alta complejidad que ocurre en fases las cuales se superponen en el tiempo y no pueden ser disociadas unas de otras. Sin embargo, para individualizar la cinética del proceso de cicatrización, éste se subdivide en fases considerando para ello, sólo las modificaciones morfológicas básicas que se producen durante el proceso.

1. **Fase Inflamatoria/ Exudativa.** Se inicia en el momento en que se produce la herida y su duración es aproximadamente de tres días, dependiendo de las condiciones fisiológicas.

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico a invasores extraños tales como virus y bacterias o tejidos lesionados por causas químicas, bioquímicas o traumáticas. En estas condiciones se activan terminaciones nerviosas que transmiten dolor, provocando la liberación de sustancias neurotransmisoras que dilatan los vasos del tejido en el que son liberadas, desencadenando la



inflamación. Por otra parte, se activan células sanguíneas (leucocitos) las cuales liberan sustancias que atraen a otras células de defensa del organismo, dilatan los vasos, abren sus poros y permiten el paso de esas células a los tejidos. En estas condiciones se activa la síntesis de eicosanoides entre ellos, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias que actúan sobre la permeabilidad vascular y la agregación plaquetaria. Los fosfolípidos componentes de la membrana plasmática, actúan como reserva de ácido araquidónico; este ácido es hidrolizado desde los fosfolípidos de membrana mediante las fosfolipasas PLA2 y PLC; una vez liberado se convierte en prostaglandina (PG2) y en tromboxanos mediante la acción de la COX-2 o en leucotrienos e hidroxiácidos, mediante la 5-lipo-oxigenasa.

Respuesta inmune. Dentro de la respuesta inmune innata los macrófagos actúan principalmente destruyendo oxidativamente las partículas fagocitadas; en esta función se induce la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la liberación de una serie de mediadores químicos, como son las prostaglandinas. En el marco de sus funciones fagocíticas, que representan el máximo grado de actividad de las células, los macrófagos además, activan linfocitos que cumplen funciones antigénicas. Los macrófagos liberan además citoquinas (interleuquina-1, TNF- α) que inducen el proceso inflamatorio y diversos factores de crecimiento (bFGF, EGF, PDGF, TGF- α y - β). Estos factores son polipéptidos que intervienen en la cicatrización: atraen células, fomentan la circulación en el sector de la herida (quimiotaxis) y estimulan la proliferación y diferenciación celular, fenómenos todos dirigidos a reparar el tejido dañado. Por otra parte, se activa la secreción de interferones (alfa, beta, gama, omega y tau) que son glicoproteínas pequeñas liberadas por los linfocitos T y las células asesinas naturales (células NK), células que también pertenecen al sistema inmunitario. Estas moléculas modulan la actividad de casi todos los componentes del sistema inmunitario; al hacerlo, refuerzan la capacidad del organismo para sofocar los ataques de la mayoría de los agentes causantes de enfermedad (García-Piñeres, 2001; Sánchez-Recalde y Kaski, 2001).

2. Fase Proliferativa. Se produce aproximadamente a partir del cuarto día desde que se produjo la herida y tiene como objetivo la reconstitución vascular y la recuperación del tejido dañado y eliminado en la fase inflamatoria-exudativa. Los fibroblastos ilesos de los tejidos colindantes que han sido formados mediante la coagulación sanguínea pueden migrar al coágulo y a la redícula de fibrina que utilizan como matriz provisoria. Por otra parte, las citoquinas y los factores de crecimiento secretados por los macrófagos, estimulan y regulan la migración y proliferación de las células encargadas de la reconstitución de tejidos y vasos.

Reconstitución vascular y vascularización. La cicatrización no puede progresar sin la angiogénesis (reconstitución vascular), ya que se debe garantizar un aporte adecuado de sangre, oxígeno y sustancias nutritivas. Una herida bien irrigada se encuentra extremadamente vascularizada, incluso la permeabilidad de los nuevos capilares que se han formado es mucho más alta que la de los capilares normales, con lo cual se responde al aumento del metabolismo de la herida.





A partir del cuarto día de producirse la herida y en interdependencia temporal con la reconstitución vascular, comienza a rellenarse la zona defectuosa con tejido granular que puede visualizarse en la superficie como pequeños gránulos rosados y vítreo-transparentes; al producirse una granulación óptima, se forma una superficie húmeda, brillante y de color rojo asalmonado. Una vez que se cumple la función de relleno, el tejido granular se transforma en tejido cicatricial; su formación es iniciada preponderantemente por los fibroblastos.

Los fibroblastos producen por una parte colágeno, que madura fuera de las células hasta transformarse en una fibra y le otorga su resistencia al tejido, y por otra, proteoglicanos que constituyen la sustancia básica de tipo gelatinoso del espacio extracelular. Para este efecto los fibroblastos utilizan como matriz la retícula de fibrina que se formó durante la coagulación sanguínea. Con la progresiva constitución del colágeno se va degradando la retícula de fibrina, y los vasos cerrados son nuevamente recanalizados.

3. Diferenciación y Reconstitución. Aproximadamente entre el 6º y el 10º día comienza la maduración de las fibras de colágeno. La herida se contrae para facilitar la reparación del tejido; se reduce la presencia vascular y de agua en el tejido granular, que gana en consistencia y se transforma finalmente en el tejido cicatricial. La epitelización cierra el proceso de cicatrización. Este proceso incluye la reconstitución de las células epidermales a través de la mitosis y la migración celular, principalmente desde los bordes de la herida. En este proceso los fibroblastos del tejido granular, una vez que finalizan sus actividades de secreción, se transforman parcialmente en fibrocitos (estado de reposo de los fibroblastos) y parcialmente en miofibroblastos. Así, el tejido cicatricial se retrae y de ese modo se astringe el tejido epitelial desde los bordes de la herida.

Epitelización. La epitelización de la herida cierra el ciclo de cicatrización. Desde el tejido granular parten las señales quimiotácticas para que se inicie la migración de los epitelios desde los bordes de la herida. Las células de la capa basal con un metabolismo activo y capaz de llevar a cabo la reacción curativa de la herida, tienen un gran e ilimitado potencial mitótico, que se encuentra normalmente restringido por represores específicos del tejido, las chalonas. Sin embargo, dicho metabolismo se activa completamente en caso de producirse una lesión, condición en la cual el nivel extracelular de chalonas descende. Como consecuencia se produce un aumento de la actividad mitótica de las células del estrato basal y se da comienzo a la requerida multiplicación celular para completar el relleno de la zona dañada. Las capas epiteliales formadas por múltiples estratos volverán a recuperar su grosor y su capacidad de resistencia. Luego, el tejido se vasculariza, se adicionan los componentes esenciales de la epidermis como son las glándulas y los pigmentos y se recupera la inervación.

Cabe recalcar en este punto que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES: aspirina, ibuprofeno, paracetamol) representan uno de los grupos farmacológicos de más frecuente uso en la medicina actual.

Ellos ejercen su acción inhibiendo las isoformas de la COX y por ende la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, como sus efectos inhibitorios sobre la COX-2 no son específicos, ellos presentan efectos



adversos, especialmente sobre el tubo digestivo donde se localiza COX-1, ya que las prostaglandinas en este sistema están encargadas de mantener la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. Es por ello que recientemente se han desarrollado nuevos fármacos inhibidores específicos de la COX-2, denominados "coxib". Sin embargo, la seguridad en pacientes con historia previa ulcerosa no ha sido evaluada en todo su rigor y tampoco se ha comparado su seguridad frente a la combinación de AINES no específicos con omeprazol o misoprostol, fármacos de uso gastrointestinal. La frecuencia de dispepsia con los "coxib" es menor que la observada con los AINES no específicos, pero mayor que la descrita con placebo. Más aún, el valor comercial de los "coxib" es bastante más honeroso que el de los AINES comunes. Es por ello que estos antiinflamatorios en la actualidad también están siendo cuestionados.

Los extractos de *Buddleja globosa* inhiben a la COX-2 (enzima inducible bajo condiciones de estrés oxidativo) y la 5-lipo-oxigenasa y con ello la síntesis de prostaglandinas (Liao y cols., 1999). Los extractos poseen además, flavonoides, compuestos de reconocida actividad antioxidante celular. Estas características podrían explicar a lo menos en parte, los efectos antiinflamatorios y cicatrizantes asociados a esta planta. El mayor conocimiento de los mecanismos de acción farmacológica de los extractos de *Buddleja globosa* contribuiría a la formulación de nuevos fitofármacos antiinflamatorios como una buena alternativa terapéutica futura, que evite los efectos adversos de los antiinflamatorios actualmente en uso.

C. Actividad Antioxidante Celular versus Actividad Antioxidante de Principios Naturales

La activación del oxígeno molecular a sus especies radicalarias anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y radical hidroxilo ($HO^{\cdot}$), ocurre en la célula bajo condiciones aeróbicas. En condiciones fisiológicas, esta activación puede ser catalizada por diversas enzimas: a) xantina-oxidasa (citósol), b) monoaminoxidasa (mitocondria) c) citocromo P_{450} reductasa (retículo endoplásmico), enzima que forma parte del sistema oxidativo del citocromo P_{450} el cual es responsable de la metabolización de xenobióticos lipofílicos, entre ellos metabolitos activos naturales como son los derivados terpenoides y carotenoides (Karuzina y Archakov, 1994; Jaeschke, 1995).

Por otra parte, los metales de transición tales como el hierro y el cobre, pueden generar especies radicalarias del oxígeno, vía las reacciones de Haber Weiss y/o Fenton (Levine, 1983; Goldstein y Czapski, 1986; Haliwell y Gutteridge, 1990). Al ingresar estos metales a las células, se unen a diferentes moléculas formando complejos que los mantienen en estado ligado y, por lo tanto, no tóxicos (Linder y Hazegh-Azam, 1996). Sin embargo, bajo condiciones de ingesta excesiva de estos metales o de estrés oxidativo, se saturan las moléculas de unión y se debilita la estabilidad de los complejos formados, provocando la liberación de los iones metálicos al medio, los cuales potencian el estrés oxidativo generado.

El exceso de las especies reactivas del oxígeno no siempre provoca daño celular, debido a que existen diferentes mecanismos de defensa enzimáticos y no enzimáticos conducentes, ya sea a prevenir



la oxidación de macromoléculas por acción de los radicales libres y/o a reparar o remover los productos de oxidación formados.

Entre los **mecanismos enzimáticos** podemos mencionar a la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del $O_2^{\cdot-}$ a agua oxigenada (H_2O_2) (Wali y cols., 2002); la GSH-peroxidasa, que reduce hidroperóxidos (ROOH) a alcoholes (ROH) (Lankin y cols., 2004); la catalasa, que reduce H_2O_2 a H_2O (Greenwald, 1990).

Entre los **mecanismos no enzimáticos** destacan sustancias antioxidantes tales como el GSH (glutación reducido) y la vitamina E, las cuales se comportan como atrapadores de radicales libres (Thornalley y Vasak, 1985; Palamanda y Kehrer 1992).

Técnicas utilizadas para evaluar capacidad antioxidante de preparados naturales. Las técnicas utilizadas internacionalmente para medir actividad antioxidante de principios activos de origen natural, son muy diversas y requieren todas ellas de un estándar de referencia que también es variable. Por otra parte, no todas ellas dicen relación con la protección de biomoléculas de la oxidación por especies reactivas del oxígeno (ROS), que es lo que sucede en el proceso de cicatrización como también, en otras patologías; en general, miden sólo la capacidad de ellos de atrapar especies radicalarias. Más aún, diferentes estudios han demostrado que los principios antioxidantes naturales pueden actuar a distintos niveles celulares.

A continuación se muestran antecedentes de la acción de algunos principios activos naturales.

Polifenoles (flavonoides, catequinas, antocianidinas, etc.). Estos compuestos son oxidados por radicales libres ($R^{\cdot}$), dando lugar a un radical más estable y por lo tanto, menos reactivo: $Ar(OH) + R^{\cdot} \rightarrow Ar(O^{\cdot}) + RH$ (Marinova y Yanishlieva, 1996). Los flavonoides inhiben *in vitro* diversas enzimas responsables de la producción de anión superóxido; entre ellas encontramos a la xantina-oxidasa, la ciclooxigenasa (COX), la succino-oxidasa y la NADH oxidasa mitocondriales. *In vivo*, se ha demostrado que inducen la actividad de la glutación S-transferasa, enzima que participa en procesos de detoxificación catalizando la formación de conjugados GSH-xenobióticos (Middleton y cols., 2000). Además, algunos polifenoles pueden quelar eficientemente metales trazas, tales como el hierro y el cobre que, mediante la reacción de Haber Weiss/ Fenton, pueden generar ROS (Pietta, 2000).

Ácido ascórbico. Su acción antioxidante está dada por su capacidad de secuestrar especies radicalarias del oxígeno ($O_2^{\cdot-}$, $HO^{\cdot}$, $ROO^{\cdot}$) y del nitrógeno ($R-NOO^{\cdot}$) y por su capacidad de proteger las defensas antioxidantes celulares. Así, regenera las especies reducidas de los antioxidantes fisiológicos (α -tocoferol y GSH) y no fisiológicos (β -caroteno) (Gardner y cols., 2000).

Isoprenoides. Son sustancias altamente liposolubles y por lo tanto se distribuyen en zonas de la célula con mayor lipofilicidad. Ellos actúan como antioxidantes principalmente atrapando los radicales $ROO^{\cdot}$ y $O_2^{\cdot-}$. Además, algunos terpenoides inhiben la expresión de COX-2 y, por lo tanto, su actividad (García-Piñeres y cols., 2001).



Polisacáridos. Estos compuestos en sus formas oligoméricas o poliméricas, pueden unirse a membranas biológicas a través de interacciones de puentes de hidrógeno o dipolares, provocando una protección física que evita el contacto directo de los oxidantes con los componentes de dichas membranas. Un ejemplo de este tipo de interacciones, está constituido por el efecto protector de la pared intestinal, de los mucílagos de la *Opuntia sp.* (Loro y cols. 1999).

Ácidos carboxílicos. Al igual que los polifenoles, quelan elementos trazas, principalmente cobre y hierro en su estado iónico, los cuales están involucrados en la producción de radicales libres vía la reacción de Haber Weiss y/o Fenton (Pietta, 2000).

Compuestos tiólicos. Existen algunas plantas que concentran particularmente compuestos tiólicos y fundamentalmente cisteína (*allium*). Es reconocida la capacidad de los grupos tiólicos de atrapar radicales libres en forma similar a lo que ocurre con los compuestos fenólicos (Higuchi y cols., 2003).

A continuación se mencionan las técnicas más usadas internacionalmente para evaluar capacidad antioxidante de preparados naturales.

1. **Decoloración del DPPH (2,2-difenil-1-picril hidrazilo).** La actividad antioxidante de los principios activos reductores o antioxidantes presentes en un extracto natural reaccionan con este radical; la reacción se sigue monitoreando la decoloración o disminución de la absorbancia del radical (Ohnishi y cols., 1994; Bonina y cols., 2000; Krings y Berger, 1998). Adicionalmente, se utiliza como estándar Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid) y la capacidad antioxidante se expresa en unidades Trolox (Wettasinghe y Shahidi, 1999; Choi y cols., 2000; Gil y cols., 2000; Peyrat-Maillard y cols., 2000). Este método sólo determina la capacidad de los principios activos naturales de atrapar al radical nitrogenado del DPPH y se relacionan con el poder reductor de un compuesto sintético como el Trolox. Por lo tanto, los resultados obtenidos son poco extrapolables a lo que sucedería en un organismo vivo, cuya capacidad antioxidante está dada por varios mecanismos y todos ellos pueden ser intervenidos por los principios activos naturales, como se mostró anteriormente.
2. **ABTS (2,2'-Azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulfonic acid), diammonium salt).** El procedimiento de esta técnica se basa en la inhibición de la formación del radical catiónico del ABTS el cual es un compuesto muy soluble en agua y muy estable, pero al igual que el DPPH, no es un radical de origen biológico. Este radical es reducido por los principios activos naturales y por lo tanto, en presencia de ellos, la absorbancia del radical nitrogenado catiónico disminuye. En este caso la actividad antioxidante de los principios naturales se compara también con la del Trolox o la del ácido ascórbico utilizados como estándar (Rice-Evans y Miller, 1994; Arnao y cols., 1996; Miller y Rice-Evans, 1997; Pietta, 2000).

3. **ORAC (Capacidad de absorción de radicales del oxígeno):** Este método cuantifica la capacidad antioxidante de suero sanguíneo o sustancias antioxidantes solubles en agua, calculando la





protección neta de una proteína marcadora la β -fitoeritrina (β -PE) o fluoresceína, ambas dañadas por ROS. El cálculo se realiza a partir de la gráfica de la disminución tiempo-dependiente de la intensidad de la fluorescencia de la β -PE o la fluoresceína. ORAC mide solamente la capacidad antioxidante de antioxidantes solubles en agua como vitamina C y polifenoles y no la de antioxidantes liposolubles como vitamina E y carotenoides. La actividad ORAC se expresa como equivalentes Trolox, agente reductor utilizado como referencia. (Maples y Mason, 1988; DeLang y Glazer, 1989; Aruoma y Halliwell 1989; Gey y cols., 1991; Byers y Perry, 1992; Cao y cols., 1993). Esta técnica tiene un alto costo y por lo mismo han aparecido en la literatura diversas modificaciones que actualmente están en uso (Ronald y cols., 2003).

Estos antecedentes crean la necesidad de desarrollar nuevas técnicas que nos permitan evaluar más globalmente la capacidad antioxidante celular de los principios activos naturales. Estas técnicas deberían basarse en la función protectora de biomoléculas contra la acción oxidativa de ROS y no de radicales sintéticos nitrogenados, ya que son ROS las especies responsables de los procesos oxidativos celulares en las diversas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnao, M.B., Cano, A., Hernández-Ruiz, J., García-Canovas, F., Acosta, M. (1996). Inhibition by L-ascorbic acid and other antioxidants of the 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) oxidation catalyzed by peroxidase: a new approach for determining total antioxidants status of foods. *Anal Biochem.* 236(2): 255-261.
2. Aruoma, O.I., Halliwell, B. (1989). Inactivation of alpha 1-antiproteinase by hydroxyl radicals. The effect of uric acid. *FEBS Lett.* 244(1): 76-80.
3. Bonina, F., Puglia, C., Tomaino, A., Saija, A., Mulinacci, N., Romani, A., Vincieri, F.F. (2000). In-vitro antioxidant and in-vivo photoprotective effect of three lyophilized extracts of *Sedum telephium* L. leaves. *J. Pharm. Pharmacol.* 52(10):1279-1285.
4. Byers, T., Perry, G. (1992). Dietary carotenes, vitamin C, and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu. Rev. Nutr.* 12: 139-159.
5. Cao, J., Blond, J.P., Bezard, J. (1993). Inhibition of fatty acid delta 6- and delta 5-desaturation by cyclopropene fatty acids in rat liver microsomes. *Biochim Biophys Acta.* 1210(1):27-34.
6. Choi, H.S., Song, H.S., Ukeda, H., Sawamura, M. (2000). Radical-Scavenging Activities of Citrus Essential Oils and Their Components: Detection Using 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl. *J. Agric. Food Chem.* 48(9): 4156-4161.
7. DeLange, R.J., Glazer, A.N. (1989). Phycoerythrin fluorescence-based assay for peroxy radicals: a screen for biologically relevant protective agents. *Anal Biochem.* 177(2): 300-306.
8. García-Piñeres, A., Castro, V., Mora, G., Schnidt, T., Strunck, E., Pahl, H. and Merfort, I. (2001). Cysteine 38 in p65/NF- κ B plays a crucial role in DNA binding inhibition by sesquiterpene lactones. *The Journal of Biological Chemistry* 276(43): 39713-39720.
9. Gardner, P.T., White, T.A.C., McPhail, D.B., Duthie, G.G. (2000). The relative contributions of vitamin C, carotenoids and phenolics to the antioxidant potential of fruit juices. *Food Chem.* 68(4): 471-474.
10. Gey, K.F., Puska, P., Jordan, P., Moser, U.K. (1991). Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am. J. Clin. Nutr.* 53(1): 326S-334S.





11. Gil, M.I., Tomas-Barberan, F.A., Hess-Pierce, B., Holcroft, D.M., Kader, A.A. (2000). Antioxidant Activity of Pomegranate Juice and Its Relationship with Phenolic Composition and Processing. *J. Agric. Food Chem.* 48(10): 4581-4589.
12. Goldstein, S., Czapski, G. (1986). The role and mechanism of metal ions and their complexes in enhancing damage in biological systems or in protecting these systems or in protecting these systems from the toxicity of O_2^- . *J. Free Radic. Biol. Med.* 2: 3-11.
13. Greenwald, R.A. (1990). Current approaches to the development of oxygen radical scavengers. *Drugs of Today.* 26 (5):299-307.
14. Halliwell, B., Gutteridge, J.M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch. Biochem. Biophys.* 280(1): 1-8.
15. Higuchi, O., Tateshita, K., Nishimura, H. (2003). Antioxidative activity of sulfur-containing compounds in *Allium* species for human low-density lipoprotein (LDL) oxidation in vitro. *J. Agric. Food Chem.* 51(24): 7208-7214.
16. Houghton, P.J., Mensah, A.Y. (1999). Biologically-active compounds from *Buddleja* species; En: Romeo JT, ed. Human health protection, nutrition, and plant defense: Recent Advances in Phytochemistry: Phytochemicals. New York: Kluwer Academic/Plenum 33:343-68.
17. Jaeschke, H. (1995). Mechanisms of oxidant stress-induced acute tissue injury. *Drug Metab. Res.* 209: 104-111.
18. Karuzina, I.I., Archakov, A. (1994). The oxidative inactivation of cytochrome P450 in monooxygenase. *Free Radic. Biol. Med.* 16: 73-97.
19. Krings, U., Berger, R.G. (1998). Biotechnological production of flavours and fragrances. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 49(1): 1-8.
20. Lankin, V.Z., Korchin, V.I., Kononova, G.G. Lisina, M.O., Tikhase, A.K. Akmaev, I.G. (2004). Role of antioxidant enzymes and antioxidant compound probucol in anti-radical protection of pancreatic beta-cells during alloxan-induced diabetes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 137(1): 20-23.
21. Levine, R.L. (1983). Oxidative modification of glutamine synthetase. *J. Biol. Chem.* 258(19): 11823-11827.
22. Liao, Y., Houghton, P.J., Hoult, J.R.S. (1999). Novel and known constituents from *Buddleja* species and their activity against leukocyte eicosanoid generation. *J. Nat. Prod.* 62(9): 1241-1245.
23. Linder, M.C., Hazegh-Azam M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 797S-811S.
24. Loro, J.F., Del Río, I., Perez-Santana, L. (1999). Preliminary studies of analgesic and anti-inflammatory properties of *Opuntia dillenii* aqueous extract. *J. Ethno pharmacol.* 67 (2): 213-218.
25. Maples, K.R., Mason, R.P. (1988). Free radical metabolite of uric acid. *J. Biol. Chem.* 263(4): 1709-1712.
26. Marinova, E., Yanishlieva, N. (1996). Antioxidative activity of phenolic acids on triacylglycerols and fatty acid methyl esters from olive oil. *Food Chemistry.* 56(2): 139-145.
27. Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T. (2000). The effects of plants flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 52: 673-751.
28. Miller, N.J., Rice-Evans, C.A. (1997). Factors influencing the antioxidant activity determined by the ABTS⁺ radical cation assay. *Free Radic. Res.* 26(3): 195-199.
29. Ohnishi, M., Morishita H., Iwahashi, H., Toda, S., Shirataki, Y., Kimura, M., Kido, R. (1994). Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis. *Phytochemistry.* 36(3): 579-583.
30. Palamanda, J., Kehrer, J. (1992). Inhibition of protein carbonyl formation and lipid peroxidation by glutathione in rat liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophysics.* 293(1): 103-109.
31. Peyrat-Maillard, M.N., Bonnely, S., Berset, C. (2000). Determination of the antioxidant activity of phenolic compounds by coulometric detection. *J. Nat. Prod.* 63: 1035-1042.
32. Pietta, P. (2000). Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 63: 1035-1042.
33. Rice-Evans, C., Millar, N.J., (1994). Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol.* 234: 279-293.





34. Ronald, L.A., Davies, H.W., Bartlett, K.H., Kennedy, S.M., Teschke, K., Spithoven, J., Dennekamp, M., Demers, P.A. (2003). Beta (1→3)-glucan exposure levels among workers in four British Columbia sawmills. *Ann. Agric. Environ. Med.* 10(1): 21-29.
35. Sanchez-Recalde, A., Kaski, C. (2001). Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev. Esp. Cardiol.* 54(6):751-763.
36. Thornalley, P.J., Vasak, M. (1985). Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochim. Biophys. Acta.* 827: 36-44.
37. Wali, M.A., Suleiman, S.A., Kadoumi, O.F., Nasr, M.A. (2002). Superoxide radical concentration and superoxide dismutase (SOD) enzyme activity in varicose veins. *Ann. Thorac. Cardivasc. Surg.* 8(5): 286-290.
38. Wettasinghe, M., Shahidi, F. (1999). Evening primrose meal: a source of natural antioxidants and scavenger of hydrogen peroxide and oxygen-derived free radicals. *J. Agric. Food Chem.* 47(5): 1801-1812.

5.2. Antecedentes del producto y/o tecnología a nivel internacional

Buddleja globosa Hope ha sido aceptado por RIPROFITO como planta chilena para las monografías Iberoamericanas. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, faltan algunos antecedentes para la presentación final de la especie.

Asimismo, existen formulaciones farmacéuticas que involucran extractos de *Buddleja globosa* que se comercializan a nivel nacional

Matikom® es exportado a varios países

5.3. Antecedentes del producto y/o tecnología a nivel nacional

A. ANTECEDENTES AGRONÓMICOS

Existen estudios realizados por la Profesora Hermine Vogel en la Universidad de Talca que se muestran a continuación

En estudios de domesticación de matico se han evaluado los contenidos de flavonoides (totales) y de taninos como grupos de principios activos, dado que no estaba claro cuáles compuestos químicos ejercen los efectos medicinales de la planta.

De la primera a la segunda temporada se ha mostrado un aumento en ambos grupos de compuestos, sin que se pudiera explicar este efecto.

Para el material genético que se evaluó no se encontraron diferencias entre procedencias en ninguno de los dos grupos de compuestos (Vogel y cols., 2004; Vogel y cols., 2005). Tampoco se encontraron efectos de diferentes tratamientos de riego sobre el contenido de taninos y flavonoides (Vogel y cols., 2004).

La fecha de cosecha influye en el contenido de flavonoides y taninos con los menores valores encontrados en verano y mayores en otoño, para los flavonoides incluso en primavera (Vogel y cols. 2002).



Se encontró que las plantas que se cosechan dos o tres veces por temporada muestran un aumento en el contenido de flavonoides. El contenido de taninos fue mayor en una sola cosecha realizada a fines de marzo (Vogel y cols., 2004).

Dentro de una planta se encuentran los mayores valores, tanto de flavonoides como de taninos, en las hojas verdes adultas, al compararlas con las hojas jóvenes del ápice y con las senescentes en la base del tallo (Vogel y cols., 2002).

B. ANTECEDENTES COMERCIALES

En el mercado nacional se comercializan actualmente:

- GUG/X® - Laboratorio Ximena Polanco: es un preparado fitoterápico indicado para la úlcera gástrica-duodenal.
- Matikom® – Laboratorios Knop: es un preparado de uso tópico, como cicatrizante y antiinflamatorio.
- Matico E.F. – Diferentes laboratorios: cicatrizante.
- Extractos como materia prima para la formulación de fitofármacos y fitocosmética: PHYTOPOL® Matico, elaborados por Laboratorio Ximena Polanco.

5.4. Antecedentes del producto y/o tecnología a nivel local

Los antecedentes de domesticación de *Buddleja globosa* mostrados en el punto 5.3 han sido realizados en la Séptima Región (Talca). Dado que las plantas de tres poblaciones silvestres y de tres plantas madres cultivadas en huertas ya están establecidas en la Estación Experimental de la Universidad de Talca (Panguilemo), es posible hacer uso de este material de inmediato para los estudios propuestos. Sería de gran interés incorporar además, a las procedencias establecidas un clon que presente menos vello y con ello una menor reacción alérgica.

Estos antecedentes permitirán comenzar de inmediato los estudios propuestos, lo cual es de gran importancia dado que los ensayos biológicos propuestos *in vivo*, tienen una duración no inferior a 6 meses.

Cabe señalar que son escasos actualmente los productos comerciales elaborados a partir de extractos de *Buddleja globosa*. La difusión en el ámbito nacional e internacional de los resultados de este estudio aumentará el valor agregado de esta planta nativa chilena, fomentará el uso racional de extractos de *Buddleja globosa* en la formulación de nuevos fitofármacos, aditivos preservantes de alimentos elaborados, cosmética, etc. Esto redundará en un mayor aprovechamiento de los cultivos de *Buddleja globosa*, como también, en un aumento de horas-hombre tanto en la función agronómica de cultivos de esta planta en la séptima región, como en la parte empresarial de diseño y desarrollo de nuevos productos comerciales que podrán ser distribuidos a escala nacional e internacional.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vogel, H., Razmilic, I., Doll, U., San Martín, J. (2002). Domestication studies of matico (*Buddleja globosa* Hope). *Acta Horticulturae*. 576: 203-206.
2. Vogel, H., Razmilic, I., González, B. (2004). Matico (*Buddleja globosa* Hope): evaluación de diferentes accesiones, número de cosechas, humedad del suelo y extracción de nutrientes. *Agricultura Técnica* 64(4): 414-420.
3. Vogel, H., Razmilic, I., San Martín, J., Doll, U., González, B. (2005). Plantas medicinales chilenas - experiencias de domesticación y cultivo de boldo, matico, bailahuén, canelo, peumo y maqui. Editorial Universidad de Talca, pág 192.

SECCIÓN 6 : MARCO GENERAL DEL ESTUDIO

Chile es un país con una biodiversidad reconocida a nivel mundial que se caracteriza por su alto nivel de endemismos. Las culturas ancestrales han sabido utilizar este recurso con múltiples fines, entre ellos han contado con un número importante de plantas medicinales. Con excepción del boldo, que forma parte de muchas monografías extranjeras, no se han conocido las propiedades medicinales de estas especies a nivel mundial. En este contexto se están elaborando monografías de especies medicinales nativas que llevan una historia tradicional importante, sin que se hayan reunido los antecedentes necesarios para formalizar su uso medicinal.

El matico es una de las especies con más información científica que pueda avalar el uso en la medicina tradicional. El presente estudio tiene como fin complementar la información necesaria para la monografía de *Buddleja globosa* Hope.





SECCIÓN 7 : UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ESTUDIO

(Anexar además un plano o mapa de la ubicación del estudio)

DESCRIPCIÓN UNIDAD CENTRAL TÉCNICO – ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO (Unidad donde se lleva a cabo la mayor parte de la ejecución, control y seguimiento técnico y financiero del estudio. En caso de productores individuales, corresponde a la misma unidad predial o productiva donde se ejecutará el estudio)

Nombre : Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
RUT : 60.910.000-1
Dirección : Olivos 1007- Independencia
Fono : 56-2-6782812
Fax : 56-2-7371241
E-mail : decano@ciq.uchile.cl
Región : Metropolitana
Provincia : Santiago
Comuna : Independencia
Localidad : La región Metropolitana se ubica a 240 Km de la estación experimental Universidad de Talca, VII Región, desde donde se transportará el material vegetal.

(Describir la ubicación referencial respecto a otras ciudades o localidades cercanas, en términos de Km. de la unidad central a otra ciudad o localidad. De ser posible, señalar coordenadas UTM)

DESCRIPCIÓN UNIDADES PRODUCTIVAS PARTICIPANTES (Unidades de ensayo, demostrativas y/o de réplica)

UNIDAD PRODUCTIVA 1

Propietario : (Nombre, RUT, dirección, fono, fax y e-mail)

Nombre : Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
RUT : 60.910.000-1
Dirección : Olivos 1007- Independencia
Fono : 56-2-6782812
Fax : 56-2-7371241
E-mail : decano@ciq.uchile.cl
Región : Metropolitana
Provincia : Santiago
Comuna : Independencia
Localidad : La región Metropolitana se ubica a 240 Km de la estación experimental Universidad de Talca, VII Región, desde donde se transportará el material vegetal.





UNIDAD PRODUCTIVA 2

Propietario : (Nombre, RUT, dirección, fono, fax y e-mail)

Nombre : Universidad de Talca
RUT : 70.885.500-6
Dirección : 2 Norte 685, Casilla 747, Talca
Fono : 56-71-200200
Fax : 56-71-200212
E-mail : hvogel@utalca.cl
Región : VII Región del Maule
Provincia : Talca
Comuna : Talca
Localidad : La estación experimental de la Universidad de Talca, Panguilemo, VII Región se ubica a 240 Km de, la Región Metropolitana.

UNIDAD PRODUCTIVA 3

Propietario : (Nombre, RUT, dirección, fono, fax y e-mail)

Nombre : Laboratorios Ximena Polanco
RUT :
Dirección : Dresden N°4640
Fono : 56-2-5515336
Fax : 56-2-5515336
E-mail : ximenapolanco@xpolanco.com
Región : Metropolitana
Provincia : Santiago
Comuna : San Miguel
Localidad : La región Metropolitana se ubica a 270 Km de la estación experimental Universidad de Talca, VII Región, desde donde se transportará el material vegetal.

(Describir la ubicación referencial respecto a otras ciudades o localidades cercanas, en términos de Km de la unidad central a otra ciudad o localidad. De ser posible, señalar coordenadas UTM):

(Repetir esta información tantas veces como número de unidades productivas existan)

ADJUNTAR MAPAS DE UBICACIÓN DE LAS DISTINTAS UNIDADES ANTES DESCRITAS
(Ver adjunto Map city)

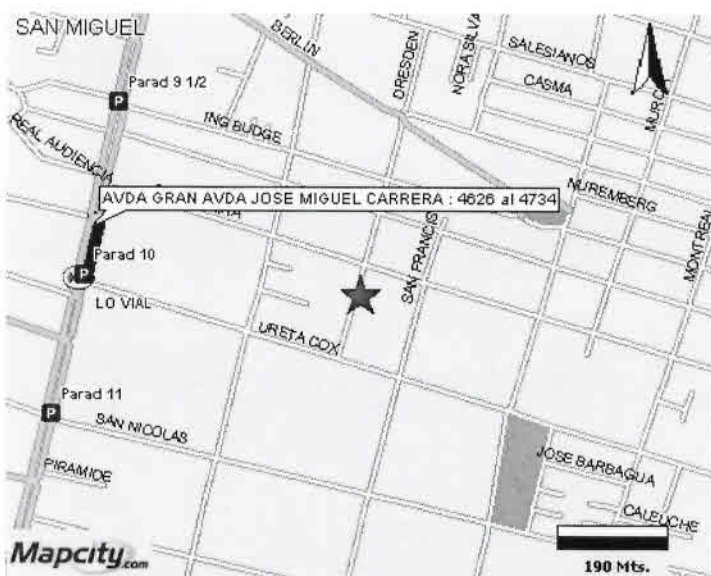




FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICA Y FARMACÉUTICAS



LABORATORIOS XIMENA POLANCO



SECCIÓN 8 : OBJETIVOS DEL ESTUDIO

8.1. Objetivos Generales

Completar la monografía de *Buddleja globosa*. Ello requiere a) Evaluar marcadores que caractericen la materia vegetal y los extractos y b) Evaluar *in vivo* los efectos cicatrizante y antiinflamatorio asignados a *Buddleja globosa*., los cuales representan los principales usos de esta planta medicinal.

8.2. Objetivos Específicos

1. Seleccionar el material genético y determinar las técnicas de manejo que permitan obtener material vegetal con mayor actividad potencial y búsqueda de un clon con menor vellosidad en las hojas.
2. Desarrollar un método para identificar a *Buddleja globosa* en una droga vegetal y en un preparado mediante marcadores químicos.
3. Caracterizar extractos hidro-alcohólicos de hojas de *Buddleja globosa* provenientes de las distintas condiciones de cultivo y secado a través de a) la cuantificación de polifenoles; b) la evaluación de su capacidad de proteger biomoléculas (lípidos y proteínas de membrana microsómica) de la acción oxidante de ROS.
4. Entregar los argumentos científicos que justifiquen el uso terapéutico asignado a *Buddleja globosa* por la medicina popular. Para ello se evaluará el proceso de cicatrización de heridas de la piel de ratones, mediante la determinación de mediadores bioquímicos específicos involucrados en este proceso.
5. Definir los marcadores de la droga vegetal y del preparado. Para ello los resultados del grupo de trabajo se evaluarán en reuniones conjuntas, lo cual conducirá a la elaboración del Informe Final del proyecto presentado.



SECCIÓN 9 : METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS

*(Describir en detalle la metodología y procedimientos a utilizar en la ejecución del estudio. En esta sección además de detallar la **metodología para cada uno de los objetivos** a abordar, se deben señalar aspectos tales como: la organización del equipo técnico, el detalle de las responsabilidades de cada profesional y/o técnico y la relación con los agentes asociados)*

I. Metodología para cumplir el objetivo específico N°1: “Determinar las técnicas de postcosecha y manejo que permitan obtener material vegetal con mayor actividad potencial”

Obtención del material vegetal. Como material vegetal se estudiarán las mismas seis accesiones ya establecidas en un diseño experimental en la Estación Experimental de la Universidad de Talca. Tres de estas accesiones son de procedencia silvestre y tres son clones de plantas madres cultivadas tradicionalmente en huertos caseros. Se intentará encontrar un clon con menos velloosidad que se integraría al cultivo. Los clones serán evaluados durante una temporada por su potencial antioxidante tanto en cultivo como en al menos dos poblaciones silvestres. (Total análisis: 40-50, considerando 5 repeticiones)

Los clones se someterán a dos diferentes tratamientos de riego para evaluar el efecto de la disponibilidad de agua sobre el potencial antioxidante. (Total análisis: 20)

Para determinar el momento óptimo, se muestrearán plantas de todas las procedencias en los meses noviembre, diciembre, enero, febrero, marzo y abril con cinco repeticiones. (Total análisis: 30)

Además, se seleccionarán 10 plantas al azar para comprobar si las hojas adultas ubicadas en el medio del tallo y que tienen los mayores contenidos de flavonoides y taninos también tienen el mayor potencial antioxidante. (N° análisis: 30)

En un ensayo de secado se determinará si las hojas mantienen su potencial antioxidante al ser deshidratados. De esta manera, muestras de hojas se someterán a diferentes tratamientos de postcosecha (N° análisis con 4 repeticiones c/u: 24):

- secado bajo sombra a temperatura ambiente
- secado bajo sol
- secado en estufa a 40° C
- secado en estufa a 60° C
- Secado en estufa a 80° C
- lavado de hojas seguido por un secado en estufa a 40° C



II. Metodología para cumplir el objetivo específico N°2: Desarrollar un método para identificar a *Buddleja globosa* en una droga vegetal y en un preparado mediante marcadores químicos.

Evaluación de los marcadores químicos

- Seleccionar de entre los compuestos químicos presente en la planta (de la literatura científica) a aquellos que sean característicos de ella.
- Los compuestos seleccionados para su caracterización se analizarán mediante métodos analíticos adecuados para cada grupo por separado y/o en conjunto.
- Se dará preferencia a metodologías rápidas que incluyan el máximo de marcadores.
- Con la finalidad de confirmar las estructuras de los marcadores a utilizar, estos serán aislados y posteriormente caracterizados mediante las técnicas instrumentales habituales (Masas, FTIR, RMN de H y C).
- En caso de ser necesario cuantificar un marcador en particular, se propondrá la metodología correspondiente.
- Para las preparaciones (Infusión, decocto, cremas y otros) se propondrán metodologías de análisis rápido.

Las plantas serán secadas a humedad constante, para preservarlas mejor y posteriormente analizadas. Las partes de las plantas a estudiar son las que aparecen citadas en la literatura para su uso. En caso de no contar con estándares comerciales, se procederá a aislar desde las mismas plantas aquellos compuestos que se determinen como importantes para la individualización de estas (marcadores químicos). Para obtener dichos compuestos se aplicarán las técnicas cromatográficas habituales de uso en el Laboratorio de Plantas Aromáticas, así como para su caracterización (Masas, FTIR, RMN de H y C).

Resumen de las metodologías de análisis

1. **Investigación bibliográfica:** Reunir la información sobre las metodologías de separación e identificación de los metabolitos aislados del Matico.
2. **Determinación del contenido de agua:** Se realizará a todas las muestras con la finalidad de poder expresar los resultados como materia seca. Unos 100 gr de planta serán secadas a 45 °C para determinar el contenido de agua, hasta peso constante. Luego a unos 10 gr de hojas secas se procederá a determinar el contenido de humedad residual a 105 °C.
3. **Preparación del extracto de la droga cruda.** Se preparará a partir de un gramo de la planta seca por maceración con metanol para posterior concentración al vacío y posterior suspensión en el disolvente adecuado para el análisis específico. Para los preparados se hará una extracción mediante un disolvente adecuado para cada uno de ellos.





4. **Caracterización y cuantificación individual de los Flavonoides, Fenilpropanos, Iridoides y terpenos.** Se hará mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y cromatografía de gases con detector de masas. Para la identificación se usarán estándares y las bibliotecas de espectros.
5. **Identificación de los marcadores químicos.** Se hará una extracción en mayor volumen de la planta, la que posteriormente será sometida a diferentes técnicas cromatográficas para la separación de los compuestos químicos que se definan como relevantes en la identificación de la planta. Posteriormente se ratificarán las estructuras mediante las técnicas habituales.
6. **Identificación y cuantificación mediante cromatografía en capa fina (CCF).** Los extractos serán evaluados mediante cromatografía en capa fina (TLC) de gel de sílice, usando como eluyente éter de petróleo - acetato de etilo. Para la identificación se usarán estándares y reacciones de coloración o luz ultravioleta.

III. Metodología para cumplir el objetivo específico N°3: Caracterizar extractos hidro-alcohólicos de hojas de *Buddleja globosa* provenientes de las distintas condiciones de cultivo y secado a través de a) la cuantificación de polifenoles y terpenoides; b) la evaluación de su capacidad de proteger biomoléculas (lípidos y proteínas de membrana microsómica) de la acción oxidante de ROS.

A. Preparación de extractos hidroalcohólicos

En la elaboración de extractos vegetales se distinguen varias etapas, dentro de las más importantes:

1. **Identificación del material vegetal y materias primas:** en esta etapa participa el departamento de Control de Calidad, aprobando o rechazando:
 - a. Identificación física organoléptica
 - b. Identificación botánica por microscopía
 - c. Identificación química de los principios activos:
 - i. Por TLC: Estándares
 - ii. Por reacciones químicas: reactivos
 - iii. HPLC: estándares
 - d. Control de calidad de solventes de extracción: agua y alcohol (reactivos)
 - e. Análisis de pesticidas y metales pesados.
 - f. Determinación de cenizas (Mufla)
2. **Acondicionamiento del material vegetal:**
 - a. Selección: eliminación de sustancias extrañas.
 - b. Fractura de la droga: tamaño de partícula apropiado (se utiliza un molino eléctrico con tamiz adecuado).





- c. Tamizado de la droga vegetal-exceso de polvo dificulta la filtración posterior.

3. Extracción: este es un proceso fundamental y como cada planta es un caso particular.

- a. Extracción: se decidió evaluar dos métodos de extracción:
- a.1. Método de maceración dinámica: conlleva una agitación constante, temperatura y tiempo controlado.
- a.2. Método de percolación y repercolación: previa humectación de la droga vegetal colocada en un recipiente adecuado (percolador) se agrega el solvente y se deja escurrir gota a gota.

El objetivo de probar estos dos métodos es determinar el mejor proceso, según concentración de principios activos y relación costo/beneficio.

Para este caso, se trabajará con 5 muestras de matico, las que serán proporcionadas por la Universidad de Talca.

- b. Separación del líquido extractivo: por filtración gruesa.
- c. Concentración de los extractos obtenidos hasta llegar a las concentraciones de (1:2) y (1:5) mediante temperatura controlada. El objetivo de estas concentraciones es entregar extractos para el estudio siguiente en la Universidad de Chile, el que determinará que concentración es la adecuada. Se eligieron estas dos concentraciones porque son las más requeridas de la industria.
- d. Filtración fina: extracto límpido
- e. Evaluación del extracto obtenido:
- e.1. Características físicas-organolépticas: color, olor, aspecto, sabor, pH, grado alcohólico, sólidos totales, índice de refracción.
- e.2. Características químicas cualitativas:
- Reacciones químicas para flavonoides, terpenos, taninos.
 - TLC frente a patrón estandar, fabricado con las muestras debidamente identificadas, utilizando metanol como solvente de extracción, previo tratamiento con diclorometano, utilizando un equipo de extracción de laboratorio (SOXHLET).
 - TLC se hará correr frente a vitexina, kampferol y rutina como estándar
- e.3. Cuantificación química: Según método Profesor Pastene de la Universidad de Concepción
- e.4. Determinación de la carga microbiana: recuento total, hongos y levadura, según farmacopea europea.

B. Cuantificación de polifenoles totales. La cuantificación de los polifenoles presentes en los extractos de *Buddleja globosa* se realizará de acuerdo al método de Price y cols. (1989). Para cuantificar los polifenoles presentes en los extractos se utilizará como referencia, catequina (+) -





cianidol - 3 - (2R, 3S) - 2-(4,4-dihidroxifenil) - 3,4-dihidro - 1(2H) - benzopiran - 3,5,7-triol - (+) - trans-3,3',4',5,7 - pentahidroxi flavona)].

C. Capacidad de proteger biomoléculas de la acción oxidativa inducida por ROS. Para medir la capacidad antioxidante de los preparados se utilizará una preparación enriquecida en retículo endoplásmico hepático de rata, organelo subcelular constituido por fosfolípidos y proteínas. Entre las proteínas se encuentran las principales enzimas de biotransformación de xenobióticos que metabolizan los metabolitos naturales; estas proteínas contienen en su estructura aminoacídica, cisteína, aminoácido fundamental en su actividad biológica. La metodología va dirigida a evaluar la capacidad de los preparados de proteger los lípidos y las proteínas de este organelo subcelular de la oxidación inducida por Fe^{3+} /ascorbato, sistema generador de radicales libres del oxígeno.

a. Animales de experimentación. Se utilizarán ratas machos de 3 meses de edad de la cepa Sprague Dawley. Los animales serán mantenidos con una dieta normal (pellet Kimber), agua *ad libitum*, ciclos de luz y oscuridad, y a una temperatura ambiente de 21°C. Estos animales se obtendrán del Vivero de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Durante la experimentación los animales serán controlados bajo las normas del Comité de bioética sobre la investigación en animales de la Universidad de Chile conforme a su "PROTOCOLO DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO 2004".

b. Preparación de microsomas hepáticos de rata. Los microsomas corresponden a una preparación experimental enriquecida en retículo endoplásmico y será utilizada como fuente de biomoléculas para medir actividad antioxidante de los extractos de *Buddleja globosa*. Este organelo subcelular está constituido fundamentalmente de fosfolípidos y proteínas. Entre estas proteínas se encuentra: a) los sistemas enzimáticos que representan las vías mayoritarias de biotransformación de xenobióticos, entre los que se cuentan los principios activos de las plantas medicinales (Sistema oxidativo del citocromo P_{450} , UDP-glucuroniltransferasa, GSH-transferasa); b) Las enzimas encargadas de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga saturados y no saturados (>14 átomos de carbono); entre estos ácidos se encuentra el araquidónico que es el precursor de las prostaglandinas.

Los microsomas serán preparados por el método de fraccionamiento subcelular descrito en Letelier y cols. (1985). La proteína de la fracción microsómica se determinará por el método espectrofotométrico de Lowry y cols. (1951), utilizando albúmina de bovino, fracción IV como estándar.

c. Lipoperoxidación microsómica. La lipoperoxidación se estimará midiendo las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico por el método descrito en Letelier y cols. (2004). El malondialdehído generado como producto de descomposición de los lipoperóxidos formados, reacciona con el ácido tiobarbitúrico dando lugar a un conjugado, el cual posee una absorbancia máxima a 532 nm y su coeficiente de extinción es $156 \text{ mM}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$. Se realizarán curvas



concentración-respuesta para determinar los IC₅₀, concentración que inhibe el 50% la lipoperoxidación microsómica inducida por el sistema Fe³⁺/ascorbato.

d. Determinación de tioles totales. La medición de los tioles totales se realizará de acuerdo a la técnica descrita por Letelier y cols. (2005). Esta técnica cuantifica espectrofotométricamente el TNB liberado en la reacción entre el DTNB y los grupos sulfhidrilos presentes en la muestra. Este compuesto absorbe a 412 nm y su coeficiente de extinción es 13.600 M⁻¹ x cm⁻¹. El contenido de tioles será expresado en nmoles de tioles/ mg de proteína microsómica.

e. Análisis Estadístico. Cada uno de los experimentos se realizará a lo menos en cuádruplicado. Los resultados se expresarán como el promedio de los valores obtenidos en cada experimento ± las desviaciones estándar de las observaciones de las muestras en relación con sus promedios. Para realizar el análisis de las muestras y el de las diferencias entre los grupos controles y las muestras se exigirá en cada caso un 95% de certeza (p<0,05).

IV. Metodología para cumplir el objetivo específico N°4: “Entregar los argumentos científicos que justifiquen el uso terapéutico asignado a *Buddleja globosa* por la medicina popular. Para ello se evaluará el proceso de cicatrización de heridas de la piel de ratones, mediante la determinación de mediadores bioquímicos específicos involucrados en este proceso”.

- 1. Animales de experimentación.** Se utilizarán ratas Wistar machos adultos (mínimo 2 meses de edad). Durante la experimentación serán controlados bajo las normas del Comité de Bioética sobre la investigación en animales de la Universidad de Chile conforme a su “PROTOCOLO DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO 2004”.
- 2. Diseño experimental y Tratamiento de los animales.** Se utilizarán 81 animales, los cuales serán alimentados con agua y alimento *ad libitum* y distribuidos en tres grupos experimentales de 27 animales cada uno. El tratamiento de los grupos de animales será el siguiente:

Grupo N° 1: Los animales (27) recibirán 15 µl del extracto hidro-alcohólico de *Buddleja globosa* vía oral cada 8 horas durante 7 días, previo a la realización de las incisiones que se realizarán el día 8. Para realizar la incisión, los ratones serán sometidos a una lesión cortante de dirección longitudinal a nivel de la región dorso-lumbar en el sentido del eje principal del cuerpo (Reddy y cols., 2002). Los cortes de 0,5 cm de longitud serán realizados con una hoja de bisturí N° 4, bajo estado de anestesia con Ketamina en dosis de 100-200mg /Kg vía intraperitoneal (Iyaniwura y Okonkwo, 2004). Para esto, se levantará la zona de la piel a tratar con una pinza dientes de ratón y se realizarán los cortes con el bisturí, atravesando todo el espesor de la piel.

A partir del día 8 (día de la incisión), los animales continuarán con la dosis oral y se les administrará además, tópicamente 15 µl del extracto de matico sobre la herida cada 8 horas. Con el objeto de evaluar las distintas fases del proceso de cicatrización, este grupo se reorganizará en



9 subgrupos de 3 animales cada uno, los cuales se sacrificarán a las 3, 6 y 24 horas, 2, 3, 5, 7, 8 y 9 días después de realizado el corte de la piel.

Grupo N° 2: A este grupo de animales (27) se les hará la incisión en la piel (día 1 de tratamiento) y se les administrará el extracto de forma tópica cada 8 horas sobre la herida. De la misma forma que el grupo N°1, este grupo se reorganizará en 9 subgrupos de 5 animales cada uno y se sacrificarán a las 3, 6 y 24 horas, 2, 3, 5, 7, 8 y 9 días después de realizado el corte de la piel.

Grupo N° 3: Corresponde al grupo control (27 animales), al cual sólo se le realizará la incisión y no se les administrará el extracto de *Buddleja globosa*. Los animales también se reorganizarán en 9 subgrupos de 5 animales cada uno y se sacrificarán a las 3, 6 y 24 horas, 2, 3, 5, 7, 8 y 9 días después de realizado el corte de la piel.

Sacrificio de los animales. Para ello, se efectuará la eutanasia de los animales mediante dislocación cervical previa anestesia con éter etílico. Posteriormente se extraerán de cada animal, colgajos de piel de 1 cm de diámetro que incluyan en su interior la herida experimental. Los colgajos serán fijados en formol neutro (pH 7,2) por un mínimo de 48 horas, para luego pasar a alcohol de 70 °C y ser incluidos en parafina de punto de fusión entre 56° y 58°C. A continuación los moldes de parafina serán cortados en secciones de 5 micrómetros de espesor, montados en porta objetos y tratados de acuerdo a los distintos métodos que permitirán analizar la presencia de los distintos marcadores bioquímicos involucrados en el proceso de cicatrización.

3. **Infiltración celular en la herida.** Se determinará mediante microscopía óptica utilizando diferentes tinciones:

a. **Hematoxilina/eosina:** esta tinción permite diferenciar núcleo celular, fibras elásticas, fibrina, estriaciones musculares, entre otras (McManus y Mowry, 1968). Con esta técnica los núcleos se tiñen azules, mientras que el citoplasma y otros elementos celulares se apreciarán de color rosado a rojo (López y cols., 1982).

b. **Picrosirius:** permite diferenciar colágeno tipo I, II y III. En esta técnica el colágeno tipo I se apreciará amarillo brillante, naranja o rojo; el colágeno tipo II se observará azul o amarillo claro, y el colágeno tipo III de color verde (López y cols., 1982).

c. **Van Gieson:** permite determinar la presencia de fibras colágenas, núcleos, fibras musculares y citoplasma (Petran y cols., 1999; Imai y Omoto, 1999). Con esta técnica las fibras colágenas aparecerán rojas; los núcleos azules a negros; las fibras musculares amarillas y el citoplasma amarillo (López y cols., 1982).

4. **Reacciones Inmuno-histoquímicas.** Los marcadores a estudiar son:

a. **Lámina basal.** Para ello se utilizarán anticuerpos primarios específicos contra colágeno tipo IV. El colágeno IV es el mayor constituyente de la membrana basal, la cual sirve de guía para la





progresión correcta de la epitelización. La determinación de colágeno IV se realizará por la técnica descrita por Noorlander y cols. (2002).

b. Metaloproteinasas. Son enzimas proteolíticas capaces de degradar los componentes del tejido conectivo. Tienen además un importante rol en la regulación de la angiogénesis. Para detectar estas enzimas se utilizarán anticuerpos primarios específicos contra metaloproteinasa IX (MMP 9). Los reactivos (Kit) traen como control positivo, placenta (Nikkari y cols., 1996).

c. Células cebadas. Las células cebadas contienen mediadores químicos como histaminas, quinasas, carboxypeptidasas y triptasas. Para su determinación se usarán anticuerpos primarios específicos contra quinasas y triptasas. Esto nos permite identificar y diferenciar células mediadoras de la inflamación. Como control positivo se usará tejido de tonsila (Walls y cols., 1990).

d. GSH-transferasa. Son un grupo de enzimas inducibles que regulan procesos mediados por radicales libres. Para su detección se utilizarán anticuerpos primarios específicos. Como control positivo se emplearán células de riñón o túbulo proximal (Murray y cols., 1995).

e. COX-2. La síntesis de esta enzima se induce durante la fase inflamatoria del proceso de cicatrización. Ella está envuelta en la respuesta celular frente a factores de crecimiento, promotores tumorales y citoquinas; se localiza tanto en la membrana como en el citoplasma celular. La presencia de esta enzima se determinará por la técnica inmunohistoquímica descrita por Ranger y cols. (2004). Como control positivo se usará células HT29 o células de carcinoma pulmonar o de colon (Pritchard y cols., 1994).

f. Ki-67: esta es una proteína nuclear que se expresa durante la proliferación celular, preferentemente en las fases G1, S y G2 del ciclo celular de tejidos en proliferación (epitelios y fibroblastos) (Osofsky y cols., 2004; Chiarle y cols., 2002). Se determinará a través de anticuerpos primarios específicos contra esta proteína. Como control positivo será usado bazo, tonsila o células SKER-3 (Keszthelyi y cols., 2005).

g. Apoptosis: participa en la regulación de la población celular, que aumenta en el tejido dañado y disminuye durante la proliferación reparativa. Se determinará a través de anticuerpos específicos contra la proteína citosólica Apaf-1, responsable de la activación de las caspasas. Se empleará como control positivo testis (Thornberry y Lazebnik, 1999).

h. Análisis de imágenes. Las imágenes obtenidas de los métodos de infiltración celular y de las reacciones de inmuno-histoquímica mencionadas en 3 y 4, respectivamente, se analizarán a través de imágenes digitalizadas. Para ello se utilizará una cámara fotográfica incorporada al microscopio, usando objetivos de 10x, 20x, y 40x, con ocular de cámara de 4.9x. Las técnicas de inmuno-histoquímica cuantificables en número de células marcadas por áreas e intensidad de marcaje, se analizarán según el programa estadístico ORIGIN 6,0, considerando parámetros de promedios, desviación estándar, porcentajes y tasas. Las pruebas de significancia estadística se realizarán según la prueba de "t" Student y ANDEV múltiple, considerando un $p \leq 0,05$.

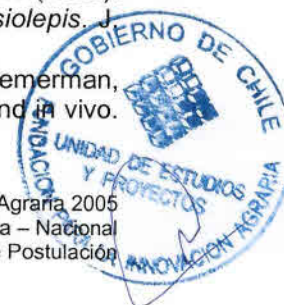


V. Metodología para cumplir el objetivo específico N°5: “Definir los marcadores de la droga vegetal y del preparado. Para ello los resultados del grupo de trabajo se evaluarán en reuniones conjuntas, lo cual conducirá a la elaboración del Informe Final del proyecto presentado”.

Análisis de Resultados y Elaboración del Informe final. Los resultados de los distintos ensayos realizados por el grupo de trabajo serán analizados en reuniones conjuntas. Las conclusiones serán expuestas en una presentación power point para su discusión y luego se elaborará el Informe Final que será entregado a FIA en la fecha que se estipula en el proyecto a ser aceptado (30 de Octubre del 2006).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chiarle, R., Fan, Y., Piva, R., Boggino, H., Skolnik, J., Novero, D., Palestro, G., De Wolf-Peeters, C., Chilosì, M., Pagano, M., Inghirami, G. (2002). S-phase kinase-associated protein 2 expression in non-Hodgkin's lymphoma inversely correlates with p27 expression and defines cells in S phase. *Am. J. Pathol.* 160(4):1457-1466.
2. Imai, T., Omoto, M. (1999). A preliminary report on the tumorigenic effect of long-term exposure to n-hexane in the rat testis. *J. Occup. Health.* 41: 261-262.
3. Iyaniwura, T.T., Okonkwo, C.A. (2004). The acute intraperitoneal toxicity of cypermethrin. *Vet. Hum. Toxicol.* 46(2): 91-92.
4. Keszthelyi, R., Halas, Z., Xia, H., Szekeres, G. (2005). Immunomorphological assessment of the new Ki-67 specific rabbit monoclonal SP6 antibody on fixed-embedded tissue sections. Submitted for publication in *Pathol. Oncol. Res.*
5. Letelier, M.E., Del Villar, E., Sánchez, E. (1985). Drug tolerance and detoxicating enzymes in *Octodon degus* and Wistar rats. A comparative study. *Comp. Biochem. Physiol.* 80(1): 195-198.
6. Letelier, M.E., Izquierdo, P., Godoy, L., Lepe, A.M., Faúndez, M. (2004). Liver microsomal biotransformation of nitro-aryl drugs: A mechanism for potential oxidative stress induction. *J. Appl. Toxicol.* 24: 519-525.
7. Letelier, M.E., Lepe, A.M., Faúndez, M., Salazar, J., Marín, R., Aracena P., Speisky, H. (2005). Possible mechanisms underlying copper-induced damage in biological membranes leading to cellular toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 151: 71-82.
8. López, M. L., Leyton, C., Graf, M. E. (1982). Técnicas de Histología y Citología. Segunda Edición. Departamento de Biología Celular y Genética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
9. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-273.
10. McManus, J.F.A., Mowry, R.W. (1968). Staining Methods. Histologic and Histochemical. Special Methods for the Constituents of Cell and Tissues. Hoerber International Reprints. pp: 124-128.
11. Murray, G.I., Taylor, V.E., McKay, J.A., Weaver, R.J., Ewen, S.W., Melvin, W.T., Burke, M.D. (1995). The immunohistochemical localization of drug-metabolizing enzymes in prostate cancer. *J. Pathol.* 177(2): 147-152.
12. Nikkari, S.T., Hoyhtya, M., Isola, J., Nikkari, T. (1996). Macrophages contain 92-kd gelatinase (MMP-9) at the site of degenerated internal elastic lamina in temporal arteritis. *Am. J. Pathol.* 149(5): 1427-1433.
13. Noorlander, M.L., Melis, P., Jonker, A., Van Noorden, C. (2002). A quantitative method to determine the orientation of collagen fibers in the dermis. *J. Histochem. Cytochem.* 50: 1469-1474.
14. Osofsky, A., De Cock, H.E., Tell, L.A., Norris, A.J., White, S.D. (2004). Cutaneous vascular malformation in a guinea pig (*Cavia porcellus*). *Vet. Dermatol.* 15(1): 47-52.
15. Petran, M., Cocarla, A., Olincini, D.C. (1999). Silicon carbide induced pneumoconiosis: a microscopic and biochemical experimental study. *J. Occup. Health.* 41: 253-258.
16. Price, P.W., Waring, G.L., Julkunen-Tiitto, R., Tahvanainen, J., Mooney, H.A., Craig, T.P. (1989). Carbon-nutrient balance hypothesis in within species phytochemical variation of *Salix lasiolepis*. *J. Chem. Ecol.* 15: 1117-1131.
17. Pritchard, K.A. Jr, O'Banion, M.K., Miano, J.M., Vlasic, N., Bhatia, U.G., Young, D.A., Stemerman, M.B. (1994). Induction of cyclooxygenase-2 in rat vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem.* 269(11): 8504-8509.





18. Ranger, G.S, Thomas, V., Jewell, A., Mokbel, K. (2004). Elevated cyclooxygenase-2 expression correlates with distant metastases in breast cancer. *Anticancer Res.* 24(4): 2349-2351.
19. Reddy, J.S., Rao, P.R., Reddy, M.S. (2002). Wound healing effects of *Heliotropium indicum*, *Plumbago zeylanicum* and *Acalypha indica* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 79: 249-251.
20. Thornberry, N.A., Lazebnik, Y. (1999). Caspases: Enemies Within. *Science* 281:1312-1316.
21. Walls, A.F., Jones, D.B., Williams, J.H., Church, M.K., Holgate, S.T. (1990). Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. *J. Pathol.* 162(2): 119-126.



SECCIÓN 10 : ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

(Adjuntar Carta Gantt mensual para la totalidad del estudio)

AÑO 2005 – 2006

Objetivo Específico N°	Actividad N°	Descripción	Fecha Inicio	Fecha Término
N°1 Caracterización de material proveniente de distintas condiciones. + Seleccionar el material genético y determinar las técnicas de manejo.	1.1	Prácticas de manejo de cultivo y tratamientos de postcosecha	Noviembre del 05	Mayo del 06
	1.2	Búsqueda de un clon sin vello	Noviembre del 05	Mayo del 06
	1.3	Toma y entrega de muestras para análisis	Noviembre del 05	Mayo del 06
N°2 Método para identificar a <i>Buddleja globosa</i> en una droga vegetal y en un preparado mediante marcadores químicos	2.1	Investigación bibliográfica	Noviembre del 05	Diciembre del 05
	2.2	Determinación del contenido de agua	Diciembre del 05	Enero del 06
	2.3	Preparación del extracto de la droga cruda	Enero del 06	Marzo del 06
	2.4	Caracterización y cuantificación individual de los flavonoides, fenilpropanos, iridoides y terpenos	Marzo del 06	Junio del 06
	2.5	Identificación de los marcadores químicos	Mayo del 06	Agosto del 06
	2.6	Identificación y cuantificación mediante CCF	Septiembre del 06	Octubre del 06





Nº3 Caracterización de extractos hidro-alcohólicos de hojas de <i>Buddleja globosa</i> provenientes de las distintas condiciones de cultivo y secado	3.1	Obtención de extractos Cuantificación de polifenoles	Enero del 06	Marzo del 06
	3.2	Capacidad antilipoperoxidante	Enero del 06	Abril del 06
	3.3	Capacidad de proteger tioles proteicos	Abril del 06	Mayo del 06
Nº4 Cicatrización de heridas de la piel de ratones,	4.1	Tratamiento de los animales y obtención de muestras de la herida de la piel de los ratones	Abril del 06	Mayo del 06
	4.2	Tinciones histológicas de las muestras y observación y análisis de imágenes de las mismas	Mayo del 06	Junio del 06
	4.3	Tinciones inmuno-histoquímicas de las muestras y observación y análisis de imágenes de las mismas	Julio del 06	Agosto del 06
Nº5 Definición de los marcadores de la droga vegetal y del preparado.	5.1	Discusión global de resultados	Agosto del 06	Septiembre del 06
	5.2	Preparación del Informe Final para su entrega a FIA	Septiembre del 06	Octubre del 2006





CARTA GANT

		Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
1.1	Manejo de cultivo y tratamientos de postcosecha												
1.2	Clon sin vello												
1.3	Muestras para análisis												
2.1	Revisión bibliográfica marcadores químicos												
2.2	Determinación contenido agua												
2.3	Extractos droga cruda												
2.4	Caracterización y cuantificación compuestos												
2.5	Identificación marcadores químicos												
2.6	Identificación mediante CCF												
3.1	Obtención extractos Cuantificación polifenoles												
3.2	Capacidad antilipoperoxidante												
3.3	Capacidad de proteger tioles protéicos												
4.1	Tratamiento animales y obtención de muestras												
4.2	Tinciones histológicas												
4.3	Tinciones immuno-histoquímicas												
5.1	Discusión global resultados												
5.2	Preparación informe final												



SECCIÓN 11: RESULTADOS ESPERADOS E INDICADORES

11.1. Resultados Esperados por Objetivo

Obj. Esp. N°	Activ. N°	Producto esperado	Indicador
N°1	1.1 1.3 1.4	Material vegetal proveniente de distintas procedencias y tratamientos agronómicos y de secado disponible	Número de muestras
	1.2	Disponer de un clon con menor vellosidad	Clon disponible
	1.5	Material genético y tratamientos de manejo agronómico y de postcosecha definidos	Informe con definiciones
N°2	2.4 2.5 2.6	Marcadores químicos para la identificación probados	Informe con descripción de pruebas y ensayos
N°3	3.1 3.2 3.3	Relación entre concentración de Polifenoles e IC50 obtenidos de la capacidad antilipoperoxidante y protectora de tioles proteicos microsomales	Informes comparativos de las muestras estudiadas
N°4	4.1 4.2 4.3	Definición de los marcadores histológicos y moleculares del proceso de cicatrización afectados por <i>Buddleja globosa</i>	Informe de los marcadores estudiados
N°5	5.1 5.2	Informe global del proyecto discutido	Informe final a entregar a FIA



12. COSTOS TOTALES DEL ESTUDIO: CUADRO RESUMEN

(resultado de la sumatoria de los cuadros 13.1 y 13.3)

13. FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

13.1. Aportes de contraparte: Cuadro Resumen. Agente Ejecutor. Fac. de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.



Concurso de Proyectos y Estudios de Innovación Agraria 2005
Línea Financiamiento a Estudios para la Innovación Agraria – Nacional
Formulario de Postulación



COSTO TOTAL													
ITEM	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	May-06	Jun-06	Jul-06	Ago-06	Sep-06	Oct-06	TOTAL
1. RECURSOS HUMANOS													
1.1 Profesionales													
Maria Eugenia Letelier	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	3.585.024
Hermine Vogel	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	1.650.000
Iván Razmilic	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	4.303.872
Ximena Polanco	0	0	120.000	120.000	120.000	0	0	0	0	0	0	0	360.000
Sdenka Barbery	0	0	50.000	50.000	50.000	0	0	0	0	0	0	0	150.000
Victor González	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	0	0	1.400.000
Karina Palma	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	0	0	1.000.000
1/2 Jornada Agrónomo	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	2.400.000
1.2 Técnicos													
Viverista	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
Ayudante de Laboratorio	30.000	30.000	45.333	45.333	45.334	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	406.000
1.3 Mano de Obra	26.000	26.000	33.000	33.000	33.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	333.000
1.4 Administrativos	0	0	4.166	4.166	4.168	0	0	0	0	0	0	0	12.500
2. EQUIPAMIENTO													
2.1 Uso Equipos Laboratorio	10.000	10.000	609.600	434.600	434.600	346.600	636.600	461.600	461.600	449.600	449.600	10.000	4.314.400
3. INFRAESTRUCTURA													
3.1 Uso Infraestructura	25.000	25.000	160.000	155.000	155.000	25.000	30.000	25.000	25.000	25.000	25.000	25.000	700.000
4. MOVILIZACIÓN, VIATICOS Y COMBUSTIBLES													
4.1 Viáticos	0	0	0	0	0	25.000	0	0	0	0	25.000	0	50.000
4.2 Pasajes	0	0	0	20.000	0	35.000	0	0	0	0	35.000	0	90.000
4.3 Combustibles	0	0	0	0	12.197	0	0	0	0	0	0	0	12.197
4.4 Otros	0	0	0	0	0	50.000	0	0	0	0	0	0	50.000
5. MATERIALES E INSUMOS													
5.1 Insumos de Laboratorio	8.171.454	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.171.454
5.2 Insumos de Campo	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
5.3 Otros (animales de Laboratorio)	0	800.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	800.000
6. SERVICIOS DE TERCEROS													
6.1 Análisis de Laboratorio													
RMN de H y C	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
Metales Pesados	0	0	256.787	0	0	0	0	0	0	0	0	0	256.787
HPLC cuantitativo	0	0	0	882.682	0	0	0	0	0	0	0	0	882.682
Microbiológicos	0	0	0	0	246.330	0	0	0	0	0	0	0	246.330
Índice Refracción	0	0	0	0	53.550	0	0	0	0	0	0	0	53.550
6.2 Otros Servicios	0	120.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	120.000
7. DIFUSIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50.000	50.000	100.000
8. GASTOS GENERALES													
8.1 Consumos Básicos	68.333	68.333	89.163	89.163	89.163	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	882.486
8.2 Fotocopias	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	465.000
8.3 Materiales de Oficina	0	390.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	390.000
8.4 Mantención de Equipos	0	0	0	0	500.000	0	0	570.000	0	0	50.876	0	1.120.876
9. IMPREVISTOS	0	0	0	0	250.000	0	0	0	0	250.000	0	0	500.000
TOTAL	9.604.445	3.342.991	2.641.707	3.107.602	3.267.000	1.879.591	2.064.591	2.454.591	1.884.591	2.122.591	1.793.467	1.242.991	35.406.158



APORTE UNIVERSIDAD DE CHILE													
ITEM	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	May-06	Jun-06	Jul-06	Ago-06	Sep-06	Oct-06	TOTAL
1. RECURSOS HUMANOS													
1.1 Profesionales													
Maria Eugenia Letelier	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	298.752	3.585.024
Hermine Vogel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iván Razmilic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ximena Polanco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sdenka Barbery	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Víctor González	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Karina Palma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/2 Jornada Agrónomo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2 Técnicos													
Viverista	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ayudante de Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.3 Mano de Obra	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.4 Administrativos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. EQUIPAMIENTO													
2.1 Uso Equipos Laboratorio	10.000	10.000	509.600	334.600	334.600	346.600	636.600	461.600	461.600	449.600	449.600	10.000	4.014.400
3. INFRAESTRUCTURA													
3.1 Uso Infraestructura	25.000	25.000	30.000	25.000	25.000	25.000	30.000	25.000	25.000	25.000	25.000	25.000	310.000
4. MOVILIZACIÓN, VIATICOS Y COMBUSTIBLES													
4.1 Viáticos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.2 Pasajes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.3 Combustibles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.4 Otros													
5. MATERIALES E INSUMOS													
5.1 Insumos de Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.2 Insumos de Campo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.3 Otros (animales de Laboratorio)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. SERVICIOS DE TERCEROS													
6.1 Análisis de Laboratorio													
RMN de H y C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metales Pesados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HPLC cuantitativo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Microbiológicos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Índice Refracción	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.2 Otros Servicios	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. DIFUSIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50.000	50.000	100.000
8. GASTOS GENERALES													
8.1 Consumos Básicos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2 Fotocopias	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.3 Materiales de Oficina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.4 Mantención de Equipos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50.876	0	50.876
9. IMPREVISTOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	333.752	333.752	838.352	658.352	658.352	670.352	965.352	785.352	785.352	773.352	874.228	383.752	8.060.300



13. FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

13.1. Aportes de contraparte: Cuadro Resumen. Universidad de Talca.



APORTE UNIVERSIDAD DE TALCA													
ITEM	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	May-06	Jun-06	Jul-06	Ago-06	Sep-06	Oct-06	TOTAL
1. RECURSOS HUMANOS													
1.1 Profesionales													
Maria Eugenia Letelier	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hermine Vogel	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	137.500	1.650.000
Iván Razmilic	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	358.656	4.303.872
Ximena Polanco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sdenka Barbary	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Victor González	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Karina Palma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/2 Jornada Agrónomo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2 Técnicos													
Viverista	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ayudante de Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.3 Mano de Obra	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.4 Administrativos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. EQUIPAMIENTO													
2.1 Uso Equipos Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. INFRAESTRUCTURA													
3.1 Uso Infraestructura	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. MOVILIZACIÓN, VIATICOS Y COMBUSTIBLES													
4.1 Viáticos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.2 Pasajes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.3 Combustibles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.4 Otros													
5. MATERIALES E INSUMOS													
5.1 Insumos de Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.2 Insumos de Campo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.3 Otros (animales de Laboratorio)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. SERVICIOS DE TERCEROS													
6.1 Análisis de Laboratorio													
RMN de H y C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metales Pesados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HPLC cuantitativo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Microbiológicos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Índice Refracción	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.2 Otros Servicios	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. DIFUSIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. GASTOS GENERALES													
8.1 Consumos Básicos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.2 Fotocopias	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.3 Materiales de Oficina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.4 Mantenimiento de Equipos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. IMPREVISTOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	496.156	5.953.872



13. FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

13.1. Aportes de contraparte: Cuadro Resumen. Laboratorios Ximena Polanco



APORTE LABORATORIOS XIMENA POLANCO													
ITEM	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	May-06	Jun-06	Jul-06	Ago-06	Sep-06	Oct-06	TOTAL
1. RECURSOS HUMANOS													
1.1 Profesionales													
<i>María Eugenia Letelier</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Hermine Vogel</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Iván Razmilic</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Ximena Polanco</i>	0	0	120.000	120.000	120.000	0	0	0	0	0	0	0	360.000
<i>Sdenka Barbery</i>	0	0	50.000	50.000	50.000	0	0	0	0	0	0	0	150.000
<i>Victor González</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Karina Palma</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>1/2 Jornada Agrónomo</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2 Técnicos													
<i>Viverista</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Ayudante de Laboratorio</i>	0	0	15.333	15.333	15.334	0	0	0	0	0	0	0	46.000
1.3 Mano de Obra	0	0	7.000	7.000	7.000	0	0	0	0	0	0	0	21.000
1.4 Administrativos	0	0	4.166	4.166	4.168	0	0	0	0	0	0	0	12.500
2. EQUIPAMIENTO													
2.1 Uso Equipos Laboratorio	0	0	100.000	100.000	100.000	0	0	0	0	0	0	0	300.000
3. INFRAESTRUCTURA													
3.1 Uso Infraestructura	0	0	130.000	130.000	130.000	0	0	0	0	0	0	0	390.000
4. MOVILIZACIÓN, VIATICOS Y COMBUSTIBLES													
4.1 Viáticos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.2 Pasajes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.3 Combustibles	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.4 Otros	0	0	0	0	0	50.000	0	0	0	0	0	0	50.000
5. MATERIALES E INSUMOS													
5.1 Insumos de Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.2 Insumos de Campo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.3 Otros (animales de Laboratorio)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. SERVICIOS DE TERCEROS													
6.1 Análisis de Laboratorio													
<i>RMN de H y C</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Metales Pesados</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>HPLC cuantitativo</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Microbiológicos</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Indice Refracción</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6.2 Otros Servicios	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7. DIFUSIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. GASTOS GENERALES													
8.1 Consumos Básicos	0	0	20.830	20.830	20.830	0	0	0	0	0	0	0	62.490
8.2 Fotocopias	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.3 Materiales de Oficina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8.4 Mantención de Equipos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9. IMPREVISTOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	0	0	447.329	447.329	447.332	50.000	0	0	0	0	0	0	1.391.990





13.2. Aportes de contraparte: criterios y métodos de valoración

Detallar los criterios utilizados y la justificación para el presupuesto por ítem, indicando los valores unitarios utilizados y el número de unidades por concepto.

(Para cada uno de los ítems de gasto se deberán especificar los criterios y metodología de valoración utilizada)

A. Unidad Ejecutante: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

1. Recursos Humanos

1.1. Profesionales.

María Eugenia Letelier M. (30%):

\$996.084 (líquido legal) x mes x 12 meses x 0,3 = \$3.585.024

2. Equipamiento

2.1. Valorización de uso de equipos

2.1.3. Uso de Equipos de Laboratorio:

- Espectrofotómetro Unicam UV/VIS Modelo UV2 y UV3 acoplados a un computador:
100 hrs mensuales x 9 meses = 900 hrs x \$1.000 x hr = \$ 900.000
- Baños termostático Julabo SW – 21C:
120 hs mensuales x 9 meses = 1080 hrs x \$500 x hr = \$ 540.000
- Centrifuga Eppendorf refrigerada:
20 horas mensuales x 9 meses = 180 hrs x \$700 x hr = \$ 126.000
- Ultracentrifuga Beckman modelo XL-90:
15 horas mensuales x 2 meses = 30 hrs x \$10.000 x hr = \$300.000
- Centrifuga refrigerada Heraeus Sepatech modelo Suprafuge 22:
5 horas mensuales x 2 meses = 10 hrs x \$ 5.000 x hr = \$50.000
- Estufa de secado WTB Binder Type 18.240.300.00 212, N° 940156, T° 0° a 300° C: 160 horas mensuales x 9 meses x 1440 hrs x \$500 x hr = \$720.000
- pH metro WTW pH 531:
1 hora mensual x 8 meses = 9 hrs x \$2.000 x hr = \$18.000
- Agitadores magnéticos MR-3200:
8 horas mensuales x 9 meses = 72hrs x \$200 x hr = \$14.400
- Calentador magnético Heidolph Reax 2000:
20 horas mensual x 9 meses = 180 hrs x \$200 x hr = \$36.000





- **Balanza analítica Mettler Type S-6 Cap. 80gr, N° 47621:**
20 horas mensuales x 9 meses = 180 hrs x \$1.000 x hr = \$180.000
- **Balanza de precision OHAUS, Modelo GT – 2100:**
15 hrs mensuales x 9 meses 135 hrs x \$200 x hr = \$27.000
- **Freezer Cónsul: \$5.000 x mes x 12 meses = \$ 60.000**
- **Refrigerador Bosch: \$5.000 x mes x 12 meses = \$ 60.000**
- **Micrótopo Reichert N° 12.521**
- **80 horas mensuales x 4 meses = 320 hrs x \$500 x hr = \$160.000**
- **Computador con máquina digital para imágenes microscópicas**
20 horas mensuales x 5 meses = 100 hrs x \$1.500 x hr = \$150.000
- **Microscopio de Fluorescencia Zeiss para Citofluorometría y Citofotometría de Absorción:**
50 horas mensuales x 5 meses = 250 hrs x \$1000 hr = \$ 250.000
- **Equipo para fotografía, Ampliadota Leitz-0, Ampliadota Omega (incluye materiales)**
50 horas mensuales x 5 meses = 250 hrs x \$ 1.000 hr = \$250.000
- **Microscopio de Polarización y de Fluorescencia Zeiss:**
20 horas mensuales x 5 meses = 100 hrs x \$1.250 hr = \$125.000
- **Microcentrifuga _Damon IEC MB Centrifuge**
40 horas mensuales x 4 meses = 160 hrs x \$ 300 hr = \$ 48.000

3. Infraestructura

3.1. Uso de Infraestructura:

3.1. Sala de centrifugas: \$ 5.000 x mes x 2 meses = \$10.000

Oficina de 9 m² (30%): \$5.000 x mes x 12 meses = \$60.000.

Laboratorio de 26 m² (30%): \$20.000 x mes x 12 meses = \$240.000

7. Difusión

7.4. Seminarios \$100.000

8. Gastos Generales

8.5. Mantención de equipos

Data Show, Retroproyectora. \$50.876

Total A = \$8.060.300





B. Unidad Agente Asociado: Universidad de Talca.

1. Recursos Humanos

1.1. Profesionales

Hermine Vogel (10% x \$ 1.375.000,- bruto) x 12 meses = \$1.650.000

Iván Razmilic (20% en 12 meses) = \$ 4.303.872

Total B = \$ 5.953.872

C. Unidad Agente Asociado. Laboratorios Ximena Polanco.

1. Recursos Humanos

1.1. Profesionales:

Dra. Q.F. Ximena Polanco (Valor hora \$12.000, 30 horas) = \$360.000

Dra. Q.F. Sdenka Barbery (Valor hora \$5.000. 30 horas) = \$150.000

1.2. Técnicos: Valor hora \$230, 20 horas = \$46.000

1.3. Mano de Obra: Valor hora \$1.050, 20 horas= \$21.000

1.4. Administrativos: Valor hora \$1.250, 10 horas=\$12.500

2. Equipamiento

2.1.3. Uso de equipos de Laboratorio

\$100.000 mensuales, 3meses = \$300.000

3. Infraestructura

3.1. Uso de Infraestructura

\$130.000 mensuales, 3 meses= \$390.000

4. Movilización, Viáticos y Combustible

4.4. Otros: \$50.000

8. Gastos Generales

8.1. Consumos básicos (luz, agua, teléfono, gas):

\$20.830 por mes, 3 meses= \$62.490

Total C =\$1.391.990

Total Aportes de Contraparte: \$ 8.060.300 (A)

\$ 5.953.872 (B)

\$ 1.391.990 (C)

TOTAL: \$ 15.406.162



13.3. *Financiamiento Solicitado a FIA: Cuadro Resumen.*



APORTE FIA													
ITEM	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	May-06	Jun-06	Jul-06	Ago-06	Sep-06	Oct-06	TOTAL
1. RECURSOS HUMANOS													
1.1 Profesionales													
Maria Eugenia Letelier	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hermine Vogel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iván Razmilic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ximena Polanco	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sdenka Barbery	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Victor González	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	140.000	0	0	1.400.000
Karina Palma	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	0	0	1.000.000
1/2 Jornada Agrónomo	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	200.000	2.400.000
1.2 Técnicos													
Viverista	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
Ayudante de Laboratorio	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	30.000	360.000
1.3 Mano de Obra	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	26.000	312.000
1.4 Administrativos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. EQUIPAMIENTO													
2.1 Uso Equipos Laboratorio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. INFRAESTRUCTURA													
3.1 Uso Infraestructura	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. MOVILIZACIÓN, VIATICOS Y COMBUSTIBLES													
4.1 Viáticos	0	0	0	0	0	25.000	0	0	0	0	25.000	0	50.000
4.2 Pasajes	0	0	0	20.000	0	35.000	0	0	0	0	35.000	0	90.000
4.3 Combustibles	0	0	0	0	12.197	0	0	0	0	0	0	0	12.197
4.4 Otros	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. MATERIALES E INSUMOS													
5.1 Insumos de Laboratorio	8.171.454	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.171.454
5.2 Insumos de Campo	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
5.3 Otros (animales de Laboratorio)	0	800.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	800.000
6. SERVICIOS DE TERCEROS													
6.1 Análisis de Laboratorio													
RMN de H y C	0	200.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	200.000
Metales Pesados	0	0	256.787	0	0	0	0	0	0	0	0	0	256.787
HPLC cuantitativo	0	0	0	882.682	0	0	0	0	0	0	0	0	882.682
Microbiológicos	0	0	0	0	246.330	0	0	0	0	0	0	0	246.330
Indice Refracción	0	0	0	0	53.550	0	0	0	0	0	0	0	53.550
6.2 Otros Servicios	0	120.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	120.000
7. DIFUSIÓN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8. GASTOS GENERALES													
8.1 Consumos Básicos	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	68.333	819.996
8.2 Fotocopias	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	38.750	465.000
8.3 Materiales de Oficina	0	390.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	390.000
8.4 Mantención de Equipos	0	0	0	0	500.000	0	0	570.000	0	0	0	0	1.070.000
9. IMPREVISTOS	0	0	0	0	250.000	0	0	0	0	250.000	0	0	500.000
TOTAL	8.774.537	2.513.083	859.870	1.505.765	1.665.160	663.083	603.083	1.173.083	603.083	853.083	423.083	363.083	19.999.996





13.4. Financiamiento solicitado a FIA: criterios y métodos de valoración

Detallar los criterios utilizados y la justificación para el presupuesto por ítem, indicando los valores unitarios utilizados y el número de unidades por concepto.

(Para cada uno de los ítems de gasto se deberán especificar los criterios y metodología de valoración utilizada)

A. Unidad Ejecutante: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

1. Recursos Humanos

1.1. Profesionales

Victor Manuel González Lira. Bioquímico. Universidad Mayor. Desarrollo de Técnicas Bioquímicas. \$140.000 x mes x 10 meses = \$1.400.000

Karina Palma González. Médico Veterinario. Universidad Mayor. Desarrollo de modelos animales para estudios farmacológicos.
\$100.000 x mes x 10 meses = \$1.000.000

Viverista: \$200.000

5. Materiales e Insumos

5.1. Insumos de Laboratorio

Reactivos: \$4.998.755

5.2. Materiales Varios: \$1.995.726

5.3. Otros.

Animales de Laboratorio: \$800.000

8. Gastos Generales

8.1. Consumos básicos (luz; agua, teléfono, gas,...): \$399.996

8.2. Fotocopias: \$180.000

8.3. Materiales de oficina (papel, tinta, etc.): \$240.000

8.4. Mantención de equipos (mantención de espectrofotómetros y micropipetas automáticas): \$1.070.000

Total Unidad A: \$12.284.477





B. Unidad Agente Asociado: Universidad de Talca.

1. Recursos Humanos

1.1. Profesionales

Media Jornada Agrónomo para manejo de los ensayos de postcosecha y en terreno y trabajo en laboratorio en la búsqueda de marcadores químicos
(\$ 200.000 x 12 meses) = \$ 2.400.000

1.2. Técnicos

Ayudante en laboratorio (8 horas/semana) = \$ 360.000

1.3. Mano de Obra

30 JH especializado (mantención cultivo y cosecha) x \$10.400 = \$ 312.000

4. Movilización, Viáticos y Combustible

2.1. Viáticos nacionales o alojamiento y comida

Para 2 viajes a reuniones del equipo técnico en Santiago,
2 personas por el día = \$ 50.000

4.2. Pasajes

Para 2 viajes a reuniones del equipo técnico en Santiago, 2 personas
2 personas por el día = \$ 70.000

5. Materiales e Insumos

5.1. Insumos de Laboratorio

Materiales fungibles y reactivos para análisis químico: \$ 620.000

5.2. Insumos de campo

Agroquímicos, mulch, bolsas, mantención sistema de riego: \$ 200.000

6. Servicios de Terceros

6.1. Análisis de Laboratorio

Espec. RMN de H y C: \$ 200.000

6.2. Otros servicios

Flete material vegetal a Santiago: \$ 120.000

8. Gastos Generales

8.1. Consumos básicos (luz, agua, teléfono, gas)

5% Facultad de Ciencias Agrarias: \$ 240.000

5% Instituto de Química de Productos Naturales: \$ 180.000

8.2. Fotocópias

5% Facultad de Ciencias Agrarias: \$ 170.000

5% Instituto de Química de Productos Naturales: \$ 115.000

8.3. Material de oficina (fotocopias, papel, tinta, etc.): \$ 150.000

9. Imprevistos: \$ 500.000

Total Unidad B: \$ 5.687.000





C. Unidad Agente Asociado. Ximena Polanco Laboratorios.

4. Movilización, Viáticos y Combustible

- 4.2. Pasajes: \$20.000, desplazamientos análisis externos, tales como: determinación de polifenoles, microbiológicos, otros.
- 4.3. Combustible: \$12.197: traslado de muestras a laboratorios externos y envíos de producto terminado (extractos) a la Universidad de Chile.

5. Materiales e Insumos

5.1. Insumos de Laboratorio:

Producción:

Solventes: \$61.546

Filtros Cold NXA 1-10 μ m Dimerco: \$168.683

Control de Calidad:

Reactivos: \$129.784

Solventes: \$143.725

Determinación cuantitativa de flavonoides totales: \$53.235

6. Servicios de Terceros

6.1. Análisis de Laboratorio:

Análisis químicos cuantitativo por HPLC: \$ 882.682

Análisis microbiológicos: \$246.330

Índice de refracción: \$53.550

Análisis de metales pesados: \$256.787

Total Unidad C: \$2.028.519

Total solicitado a FIA: \$12.284.477 (A)
 \$ 5.687.000 (B)
 \$ 2.028.519 (C)

TOTAL: \$19.999.996





14. CAPACIDAD DE EJECUCIÓN DEL ESTUDIO

14.1. Antecedentes y experiencia del agente postulante y agentes asociados

(Adjuntar en Anexo 7 el Perfil Institucional y documentación que indique la naturaleza jurídica del agente postulante)

Agente Postulante: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile: La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas ha llevado a cabo exitosamente una gran cantidad de proyectos internacionales y nacionales; estos últimos, financiados tanto con fondos públicos (MESESUP, FONDEF, FONDECYT, FIA y otros) como con fondos de empresas privadas.

Se acompaña documento de posesión del cargo del Señor Decano, representante legal de la Facultad (Ver anexo 7).

Agentes Asociados:

1. Universidad de Talca: La Universidad de Talca ha ejecutado exitosamente numerosos proyectos tanto con fondos públicos (FONDEF, FONDECYT, FIA y otros), privados y extranjeros. Los antecedentes ya figuran en FIA a través de proyectos FIA de la Profesora Hermine Vogel

2. Laboratorios Ximena Polanco:

Esta empresa opera como persona natural con giro comercial, bajo el RUT: 5.170.511-4, representada legalmente por Laura Ximena Polanco G., RUT:5.170.511-4.

Laboratorios Ximena Polanco está autorizado por del Instituto de Salud Pública de Chile, según resolución N°1077 del año 1988. Desde su inicio, la empresa se ha dedicado a la fabricación y comercialización de productos farmacéuticos fitoterápicos y homeopáticos de calidad. En forma paralela, la empresa se ha dedicado al desarrollo y fabricación de extractos de especies nativas para áreas como la cosmética, farmacéutica y alimentaria.

Laboratorios Ximena Polanco ha participado en varios proyectos con la Universidad de Talca, Universidad de Chile y con la Universidad de Concepción.





14.2. Instalaciones físicas, administrativas y contables

1. Facilidades de infraestructura y equipamiento importantes para la ejecución del estudio.

Instalaciones Físicas.

Agente Postulante:

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

La Facultad ha puesto como contraparte la cantidad de **\$8.060.300**. Esta cantidad está desglosada en la sección 13.2. Aportes de contraparte (A) e incluye

- Sueldo de la Profesora María Eugenia Letelier Muñoz equivalente al 30% de su jornada completa.
- Uso de espacio físico de oficina y laboratorios
- Uso de equipos y mobiliario de laboratorio y oficina.

2. Capacidad de gestión administrativo-contable.

La Facultad a través de su Dirección Económica administrará los fondos que se otorguen, los cuales ingresarán por caja y serán depositados por la Facultad en alguna de sus cuentas bancarias.

Se acompaña la carta de compromiso legalizada y firmada por el agente postulante y los asociados: Universidad de Talca y Laboratorios Ximena Polanco. Esta carta de compromiso de las partes será revisada por el Departamento Jurídico de la Universidad de Chile, en el caso de que este proyecto sea aprobado. Esto tendrá por objeto que este documento esté ajustado a la legalidad de la Universidad como asimismo, a la de la FIA.





15. OBSERVACIÓN SOBRE POSIBLES EVALUADORES

(Identificar a el o los especialistas que estime inconveniente que evalúen la propuesta. Justificar)

Nombre	Institución	Cargo	Observaciones
Dr. Hernán Speisky C.	INTA	Prof. Titular Académico	Competencia en estrés oxidativo.





ANEXO 1 FICHAS DATOS PERSONALES Y DATOS DE ORGANIZACIONES



ANEXO 1.1 : FICHA DATOS PERSONALES

Ficha Representante(s) Legal(es)

(Esta ficha debe ser llenada tanto por el Representante Legal del Agente postulante o Ejecutor como por el Representante Legal del Agente Asociado)

Tipo de actor en el Estudio (A)	Representante Legal del Agente Postulante		
Nombres	Luis Joaquín		
Apellido Paterno	Núñez		
Apellido Materno	Vergara		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile		
RUT de la Organización	60.910.000-1		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Decano		
Dirección (laboral)	Olivos 1007		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago - Independencia		
Fono	56-2-6782812		
Fax	56-2-7371241		
Celular	-----		
Email	decano@ciq.uchile.cl		
Web	www.faciqyf.uchile.cl		
Género	Masculino	☒ X	Femenino
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		





Tipo de actor en el Estudio (A)	Representante legal del Agente Asociado		
Nombres	Juan Pablo		
Apellido Paterno	Prieto		
Apellido Materno	Cox		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Universidad de Talca		
RUT de la Organización	70.885.500-6		
Tipo de Organización	Pública	☒	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Rector (S)		
Dirección (laboral)	2 Norte 685		
País	Chile		
Región	VII Región del Maule		
Ciudad o Comuna	Talca		
Fono	56-71-200101		
Fax	56-71-200103		
Celular	*****		
Email	prieto@utalca.cl		
Web	www.utalca.cl		
Género	Masculino	☒	Femenino
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		



Tipo de actor en el Estudio (A)	Agente Asociado		
Nombres	Laura Ximena		
Apellido Paterno	Polanco		
Apellido Materno	González		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Laboratorios Ximena Polanco		
RUT de la Organización			
Tipo de Organización	Pública	Privada	X
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Director Técnico, Gerente General del Laboratorio Farmacéutico		
Dirección (laboral)	Dresden N°4640		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago		
Fono	56-2-5515336		
Fax	56-2-5515336		
Celular	-----		
Email	ximenapolanco@xpolanco.com		
Web	www.xpolanco.com		
Género	Masculino	Femenino	X
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		

(A), (B), (C): Ver notas al final de este anexo

(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de representantes legales participen)





Ficha Coordinadores y Equipo Técnico

(Esta ficha debe ser llenada tanto por el Coordinador Principal, Coordinador Alterno y cada uno de los integrantes del Equipo Técnico)

Coordinadores

Tipo de actor en el Estudio (A)	Coordinador Principal y miembro del equipo técnico		
Nombres	María Eugenia		
Apellido Paterno	Letelier		
Apellido Materno	Muñoz		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile		
RUT de la Organización	60.910.000-1		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Académico		
Profesión	Msc. Bioquímica		
Especialidad	Bioquímica Farmacológica		
Dirección (laboral)	Olivos 1007		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago - Independencia		
Fono	56-2-6782885		
Fax	56-2-7378920		
Celular	09-4199035		
Email	mel@ciq.uchile.cl		
Web	www.faciqyf.cl		
Género	Masculino	☐	Femenino
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		





Tipo de actor en el Estudio (A)	Coordinador Alterno y miembro del equipo técnico		
Nombres	Hermine Maria		
Apellido Paterno	Vogel		
Apellido Materno	-		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Universidad de Talca		
RUT de la Organización	70.885.500-6		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Profesora Asociada de ½ Jornada		
Profesión	Ingeniero Agrónomo		
Especialidad	Horticultura (plantas medicinales; fitomejoramiento)		
Dirección (laboral)	2 Norte 685		
País	Chile		
Región	VII Región del Maule		
Ciudad o Comuna	Talca		
Fono	56-71-200101		
Fax	56-71-200103		
Celular	-----		
Email	hvogel@talca.cl		
Web	www.otalca.cl		
Género	Masculino	☐	Femenino ☒ X
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		





Equipo Técnico

Tipo de actor en el Estudio (A)	Equipo Técnico		
Nombres	María Eugenia		
Apellido Paterno	Letelier		
Apellido Materno	Muñoz		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile		
RUT de la Organización	60.910.000-1		
Tipo de Organización	Pública	☒ Privada	
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Académico		
Profesión	Msc. Bioquímica		
Especialidad	Bioquímica Farmacológica		
Dirección (laboral)	Olivos 1007		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago – Independencia		
Fono	56-2-6782885		
Fax	56-2-7378920		
Celular	09-4199035		
Email	mel@ciq.uchile.cl		
Web	www.faciqyf.cl		
Género	Masculino	☐ Femenino	☒
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		



Tipo de actor en el Estudio (A)	Equipo Técnico		
Nombres	Hermine Maria		
Apellido Paterno	Vogel		
Apellido Materno	-		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Universidad de Talca		
RUT de la Organización	70.885.500-6		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Profesora Asociada de 1/2 Jornada		
Profesión	Ingeniero Agrónomo		
Especialidad	Horticultura (plantas medicinales; fitomejoramiento)		
Dirección (laboral)	2 Norte 685		
País	Chile		
Región	VII Región del Maule		
Ciudad o Comuna	Talca		
Fono	56-71-200101		
Fax	56-71-200103		
Celular	-----		
Email	hvogel@talca.cl		
Web	www.otalca.cl		
Género	Masculino	☐	Femenino ☒ X
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		





Tipo de actor en el Estudio (A)	Equipo Técnico		
Nombres	Laura Ximena		
Apellido Paterno	Polanco		
Apellido Materno	González		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Laboratorios Ximena Polanco		
RUT de la Organización			
Tipo de Organización	Pública	Privada	X
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Director Técnico, Gerente General		
Profesión	Químico Farmacéutico		
Especialidad	Plantas medicinales		
Dirección (laboral)	Dresden N°4640, San Miguel		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago		
Fono	56-2-5515336		
Fax	56-2-5515336		
Celular			
Email	ximenapolanco@xpolanco.com		
Web	www.xpolanco.com		
Género	Masculino	Femenino	X
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		



Tipo de actor en el Proyecto (A)	Equipo técnico		
Nombres	Iván Dalibor		
Apellido Paterno	Razmilic		
Apellido Materno	Bonilla		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Universidad de Talca		
RUT de la Organización	70.885.500-6		
Tipo de Organización	Pública	☒	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Académico Jornada Completa		
Profesión	Químico		
Especialidad	Química de Productos Naturales		
Dirección (laboral)	2 Norte 685		
País	Chile		
Región	VII Región del Maule		
Ciudad o Comuna	Talca		
Fono	56-71-200448		
Fax	56-71-200448		
Celular	-----		
Email	ivaraz@talca.cl		
Web	www.otalca.cl		
Género	Masculino	☒	Femenino
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Profesional		

(A), (B), (C): Ver notas al final de este anexo

(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de coordinadores e integrantes del equipo técnico participen)



Ficha Participantes o Beneficiarios Directos

(Esta ficha debe ser llenada por cada uno de los beneficiarios directos o participantes vinculados al estudio)

Tipo de actor en el Estudio (A)	Beneficiario		
Nombres	Héctor Hernán		
Apellido Paterno	Rodríguez		
Apellido Materno	Bustos		
RUT Personal			
Nombre de la Organización o Institución donde trabaja	Facultad de Medicina. Universidad de Chile		
RUT de la Organización	60.910.000		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Cargo o actividad que desarrolla en ella	Académico		
Profesión	Médico Veterinario		
Especialidad	Histoembriología		
Dirección (laboral)	Independencia 1027		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago - Independencia		
Fono	56-2-678 6267		
Fax	56-2-678 6264		
Celular	----		
Email	hrodrigu@med.uchile.cl		
Web	----		
Género	Masculino	☒ X	Femenino
Etnia (B)	Sin clasificar		
Tipo (C)	Técnico		

(A), (B), (C): Ver notas al final de este anexo

(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de participantes o beneficiarios directos participen y/o estén vinculados al estudio)



(A) Tipo de actores en el estudio (personas naturales)

Actores	—> Representante legal del Agente postulante o Ejecutor —> Representante legal del Agente Asociado —> Coordinador Principal —> Coordinador Alterno —> Equipo Técnico —> Beneficiario Directo: Productor, profesional, empresario u otro participante y/o vinculado al Estudio
----------------	--

(B) Etnia

Mapuche
Aimará
Rapa Nui o Pascuense
Atacameña
Quechua
Collas del Norte
Kawashkar o Alacalufe
Yagán
Sin clasificar

(C) Tipo

Productor individual pequeño
Productor individual mediano-grande
Técnico
Profesional
Sin clasificar



ANEXO 1.2 : FICHA DATOS ORGANIZACIÓN

Ficha Agentes Postulantes y Asociados

(Esta ficha debe ser llenada tanto por el Agente Postulante o Ejecutor, como por cada uno de los Agentes Asociados al estudio)

Tipo de actor en el Estudio (D)	Agente Postulante		
Nombre de la organización, institución o empresa	Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile		
RUT de la Organización	60.910.000-1		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Dirección	Olivos 1007		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago – Independencia		
Fono	56-2-678 2812		
Fax	56-2-7371241		
Email	decano@ciq.uchile.cl		
Web	www.faciqyf.cl		
Tipo entidad (E)	Universidad Nacional		

Tipo de actor en el Estudio (D)	Agente Asociado		
Nombre de la organización, institución o empresa	Universidad de Talca		
RUT de la Organización	70.885.500-6		
Tipo de Organización	Pública	☒ X	Privada
Dirección	2 Norte 685, Talca		
País	Chile		
Región	VII Región del Maule		
Ciudad o Comuna	Talca		
Fono	56-71-200100		
Fax	56-71-200103		
Email	comunicaciones@utalca.cl		
Web	www.utalca.cl		
Tipo entidad (E)	Universidad Nacional		





Tipo de actor en el Estudio (D)	Agente Asociado		
Nombre de la organización, institución o empresa	Laboratorios Ximena Polanco		
RUT de la Organización			
Tipo de Organización	Pública	☐	Privada ☒
Dirección	Dresden N°4640, San Miguel		
País	Chile		
Región	Metropolitana		
Ciudad o Comuna	Santiago		
Fono	56-2-5515336		
Fax	56-2-5515336		
Email	ximenapolanco@xpolanco.com		
Web	www.xpolanco.com		
Tipo entidad (E)	Empresas productivas y/o de procesamiento		

(D), (E) : Ver notas al final de este anexo

Ficha Organizaciones Participantes o Beneficiarios Directos .

(Esta ficha debe ser llenada por cada una de las organizaciones, instituciones o empresas que participan y/o están vinculadas al estudio)

Observaciones: Son las mismas Instituciones anteriores.

Tipo de actor en el Estudio (D)			
Nombre de la organización, institución o empresa			
RUT de la Organización			
Tipo de Organización	Pública	☐	Privada ☐
Dirección			
País			
Región			
Ciudad o Comuna			
Fono			
Fax			
Email			
Web			
Tipo entidad (E)			

(D), (E) : Ver notas al final de este anexo

(Se deberá repetir esta información tantas veces como números de participantes o beneficiarios directos participen y/o estén vinculados al estudio)



(D) Tipo de actores en el estudio (Organizaciones)

Actores	→ Agente postulante o Ejecutor
	→ Agente(s) Asociado(s)
	→ Beneficiario Directo: Empresa y/ Organización vinculada al Estudio
	→ Empresa productiva o comercial
	→ Organización o Asociación de Productores

(E) Tipo de entidad

Universidades Nacionales
Universidades Extranjeras
Instituciones o entidades Privadas
Instituciones o entidades Públicas
Instituciones o entidades Extranjeras
Institutos de investigación
Organización o Asociación de Productores pequeños
Organización o Asociación de Productores mediano-grande
Empresas productivas y/o de procesamiento
Sin clasificar





ANEXO 2
**CURRICULUM VITAE DEL EQUIPO DE COORDINACIÓN Y
EQUIPO TÉCNICO DEL ESTUDIO**



CURRICULUM VITAE

(Resumen 1995 a la fecha)

I. ANTECEDENTES PERSONALES

NOMBRE : María Eugenia Letelier Muñoz
FECHA DE NACIMIENTO : 7 de Febrero, 1942
NACIONALIDAD : Chilena
Nº Carné de Identidad :
R.U.T. :
DOMICILIO : Colo - Colo N° 1152. Ñuñoa-Santiago
TELÉFONO (personal) : 56-2-3268915 - 09-4199035
TELÉFONO (oficina) : 56-2-678 2885
FAX : 56-2-7378920

ESTUDIOS

Título Profesional : Tecnólogo Médico, Universidad de Chile, Junio 1963
Grado Académico : Magister en Ciencias Biológicas con mención en Bioquímica.
Universidad de Chile, Octubre 1982.
1995 a la fecha : Profesor Asistente, grado 8 E.U.S. Jornada completa.
Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica. Facultad de
Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

II. DOCENCIA

PREGRADO

1995 a la fecha : Farmacodinamia y Farmacología I; Farmacodinamia y Farmacología II;
Toxicología. Carrera de Química y Farmacia.
Farmacodinamia: Carrera de Bioquímica.
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
Metabolismo de Fármacos. Carreras de Bioquímica y Química y
Farmacia.

TESIS DE PREGRADO DIRIGIDAS

1996-2005 : 22 Tesis de Químico Farmacéutico
2 Médico Veterinario
4 Bioquímicos
1 Ingeniero en Alimentos
1 Ingeniero en Biotecnología

POSGRADO

2001 a la fecha : Profesor participante: Asignatura Farmacología Clínica.
Curso de Medicinas Complementarias.
Curso de Producción y Control de Calidad de
Fitofármacos.



TESIS DE POSGRADO DIRIGIDAS

- 1999 - 2005 **Grado de Magíster en Ciencias Biológicas. Mención Bioquímica y Biología Molecular.** Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Grado de Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Programa de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.

UNIDADES DE INVESTIGACIÓN DIRIGIDAS

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Programa de Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.
Ms. en Ciencias, Mención Patología, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

III. INVESTIGACIÓN

1. PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- 1994 - 1996 Proyecto: Enfermedad de Chagas Bases de una Quimioterapia racional para un problema de Salud Pública en Chile.
Financiado por FONDECYT-CHILE. Proyecto N° 194-0474.
- 1998 - 1999 Proyecto: Efecto antioxidante de *Vitis vinifera* (Leucoselect) sobre microsomas hepáticos de rata sometidos a estrés oxidativo.
Financiado por ARAMA Laboratorios.
- 2000 - 2005 Proyectos financiados por Laboratorios Ximena Polanco
- Efecto antioxidante de *opuntia sp.* sobre microsomas de hígado de rata sometidos a estrés oxidativo
 - Proyecto: Estudios *in vitro* del mecanismo de acción del preparado natural "OCAT" en el tratamiento de catarata.
 - Posibles mecanismos antiulcerosos del preparado "GUG/X chamomilla solución". Estudios *in vitro*.
 - Estudios *in vitro* de los mecanismos antioxidantes del preparado natural "Melinerv", utilizado como ansiolítico e hipotensor"
 - Microsomas hepáticos de rata como sistema biológico para evaluar capacidad antioxidante de extractos naturales.
 - Extracto Hidroalcohólico de *Buddleja Globosa* como Preservante de Filetes de *Oncorhynchus Mykiss*
- 2002-2003 Proyecto: Desarrollo de un nuevo medicamento para la úlcera gástrica.
Empresa solicitante: Laboratorio Ximena Polanco
Financiado por CORFO-FONTEC N° 202-3167
Monto asignado: \$20.000.000



2002 - 2004

Proyecto: Plantas Medicinales Chilenas en la Prevención de complicaciones crónicas de la diabetes. N°202.074.029-1.0
Financiado por Universidad de Concepción

2. PUBLICACIONES

A. In extenso internacionales (ISI)

- Nitro Radical Anion Formation from Nifurtimox II: Electrochemical Evidences. Luis J. Nuñez-Vergara, J. Aldunate, **M. E. Letelier**, S. Bollo, Y. Repetto, A. Morello, P. L. Spencer and J. A. Squella. Bioelectrochemistry and Bioenergetics. Vol. 38, 355-358, 1995.
- Redox behaviour of nifuroxazide: generation of the one-electron reduction product. J.A. Squella, **M.E. Letelier**, L. Lindermeier, L.J. Núñez-Vergara. Chemico-Biological Interactions. Vol. 99, 227-238, 1996.
- Nitro Radical Anion Formation from Nifurtimox I. Biological Evidences in *Trypanosoma cruzi*. Luis J. Nuñez-Vergara, J. Aldunate, **M. E. Letelier**, S. Bollo, Y. Repetto, A. Morello, P. L. Spencer and J. A. Squella. Bioelectrochemistry and Bioenergetics. Vol. 43, 151-155, 1997.
- Nitro Aryl 1,4- dihydropyridine Derivatives: Effects on *Trypanosoma cruzi*. Luis J. Núñez-Vergara, Juan A. Squella, Soledad Bollo-Dragic, Antonio Morello, Yolanda Repetto, Jorge Aldunate and **María Eugenia Letelier**. Comp. Biochem. Physiol. Vol. 118C N11, 105 -111, 1997.
- Isradipine and Lacidipine: Effects *in vivo* and *in vitro* on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. Luis J. Núñez-Vergara., J. A. Squella., S. Bollo-Dragic., R. Marín-Catalán., L. Pino., G. Díaz-Araya & **M. E. Letelier**. General Pharmacology. Vol. 30 N11, 85-87, 1998.
- Antioxidant effects of 1,4-Dihydropyridine and Nitroso Aryl Derivatives on the Fe³⁺/ ascorbate stimulated Lipid peroxidation in rat brain slices. G. Díaz-Araya, L. Godoy, L. Naranjo, J. A. Squella, **M. E. Letelier** and Luis Núñez-Vergara. Gen. Pharmac. Vol 31 N13, 385-391, 1998.
- Chronic exposure of HEPG2 cells to excess copper results in depletion of glutathione and induction of metallothionein. I. Jiménez, P. Aracena, M.E. Letelier, P. Navarro and H. Speisky². Toxicol In Vitro, Vol.16, 167-175, 2002.
- Liver microsomal biotransformation of nitro-aryl drugs: A mechanism for potential oxidative stress induction. **Letelier ME**, Izquierdo P, Godoy L, Lepe AM, Faúndez M. Journal of Applied Toxicology. 24, 519 - 525, 2004.
- Possible mechanisms underlying copper-induced damage in biological membranes leading to cellular toxicity. **María Eugenia Letelier**, Ana María Lepe, Mario Faúndez, Julia Salazar, Rigoberto Marín, Paula Aracena, and Hernán Speisky. Chemico-Biological Interactions 151, 71 - 82, 2005.
- Microsomal UDP-glucuronyltransferase from rat liver. Oxidative activation. **María Eugenia Letelier**, Alejandra Pimentel, Patricia Pino, Ana María Lepe, Mario Faúndez, Paula Aracena, and Hernán Speisky. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. Vol. 96, 480 - 486, 2005.
- Validación de la actividad antioxidante de extractos naturales de uso medicinal en sistemas biológicos estandarizados. **Letelier M. E.**, Lepe A. M. Revista Oficial del Colegio de Farmacéuticos de Chile. Enero 2005. pág. 12 -15.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS A QUE PERTENECE

- 1985 Miembro de la Sociedad de Biología de Chile.
1986 Miembro de la Sociedad de Parasitología de Chile.
1998 Miembro de la Sociedad de Farmacología de Chile.



CURRICULUM VITAE (resumido)

I. DATOS PERSONALES

Nombre: Hermine Maria Vogel
Nacionalidad: Alemana
Fecha de nacimiento: 3 de Abril de 1962
Lugar de nacimiento: Freiburg, RF Alemana
Título profesional: Ingeniero Agrónomo, Universidad Técnica de München-Weihenstephan, RF Alemana, 1987
Grado académico: Doctor en Ciencias Agrarias, Universidad Técnica de München, Alemania, 1991
Especialidades: Fitomejoramiento, Plantas aromáticas y medicinales
Idiomas: Alemán (idioma madre);
Español e Inglés (muy bien);
Francés, Latín, Tailandés (básico).

1987-1991 Asistente de investigación de la Universidad Técnica de München; Trabajo en análisis químico y mejoramiento genético de *Solanum laciniatum* en Tailandia (Chiang Mai University).

1991 a la fecha Académico de la Universidad de Talca, Facultad de Ciencias Agrarias

II. DOCENCIA

Pregrado (Agronomía):

De 1991 a la fecha: Genética y Mejoramiento de Plantas
De 1991 a la fecha: "Metabolismo Secundario" en Fisiología Vegetal
1994: Producción de semillas
1995: Bioquímica ecológica

Postgrado:

De 2000 a la fecha: Magíster Horticultura: Mejoramiento Genético en Cultivos Hortícolas
2001 a 2003: Doctorado en Ciencias, Química de Productos Naturales: Unidad "Producción de la Materia Prima" en el curso "Fuentes Naturales".

III. INVESTIGACIÓN

Proyectos de investigación realizados en la Universidad de Talca:

1995 "Variabilität der wertgebenden Inhaltsstoffe in Boldo (*Peumus boldus* Mol.)";
Financiamiento: GTZ (Alemania)
1995-1998 "Variabilidad de los compuestos activos en boldo (*Peumus boldus* Mol.) y factores que la afectan"; Financiamiento: FONDECYT



- 1995 "Estudio de la composición química del aceite esencial en veinte clones de cedrón";
Financiamiento: sector productivo.
- 1996-1997 "Studien und Versuche zur Domestikation chilenischer Blütenpflanzen" (Estudios y ensayos de domesticación en flores nativas de Chile); Financiamiento: GTZ (Alemania)
- 1996-1999 "Domesticación de especies nativas ornamentales de potencial uso industrial";
Coordinadora Alterna; Financiamiento: FIA y UTalca.
- 1998-1999 "Studien zum Anbau insbesondere heimischer Arzneipflanzenarten in der VII Region";
Financiamiento: GTZ
- 1999-2004 "Estudios de cultivo de algunas especies medicinales nativas de Chile";
Financiamiento: FIA y UTalca.
- 2004-2007 "Estudios para el cultivo in situ de plantas medicinales nativas, el caso de *Haplopappus taeda* y *Geum quellyon*"
Financiamiento : FIA y UTalca.
- 2004-2006 "Schutz und nachhaltige Nutzung gefährdeter Heil- und Medizinalpflanzen in Chile am Beispiel von Bailahuén (*Haplopappus spp.*)"
Financiamiento: Manfred-Hermesen-Stiftung (Alemania) y UTalca.
- 2004-2007 "Mejoramiento genético de orquídeas chilenas del género *Chloraea*"
Financiamiento: FIA y UTalca.

Publicaciones científicas:

- VOGEL, H., I. RAZMILIC, U. DOLL y R.RUIZ (1996): Variability of some active compounds in boldo (*Peumus boldus* Mol.); Beiträge zur Züchtungsforschung 2: 364-367.
- VOGEL, H. (Ed.), 1996: Cultivo y Exportación de Plantas Medicinales y Aromáticas - Situación y perspectivas para Chile; Apuntes Seminario, Universidad de Talca, 80 p.
- VOGEL, H., J. MUÑOZ, I. RAZMILIC (1996): Efecto de la época de cosecha sobre los rendimientos del producto deshidratado y de aceite esencial en orégano (*Origanum vulgare* L.); Ciencia e Investigación Agraria 23 (2-3), 55-60.
- VOGEL, H., I. RAZMILIC y U. DOLL (1997): Contenido de aceite esencial y alcaloides en diferentes poblaciones de boldo (*Peumus boldus* Mol.); Ciencia e Investigación Agraria 24 (1), 1-6.
- VOGEL, H., M.L.SILVA e I. RAZMILIC (1999): Seasonal fluctuation of essential oil content in lemon verbena (*Aloysia triphylla*); Acta Horticulturae 500, 75-79.
- VOGEL, H., U. DOLL, M. MUÑOZ, I. RAZMILIC, J. SAN MARTIN y G. VIZCARRA (1998): Boldo (*Peumus boldus* Mol.): Vermehrungsversuche und ökophysiologische Studien am natürlichen Standort in Chile; Drogenreport 19, 14-17.
- VOGEL, H., I. RAZMILIC, M. MUÑOZ, U. DOLL y J. SAN MARTIN (1999): Studies of genetic variation of essential oil and alkaloid content in boldo (*Peumus boldus* Mol.); Planta medica 65 (1), 90-91.
- VOGEL, H., F. SCHIAPPACASSE, M. VALENZUELA, X. CALDERÓN (1999): Estudios de propagación generativa y vegetativa en *Conanthera* sp. Ciencia e Investigación Agraria 26; 21 – 26.
- VOGEL, H., U. DOLL, I. RAZMILIC Y J. SAN MARTIN (2002): Domestication Studies in Matico (*Buddleja globosa* Hope); Acta Horticulturae 203-206.
- DOLL, U., H. VOGEL, P. JELDRES Y M. MUÑOZ (2003): Estudios de propagación vegetativa en matico (*Buddleja globosa* Hope). Ciencia e Investigación Agraria 30(3): 211-216.
- MUÑOZ-CONCHA, D., H. VOGEL, I. RAZMILIC (2004): Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys* spp. (Magnoliophyta: Winteraceae) en Chile. Revista Chilena de Historia Natural 77: 43-50.
- VOGEL, H., I. RAZMILIC, B. GONZÁLEZ, 2004: Matico (*Buddleja globosa* Hope): evaluación de diferentes accesiones, número de cosechas, humedad del suelo y extracción de nutrientes. Agricultura Técnica 64(4): 413-420.



- VOGEL, H., M. GONZÁLEZ, F. FAINI, I. RAZMILIC, J. RODRÍGUEZ, J. SAN MARTÍN, 2005: Antioxidant properties and TLC characterization of four Chilean *Haplopappus*-species known as Bailahuén. *Journal of Ethnopharmacology* 97(1): 97-100.
- VOGEL, H., I. RAZMILIC, P. ACAVEDO y B. GONZÁLEZ, 2005: Alkaloid and essential oil concentration in different populations of *Peumus boldus*; *Acta Horticulturae* 676: 181-184.

Publicaciones de extensión:

- H. Vogel, 1996: Variedades: el material genético para mejorar la calidad de los productos medicinales y aromáticos; Libro Seminario: "Cultivo y exportación de plantas medicinales y aromáticas"; 1-6.
- H. Vogel, 1996: Efectos ambientales y de manejo sobre la calidad en especies medicinales y aromáticas; Libro Seminario: "Cultivo y exportación de plantas medicinales y aromáticas"; 7-20.
- H. Vogel, 1999: El mejoramiento genético en plantas medicinales; Memorias 1^{er} Seminario Int. de Plantas Medicinales y Aromáticas, Universidad Nacional de Colombia: 64-70.
- H. Vogel, 1999: El proceso de deshidratación; Memorias 1^{er} Seminario Int. de Plantas Medicinales y Aromáticas, Universidad Nacional de Colombia: 143-154.
- H. Vogel, 1999: Domesticación de plantas nativas; Libro Seminario Domesticación de diferentes especies nativas ornamentales y medicinales, Universidad de Talca; p. 1-4.
- Vogel, H., I. Razmilic, M. Muñoz, U. Doll, J. San Martín, G. Vizcarra, P. Jeldres, M. Rodríguez, 1999; Boldo (*Peumus boldus*); Libro Seminario Domesticación de diferentes especies nativas ornamentales y medicinales, Universidad de Talca; p. 26-29.
- Doll, U., H. Vogel, G. Ibarra, P. Jeldres, I. Razmilic, J. San Martín, G. Vizcarra, M. Muñoz, M. Saenz, M. Donoso, 1999: Estudios de domesticación de especies nativas ornamentales de potencial uso industrial; ; Libro Seminario Domesticación de diferentes especies nativas ornamentales y medicinales, Universidad de Talca; p. 5-15.
- Schiappacasse, F., H. Vogel, K. Schulze Y P. Peñailillo, 1999: Bulbosas nativas; Libro Seminario Domesticación de diferentes especies nativas ornamentales y medicinales, Universidad de Talca; p. 30-43.
- H. Vogel, 2000: Avances en el Cultivo de Especies Medicinales Nativas de Chile; Libro Seminario Internacional en Plantas Medicinal: Mercado, Cultivo y Procesamiento; Universidad de Concepción.
- H. Vogel, 2000: El cultivo de especies nativas de uso medicinal – Boldo, Cedrón, Matico; Libro Seminario: Cultivo y mercados plantas medicinales; desafíos actuales y futuros; SOFO Temuco.
- H. Vogel, 2000: Manejo agronómico de plantas medicinales, aromáticas y condimentos; Programa de desarrollo de sistemas de validación y transferencia de tecnologías de riego y sistemas productivos en el área regada por el Canal Melado; ODEPA-UTalca.
- H. Vogel, 2004: *In situ* Kultur wild gesammelter Arzneipflanzen. Vorträge für Pflanzenzüchtung 62: 107-110.
- H. Vogel, 2004: Boldo (*Peumus boldus* Mol.) - Exploitation from the wild and domestication studies. *Medicinal Plant Conservation* 9/10: 21-24.

LIBROS

H. Vogel, 1996: Cultivo y exportación de plantas medicinales y aromáticas; Libro Seminario, Universidad de Talca, Escuela de Agronomía, 80 p.

H. Vogel y U. Doll, 1999: Domesticación de diferentes especies nativas ornamentales y medicinales, Libro Seminario, Universidad de Talca, 48 p.



H. Vogel y M. Berti, 2003: Cómo producir y procesar plantas medicinales de calidad. Universidad de Concepción, Universidad de Talca, Fundación para la Innovación Agraria. FIA, Santiago de Chile, 169 p.

H. Vogel, I. Razmilic, J. San Martín, U. Doll y B. González, 2005: Plantas medicinales chilenas - Experiencias de domesticación y cultivo de Boldo, Matico, Bailahuén, Canelo, Peumo y Maqui. Ed. Universidad de Talca, 192 p.

IV. TESIS DIRIGIDAS

Pregrado

1995 – 2004 19 Universidad de Talca

Tesis de Magister

- Estudios biológicos para el uso ornamental de la geófito chilena *Conanthera bifolia* Ruiz et Pavon (Tecophilaceae). Paola Yáñez, Tesis de Magister; 2001.
- Caracterización botánica y química de algunas especies de bailahuén (*Haplopappus spp.*) y su comportamiento bajo diferentes condiciones lumínicas. Mauricio González, 2003.
- Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys* J.R. et G. Forster en Chile. Diego Muñoz. 2003.
- Variabilidad en los principios activos de tres poblaciones de boldo (*Peumus boldus* Mol.). Paula Gabriela Acevedo Coria 2003.



Curriculum vitae (resumido)

I. Antecedentes Personales

Nombre completo : LAURA XIMENA POLANCO GONZALEZ.
RUT :
Nacionalidad : Chilena
Dirección : Dresden N°4640, San Miguel, Santiago.

TÍTULO PROFESIONAL : QUIMICA- FARMACEUTICA, UNIVERSIDAD DE CONCEPCION. 1968

POST GRADO : "PRODUCTOS NATURALES-ASPECTOS QUÍMICOS Y TECNOLÓGICOS" UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS- ARGENTINA. Noviembre 1997.

POST GRADO : "EN TECNOLOGIA FITOFARMACEÚTICA"-UNIVERSIDAD FEDERAL FLUMINENSE-BRASIL. Agosto 2000.

Gira Tecnológica : Hungría (Congreso Internacional de Plantas Medicinales), Alemania y Luxemburgo, organizado por la Universidad de Concepción y financiado por la Fundación de Innovación Agraria FIA-Julio 2001.

Gira de Formación Profesional: Feria Internacional "Orgánicos y Naturales" en Holanda 4 y 5 de junio 2003. Visita a Industrias Pranarom Internacional en Bélgica(Bruselas) y Laboratorio Specchiasol S:A: en Verona Italia. 2003

ANTECEDENTES LABORALES Y OTROS

- Miembro socia activa de la Corporación LAWEN. (1997)
- Miembro de RIPROFITO-CYTED (desde 1996)
- Miembro Fundador (Académico N° 8) del Centro de Medicina Biológica del Instituto Clínico Kinast y Asociados (1999)
- Miembro de la Cámara Argentina de Farmacias Homeopáticas (CAFH) (1997).
- Tesorera de la Cámara Nacional de Laboratorios Farmacéuticos A.G. CANALAB. (desde 1999).
- Miembro de la Comisión Científica Nacional del Tercer Congreso Internacional de Plantas Medicinales, organizado por LAWEN y la Universidad de Talca.Octubre 2001.
- Miembro de FINAM (Club de Mujeres Empresarias) (1998)

Participación activa en la divulgación de la Fitoterapia y Medicinas Complementarias, como:

- Auspicia y participa activamente en eventos técnico-científicos nacionales e internacionales (FEFAS, Química de Productos Naturales, Congresos de Fitofármacos y otros).
- Conferencias y Charlas sobre el tema (Congreso Internacional de Plantas Medicinales-Cultivo, Procesos y Mercado. Termas de Chillán Marzo 2000-organizado por la Universidad de Concepción y financiada por PRO-CHILE; Conferencia sobre "Control de Calidad de Fitofármacos" en las IV





Jornadas Científicas de SOQUIFICH (Sociedad de Químicos Farmacéuticos de la Industria de Chile) Octubre 2000; Seminario "Cultivos y Mercados de Plantas Medicinales, Desafíos Actuales y Futuros" organizado por Sociedad de Fomento Agrícola A.G. y ProChile-Temuco-Octubre 2000; Curso de Capacitación sobre Fitofármacos al Consultorio Municipalizado de Quillón-Ñuble Julio 2001, entre otros).

- Participa en Proyectos sobre Plantas Medicinales con diferentes Universidades (Universidad de Concepción, Universidad de Chile, Universidad de Santiago, Universidad de Talca).
- Participa activamente en la Corporación de Desarrollo Comunitario de la Ilustre Municipalidad de San Miguel (Grupos: Adulto mayor, Enfermos crónicos).
- Expositor en el Congreso Internacional Farmacéutico (6 -9 de abril 2003) con el tema: **Fabricación y Control de Calidad de Fitofármacos**

DESDE 1987 A LA FECHA : GERENTE GENERAL Y DUEÑA DE LABORATORIOS XIMENA POLANCO, ubicado en Dresden N° 4640, San Miguel-Santiago-Chile. (desde 1987)



CURRICULUM VITAE

1. ANTECEDENTES PERSONALES

Apellidos y nombres : Razmilic Bonilla, Iván Dalibor
Fecha nacimiento y lugar : 03/02/1951, Santiago
Nacionalidad : Chileno
Cédula de identidad :
Estado civil : Casado
Nombre del cónyuge : Amalia
Domicilio particular : 26 1/2 Sur 76
Teléfono particular : 56-71-293224
Lugar de trabajo : Universidad de Talca
Dirección laboral : Av. Lircay S/N
Teléfono laboral : 56-71-200448
Fax laboral : 56-71-200448
e-mail : ivaraz@ utalca.cl
Profesión : Químico

2. ESTUDIOS SUPERIORES

TITULO **LABORATORISTA QUIMICO 1974 U. DE CHILE**
Tesis: "Estudio de salinidad en suelos no drenados del Valle de Lluta". 36 + III pp.
Supervisado por Dr. Q.F. Sara Osorio Z.

GRADO **LICENCIADO EN CIENCIA** mención en **QUIMICA** 1978 U. DE CHILE Tesis: "
Condensación de triptófano con aldehído pirúvico". 68 + VIII pp. Supervisado
por Dr. Mariano Castillo V.

GRADO **MAGISTER EN CIENCIAS EXACTAS** mención en **QUIMICAS** 1985 P.U.
CATOLICA DE CHILE. Tesis: "Síntesis parcial de (-) Poligodial y (-) Waburganal".
127 + X pp. Supervisado por Dr. Manuel Cortés M.

GRADO **DOCTOR EN CIENCIAS EXACTAS** mención en **QUIMICAS** 1992 P.U. CATOLICA
DE CHILE. Tesis: "Modificaciones estructurales del (-) - Drimenol. Síntesis parcial



de (+)- Sterebina D, (-)- Ugandensidial y aproximaciones sintéticas al anillo B de la forskolina". 175 + X pp. Supervisado por Dr. Manuel Cortés M

3. ANTECEDENTES ACADEMICOS

EDUCACIÓN SUPERIOR

- 1971 - 1974 Ayudante Departamento de Ciencias. Universidad de Chile, Arica.
- 1976 - 1978 Ayudante Departamento de Química, Facultad de Ciencias, U. de Chile.
- 1978 Ayudante Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, Talca.
- 1979 - 1981 Profesor Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Chile, Talca.
- 1982 - 1996 Profesor Facultad de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca.
- 1998 a la fecha Profesor Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca.

Pre-grado

Principalmente en el Área de la Química Orgánica, Análisis Instrumental, Química de Productos Naturales, Bromatología y Bioquímica Ecológica.

Patrocinio de Tesis y Memorias de Titulación para las Carreras de Pedagogía en Química y P. en Química y Ciencias Naturales y Agronomía: 30.

Post-grado

Profesor en las asignaturas de Química Ambiental, Química: una visión actualizada, Química de productos naturales, Análisis instrumental avanzado, para las carreras de magister y doctorado de la Universidad.

Patrocinio de Memorias de titulación y Tesis: 6



4. PROYECTOS AFINES REALIZADOS (ÚLTIMOS AÑOS)

- 4.1- **TITULO PROYECTO:** "Variabilidad de los compuestos activos en boldo (*Peumus boldus* Md.) y factores que la afectan".
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : FONDECYT 1950435
COINVESTIGADOR
- 4.2- **TITULO PROYECTO** : "Plantas alimenticias y medicinales de amerindios Chilenos: Química y actividad biológica"
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : FONDECYT 1941165
COINVESTIGADOR
- 4.3- **TITULO PROYECTO:** "Investigación de especies nativas ornamentales de potencial agroindustrial".
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : Proyecto FIA, C-96-1-S-007
COINVESTIGADOR



- 4.4- **TITULO PROYECTO:** " Determinar la variación estacional de residuos de algunos agroquímicos en huertos de manzano comercial".
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : Proyecto DIUT 454-84
INVESTIGADOR responsable
- 4.5- **TITULO PROYECTO:** " Estudio de cultivos de algunas especies medicinales nativas de Chile".
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : Proyecto FIA V99-O-S-032.
COINVESTIGADOR
- 4.6- **TITULO PROYECTO:** " Estudio para el cultivo *in situ* de plantas medicinales nativas, el caso *Haplopappus taeda* y *Geum quellyon*".
FUENTE DE FINANCIAMIENTO : Proyecto FIA
COINVESTIGADOR

5. PUBLICACIONES (Afines ULTIMOS AÑOS)

- Vogel, H.; Doll, U.; Muñoz, M.; Razmilic, I.; San Martín, J.; Vizcarra, G. (1998) "Vermehrungsversuche und ökophysiologische Studien am natürlichen Standort in Chile". Drogenreport, 11 (19), 14-17.
- Vogel, H.; Silva, M.L. and I. Razmilic. (1999) "Seasonal fluctuations of essential oil content in lemon verbena (*Aloysia triphylla*). Acta Horticulturae 502 5 (75-79).
- Vogel, H.; Razmilic, I.; Muñoz, M.; Doll, U.; San Martín, J. (1999) "Studies of genetic variation of essential oil and alkaloid content in boldo (*Peumus boldus* Mol.)". Planta Medica 65, 90-91.
- Schmeda-Hirschmann, G.; Razmilic, I.; Reyes, S.; Gutierrez, M.I.; and Loyola, J.L. (1999) "Biological activity and Food Analysis of *Cyttaria spp* (Discomycetes)". Economic Botany Año: 1999 (53-1) Páginas 30-41.
- Schmeda-Hirschmann, G.; Razmilic, I.; Gutierrez, M.I.; and Loyola, J.L. (1999) "Proximate composition and biological activity of food plants gathered by Chilean Amerindians" Economic Botany, 1999 (53-2), Páginas 200-210.
- Razmilic, I. and G. Schmeda-Hirschmann (2000), "Activity of solidagenone and their semisynthetic derivatives on glucocorticoid – mediated signal transduction" Planta Medica 2000 (66-1), Páginas 86-88.
- Vogel, H.; Doll, U.; Razmilic, I.; San Martín (2002) "Domestication Studies of Matico (*Buddleja globosa* Hope)". Acta Horticulturae 576, Páginas 203-206.
- Muñoz-Concha D, Vogel H, Razmilic I. (2004). Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys spp* (Magnoliophyta Winteraceae) en Chile. Revista Chilena de Historia Natural. 77: 43-50.
- Vogel, H., Razmilic I., González B. (2004) Matico (*Buddleja globosa* Hope): evaluación de diferentes accesiones, número de cosechas, humedad del suelo y extracción de nutrientes AGRICULTURA TECNICA (SANTIAGO. IMPRESA) 64(4):413-420.
- Rodríguez, J.A., Theoduloz, C., Sanchez, M., Yanez, T., Razmilic, I., Schmeda-Hirschmann, (2005) G. Gastroprotective Activity of a New Semisynthetic Solidagenone Derivative. Journal of Pharmacy and Pharmacology, JPP-D-04-00240R1.
- Hermine Vogel, Mauricio González, Francesca Faini, Iván Razmilic, Jaime Rodríguez, José San Martín and Francisco Urbina (2005) Antioxidant properties and TLC characterization of four Chilean haplopappus-species known as bailahuen. Journal of Ethnopharmacology. 97(1)97-100.
- Rodríguez, J.A., Theoduloz, C., Sanchez, M., Yanez, T., Razmilic, I., Schmeda-Hirschmann, (2005) Gastroprotective and ulcer-healing effect of new solidagenone derivatives in human cell cultures. Life Sciences. Ms. No. LFS-D-05-00084





CURRICULUM VITAE (Resumido)

ANTECEDENTES PERSONALES

NOMBRE : Héctor Hernán Rodríguez Bustos
FECHA DE NACIMIENTO : 10 de Abril de 1960
NACIONALIDAD : Chilena
Nº Carné de Identidad :
R.U.T. :
DOMICILIO : Independencia 1027. Santiago.
TELÉFONO (personal) : 56-2-3670875
TELÉFONO (oficina) : 56-2-6786267
FAX : 56-2-6786264

ESTUDIOS

Superiores UNIVERSIDAD DE CHILE
Título Profesional MEDICO VETERINARIO
Grado Académico Licenciado en Ciencias Veterinarias
Magíster en Ciencias Biológicas
Doctor en Biología Celular y Genética

II. DOCENCIA

PREGRADO

1995 a la fecha Prof. Histología, Carrera de Medicina
Prof. Morfología con Orientación Clínica, Carrera de Medicina
Prof. Histología, Carrera de Nutrición y Dietética
Prof. Histología, Carrera de Obstetricia
Prof. Embriología, Carrera de Obstetricia
Prof. Anatomía/ Histología, Carrera de Química y Farmacia
Prof. Histoembriología, Carreras de Fonoaudiología, Terapia Ocupacional
Prof. Histoembriología, Carrera de Kinesiología

PREGRADO

Tesis Dirigidas

1999 - 2004 10 Médico Veterinario
1 Tecnólogo Médico

LIBROS DOCENTES

Editados desde 1995 a la fecha: www.aula21.cl



POSGRADO

DOCENCIA

- Coordinador del Curso de Post Grado: Mecanismos Inmunoreguladores de la Función Reproductora. ICBM. Escuela de Postgrado Facultad de Medicina. Universidad de Chile Enero del 2002.
- Profesor Invitado a Dictar los Cursos de "Reproducción" y "Método Científico" para los Programas de Doctorado en convenio entre la Universidad de Tarapacá y las Universidades de Zaragoza y Autónoma de Madrid. Abril de 2000 y 2001. A cargo del Prof. Omar Espinoza Navarro, Académico del Departamento de Ciencias de la Salud, UTA.

1995 a la fecha Profesor participante cursos de:
Biología de la Reproducción
Seminarios de la Reproducción

2004-2005 Encargado curso Histología Experimental
Encargado curso Seminarios de Biología del Desarrollo.

III. INVESTIGACIÓN

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- 2004-2005. **Estudio de la Histología del Tronco Aórtico en pacientes con Válvula Aórtica Bicúspide y Tricúspide, con y sin Aneurisma.** Unidad de Cirugía Cardiovascular. Financiamiento: Hospital J. J. Aguirre, en Asociación con el Prof. Dr. Ernesto Larraín. Universidad de Chile.
- 2001-2003. **UTA. Acción de Agropesticidas sobre la Proliferación Celular: Dugesia sp como biomarcador.**

PUBLICACIONES

A. In extenso internacionales

1. **Rodríguez H, Ríos A, Sarabia L, Ossandon E, Araya JC (2004).** Filamentos Intermedios (IF's) tipo Vimentina y Desmina y Enzima Enolasa en Túbulos Seminíferos Seniles Humanos. Rev. Int Androl 2(1): 9-14.
2. **Rodríguez H, Walker K, Guzman M, Bustos-Obregon E. (2001)** Parathion Effects on RNA Synthesis in Human Spermatogenesis. Journal Andrology (proceeding) B615C0364: 321-325.
3. **Rodríguez H, Irsula A, Díaz G, Ossandon E. (2001)** Mast Cells in the Aging Human Testis. Journal Andrology (proceeding) B615C0345: 727-732.
4. **Rodríguez H., Bustos-Obregon E. (2001)** Equine Follicular fluid Induces Acrosome reaction. Biocell 52(2):1-5.
5. **Rodríguez H., Walker K, Guzman M, Bustos-Obregon E. (2001)** Espermatogenesis vs Parathion: síntesis de RNA en Testículo Humano. Reprod Climat 16 (Supl 1): 131.
6. **Rodríguez H., Bustos-Obregon E. (2000)** An in vitro to evaluated the effect of an organophosphoric agropesticide on cell proliferation in mouse seminiferous tubules: Andrologia 34:1-8.



7. **Rodríguez H.**, Bustos-Obregón E (1997). Some Aspect of Stallion Epididymal Sperm Maturation. *Biocell* 21(2): 95-101.
8. **Rodríguez H.**; Torres-Lira C.; Valdés X.; Bustos-Obregón E. (1996). The Effect of Freezing on Morphofunctional Characteristic of Human Spermatozoa. *Arch. STD/HIV Res.* 10: 131-137.
9. **Rodríguez H.**, Bustos-Obregón E. (1996). Seasonality and Freezability vs. Routine Parameters in Stallion Semen. *Histol. Histopathol.* 11: 427-430.
10. **Rodríguez H.**, Bustos-Obregón E. (1994). Seasonal and Epididymal Maturation of Stallion Spermatozoa. *Andrologia* 26: 161-164.

Revistas Nacionales

1. Araya JC, González R, Tamayo C, Vacarisa P, Suazo I, **Rodríguez H.** (2003) Celularidad de la Glándula Pineal Humana: Pinealocitos y Células CD117 (CIC) positivas. *Rev Chil Tec Med.* 23(2): 1082-1089.
2. **Rodríguez H.**, Esquivel C, Figueroa F, Labrín C, Araya JC, Layme D, Espinoza O. (2003) Efectos del Malatión sobre la reorganización nuclear en el Epitelio del Duodeno: Presencia de Microcuerpos Cromatínicos Citoplasmáticos. *Rev Chil Tec Med.* 23(1): 1039-1043.
3. JC Araya, **Rodríguez H.**, Ríos A, Sarabia L, Ossandon E. (2002) Desmin intermediate Filaments Types in Aging Human Testicle. *Rev Chil Tecnol Med* 22: 1007-1011.
4. JC Araya, Ríos A, Torres P, Ossandon E, **Rodríguez H.** (2001) Immunoreactivity to Enolase in the human senil seminiferous epithelium. *Rev Chil Tecnol Med* 21:945-949.
5. **Rodríguez H.**, Guzman F, Araya JC, Guzman M, Bustos-Obregón E. (2001) Parathion Effects in Proteic Synthesis. *Rev. Chil Tec Med* 21(1): 906-909.
6. **Rodríguez H.**, Salazar P, Schmidt N, Torres P, Ossandon E. (2000) Andropausia, deterioro senil testicular. *Contacto Médico* 1: 8-9.
7. Araya JC, Palma N, Torres C, Rodríguez E, Muñoz G, **Rodríguez H.** (2000) Estudio de Filamentos Intermedios tipo DESMINA en la Citoarquitectura del Peritúbulo Testicular Humano Senil. *Rev. Chil Tec Med* 20 (1-2): 897.
8. Araya JC, **Rodríguez H.**, Ríos A. (2000) Descripción de la Reactividad de Vimentina en la Celularidad de los Túbulos Seminíferos Seniles Humanos. *Rev. Chil Tec Med* 20 (1-2):896.
9. Araya JC, Muñoz L, Ríos A, Torres P, Ossandon E, **Rodríguez H.** (2000) Immunoreactivity to Enolase in the human senil seminiferous epitheium. *Rev. Chil Tec Med* 20 (1-2): 895.
10. **Rodríguez H.**; Schmidt N.; Torres P.; Salazar P.; Ossandon E. (1999) Senility human testis histology. *Rev. Chil. Anat.* 17(2): 83-88.
11. Rojas M.; Montiel E.; Montiel J.; Ondarza A.; **Rodríguez H.** (1999) Comparative study between traditional teaching methods and computational methods in the human histology. *Rev. Chil. Anat.* 17(1): 81-85.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS A LAS QUE PERTENECE

Miembro de la "American Association For The Advancement Of Science" (AAAS) (2002).

Miembro Revisor de la Revista: *Ecotoxicology Environmental Safety*. 2004.

Miembro Revisor de Proyectos de Investigación de la Universidad de Tarapacá. 2004

Miembro de la "American Diabetes Association" (ADA) (2001).

PLACIRH, Programa Latinoamericano de Capacitación en Investigación en Reproducción Humana (desde 1992 a la fecha, Laboratorio de Reproducción, dirigido por Dr. Eduardo Bustos-Obregón).

ALIRH (Asociación Latinoamericana de Investigación en Reproducción Humana. Curso de Verano Técnico Práctico de "Reproducción y Desarrollo Embrionario". Programa de Morfología. ICBM. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Enero. 2003.



Institución	Dirección Postal	Ciudad	Teléfono	Nombre	Apellido
ANAMURI	Concha y Toro 13, Piso 3	Santiago	6720019	Francisca	Rodríguez
Asociación de Municipales de Chile	Luis Thayer Ojeda 4242	Providencia	4205400	Claudio	Arriagada
Asociación Nacional de Centros de Economía Agropecuaria	Salinas 276	San Felipe	34-519737	Paula	Vargas
CAMPOCOOP	Lira 220	Santiago	2221677	Manuel	Peñailillo
CODESSER	Tenderini 187, Piso 3	Santiago	6396710	Rodrigo	Martino
Colegio de Profesores	Moneda 2394	Santiago		Carlos	Bastías
FIDETÉCNICA	Almirante Barroso 558	Santiago	696 35 08	Eliseo	Job Forgiarini
IER	Av. Vicuña Mackenna 391	Santiago	635 63 44	Emiliano	Ortega
IICA	Rancagua 0320	Santiago	2252511	Héctor	Urrutia
IICA	Rancagua 0320	Santiago	2252511	Luis	Oyarzún
Junta de Vigilancia del Río Elqui	Cordovez 490, of.204	La Serena		Ulises	Contador
La Voz del Campo	García Reyes 464	Santiago	6825316	Alejandro	Toledo
MINEDUC	Alameda 1371	Santiago		Felicia	Lucero
MINEDUC	Alameda 1371	Santiago		Javier	San Miguel
MUCECH	Portugal 623, Of. 1-A	Santiago	2226572	Pedro	Minay
Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Facultad de Agronomía	Av. Brasil 2950	Valparaíso		Pedro	García
Programa ChileCalifica	Teatinos 20	Santiago	3904042	Ignacio	Canales
Programa ChileCalifica	Teatinos 20	Santiago	3904042	Virginia	Astorga
Red Centros de Gestión	Ugalde 114	Melipilla		Luis	Becerra
SENCE	Huérfanos 1273, Piso 11	Santiago	8706102	Jossie	Escárate



SNA	Tenderini 187	Santiago		Luis	Schmidt
Subsecretaría de Agricultura				José	Acosta
Universidad Arturo Prat	Arturo Prat 2120	Iquique		Carlos	Merino Pinochet
Universidad Católica del Maule	Av. San Miguel 3605	Talca	71-203551	Raúl	Fuentes
Universidad de Concepción	Av. Vicente Méndez 595	Chillán	42-208786	Alejandro	Santa María
Universidad de Concepción	Av. Vicente Méndez 595	Chillán		Patricio	Rojas
Universidad de La Serena	Av. La Paz 1108	Ovalle		Liliam	Rubio
Universidad de Playa Ancha	Av. Playa Ancha 850	Valparaíso		Carlos	Moreno
Universidad de Rancagua	Casilla 500	Rancagua	6649660-(72) 216200	Guillermo	Preminger
Universidad de Talca	2 Norte 685	Talca		Alvaro	Rojas
Universidad de Talca	2 Norte 685	Talca		Paul	Fuentes
Universidad de Tarapacá	Gral. Velásquez 1775, Campus Velásquez	Arica		Amador	Torres
	Av. Gral. Bustamante 130, depto. 1106	Providencia	2223170	Daniel	Duhart



ANEXO 3
CARTAS DE COMPROMISO DE LAS RESPONSABILIDADES Y
APORTES DE CONTRAPARTE
(AGENTE POSTULANTE Y ASOCIADOS)



Carta Compromiso Agente Ejecutor

Santiago, 20 de Mayo de 2005

Señores
FIA
Presente

De nuestra consideración:

Tengo el agrado de comunicar a Usted que la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, RUT 60.910.000-1, tiene interés en participar en el desarrollo y ejecución del estudio FIA "Buddleja globosa: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", como agente ejecutor. El estudio será presentado al Concurso Público FIA 2005 vigente por la profesora María Eugenia Letelier Muñoz, académico perteneciente a nuestra Facultad quien actuará como Coordinador del proyecto y parte del equipo técnico

De esta forma, nos comprometemos en la realización de las tareas que conforman cada una de las etapas descritas en la propuesta, y en la realización del aporte de \$8.060.300 (ocho millones sesenta mil trescientos pesos) que serán destinados en los siguientes ítem:

Ítem de Gasto	Aporte Universidad de Chile (\$)
Recursos humanos	3.585.900
Valorización de equipos de laboratorio	4.014.400
Infraestructura de laboratorio y oficina	310.000
Otros	150.000
TOTAL (M\$)	8.060.300

Sin otro particular, le saluda atentamente,



Luis Núñez Vergara
Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Universidad de Chile



Carta Compromiso Agente Asociado

La Universidad de Talca, representada por el Rector (S), Sr. Juan Pablo Prieto Cox, se compromete a colaborar como agente asociado en el proyecto "*Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, bajo la coordinación de la profesora María Eugenia Letelier Muñoz.

Los profesores Hermine Vogel, Facultad de Ciencias Agrarias, e Iván Razmilic, Instituto de Química de Recursos Naturales, formarán parte del equipo técnico.

La Universidad de Talca se compromete con un aporte de contraparte de \$5.953.872 (cinco millones novecientos cincuenta y tres mil ochocientos setenta y dos pesos), valorizado por las horas de trabajo del equipo técnico constituido por los académicos mencionados anteriormente.

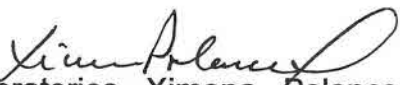


REPUBLICA DE CHILE
- RECTOR -
UNIVERSIDAD DE TALCA

Talca, 20 de mayo de 2005



Carta Compromiso Agente Asociado



Laboratorios ~~Ximena Polanco~~, representado por su Gerente General del Laboratorio Farmacéutico, Laura Ximena Polanco González se compromete a colaborar como agente asociado en el proyecto "*Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, bajo la coordinación de la profesora María Eugenia Letelier Muñoz.

Laboratorios Ximena Polanco se compromete con un aporte de contraparte de \$1.391.990 (un millón trescientos noventa y un mil novecientos noventa pesos), valorizado por los ítem siguientes:

- Recursos Humanos:

- Profesionales:

Dra. Q.F. Ximena Polanco: \$360.000

Dra. Q.F. Sdenka Barbary: \$150.000

- Técnicos: \$46.000

- Mano de Obra: \$21.000

- Administrativos: \$12.500

- Equipamiento: \$300.000

- Infraestructura: \$390.000

- Otros: \$50.000

- Gastos Generales: \$62.490

TOTAL: \$1.391.990



Santiago, 20 de Mayo de 2005



ANEXO 4

CARTAS DE COMPROMISO DE PARTICIPACIÓN DEL EQUIPO TÉCNICO, DE COORDINACIÓN Y DE LOS BENEFICIARIOS



Carta Compromiso Equipo Técnico

María Eugenia Letelier

María Eugenia Letelier, RUT 4.325.246-1, académico de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, se compromete a dedicar el 30% de su jornada, como coordinador y parte del equipo técnico, al proyecto FIA "Buddleja globosa: "Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, a realizarse en un período de 12 meses.

Santiago, 20 de mayo de 2005



Carta Compromiso Equipo Técnico

Talca, 20 de mayo de 2005

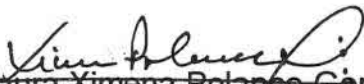
Por medio de la presente me comprometo a colaborar como coordinadora alterna y miembro del equipo técnico en el proyecto "*Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, bajo la coordinación de la profesora María Eugenia Letelier Muñoz. Dedicaré 10% de mi jornada laboral a actividades propias del proyecto, especificadas en la solicitud.



Hermine Vogel
Profesora Asociada
Facultad de Ciencias Agrarias
Universidad de Talca



Carta Compromiso Equipo Técnico


Laura Ximena Polanco González, RUT 5.170.511-4, representante legal de la empresa Laboratorios Ximena Polanco, persona natural con giro comercial, bajo el RUT: 5.170.511-4, se compromete a colaborar como miembro del equipo técnico en el proyecto "*Buddleja globosa*: "Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Dedicaré 10% de mi jornada laboral a actividades propias del proyecto, especificadas en la solicitud.

Santiago, 20 de mayo de 2005



Talca, 18 de Mayo de 2005

CARTA COMPROMISO



Yo, **IVÁN DALIBOR RAZMILIC BONILLA** Rut 6.108.074-0, me comprometo a dedicar un 20% del tiempo de mi contrato con la Universidad de Talca, en el desarrollo y ejecución del proyecto presentado al concurso nacional de proyectos de innovación agraria (FIA) 2005, "**Buddleja globosa: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos**", dirigido por la profesora **María Eugenia Letelier Muñoz** de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.



Carta Compromiso Equipo Técnico

Héctor Hernán Rodríguez Bustos, RUT 8.698.746-5, académico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, se compromete a dedicar 100 horas como beneficiario, al proyecto FIA "*Buddleja globosa*: "Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", presentado a la Fundación para la Innovación Agraria (FIA) por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, a realizarse en un período de 12 meses. Mi participación consistirá en colaborar al desarrollo de un modelo animal para pruebas farmacológicas.

Santiago, 20 de mayo de 2005



ANEXO 5
CARTAS DE COMPROMISO, ACUERDOS O CONVENIOS
ENTRE EJECUTOR Y ASOCIADOS



Carta Compromiso Representante Legal Agente Ejecutor

Por el presente acuerdo de participación, con fecha 20 de mayo del 2005, el Sr. Luis Núñez Vergara, Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, manifiesta la intención de participar en el proyecto "Buddleja globosa: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos", que será presentado al Concurso de Proyectos de Investigación y Desarrollo de FIA 2005.

La valorización de los aportes se resume en el siguiente cuadro, desglosado por ítem presupuestario FIA y por año el año que dura el estudio.

Ítem de Gasto	Aporte Universidad de Chile (\$)
Recursos humanos	3.585.900
Valorización de equipos de laboratorio	4.014.400
Infraestructura de laboratorio y oficina	310.000
Otros	150.000
TOTAL (M\$)	8.060.300

Esta distribución anual es tentativa y podrá ser modificada adelantando o retrasando aportes si el proyecto lo requiere y según las condiciones de adjudicación del mismo.




Representante Legal Agente Ejecutor



Carta Compromiso Representante Legal Agente Asociado

Por el presente acuerdo de participación, con fecha 20 de mayo del 2005,. Juan Pablo Prieto Cox, Rector (S) de la Universidad de Talca manifiesta la intención de participar en el proyecto "*Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos" que será presentado al Concurso de Proyectos de Investigación y Desarrollo de FIA 2005.

La valorización de los aportes alcanza a la suma de \$5.953.872 (cinco millones novecientos cincuenta y tres mil ochocientos setenta y dos pesos), valorizado por las horas de trabajo del equipo técnico constituido por los profesores Hermine Vogel, Facultad de Ciencias Agrarias, e Iván Razmilic, Instituto de Química de Recursos Naturales por el año que dura el estudio.

Esta distribución anual es tentativa y podrá ser modificada adelantando o retrasando aportes si el proyecto lo requiere y según las condiciones de adjudicación del mismo.

Representante Legal Agente Asociado





Carta Compromiso Representante Legal Agente Asociado

Por el presente acuerdo de participación, con fecha 20 de mayo del 2005, Laura Ximena Polanco González, Gerente General del Laboratorios Ximena Polanco manifiesta la intención de participar en el proyecto "*Buddleja globosa*: Evaluación de Marcadores que permitan caracterizar la materia vegetal y los extractos orientados a la formulación de fitofármacos cicatrizantes u otros usos" que será presentado al Concurso de Proyectos de Investigación y Desarrollo de FIA 2005.

La valorización de los aportes se resume en el siguiente cuadro, desglosado por ítem presupuestario FIA y por año el año que dura el estudio.

Recursos Humanos:

- Profesionales:
 - Dra. Q.F. Ximena Polanco: \$360.000
 - Dra. Q.F. Sdenka Barbery: \$150.000
- Técnicos: \$46.000
- Mano de Obra: \$21.000
- Administrativos: \$12.500

- Equipamiento: \$300.000
- Infraestructura: \$390.000
- Otros: \$50.000
- Gastos Generales: \$62.490

TOTAL : \$1.391.990

Esta distribución anual es tentativa y podrá ser modificada adelantando o retrasando aportes si el proyecto lo requiere y según las condiciones de adjudicación del mismo.


Representante Legal Agente Asociado



ANEXO 7
**ANTECEDENTES LEGALES Y FINANCIEROS, Y PERFIL DEL AGENTE
POSTULANTE Y ASOCIADOS**



AFECTO

SANTIAGO, 13 de Noviembre de 2002

Con esta fecha la Rectoría de la Universidad ha expedido el siguiente decreto:

Vistos:

Lo dispuesto en el D.F.L. N° 153 de 1981, Decreto Supremo N° 161 de 2002 del Ministerio de Educación, Decretos Universitarios N° 1967 de 1990, 2465 de 2002

DECRETO:

Nómbrese en calidad de Propiedad a la persona que se señala, en el cargo que se menciona por el período de cuatro años a contar de la fecha que se indica

DECANATO

Nombre : NUÑEZ VERGARA LUIS JOAQUIN

R.U.T. : 004.863.692-6

Cargo : Decano No Academico Directiva, Propiedad
Jornada Completa, 44 Hrs. Semanales, Grado:03
ESU

A contar : 16 de Noviembre de 2002

Decr.Rela:3193/1998 (NUÑEZ VERGARA LUIS JOAQUIN)

R.Vacanc.: TERMINO PERIODO LEGAL DEL TITULAR

Deja de servir transitoriamente el cargo de Prof Categoría 44 hrs. DEX., -Prof Titular - Depto de Qca Far. y Toxic. de esta Facultad, mientras dure el presente nombramiento
Sirve además el cargo de Académico 6 hrs - Profesor Titular - Gr. 4° ESU., Propiedad, Depto. Qca. Farm. y Toxic. de esta Fac.

Impútese el gasto correspondiente al Título A, Subtítulo 1, Item 1.3 del Presupuesto Universitario.

Asumió funciones de acuerdo al Art. 38° de la Ley N° 17.654.

Páguese la remuneración correspondiente.

Tómese razón, regístrese y comuníquese.

Fdo. Prof. Luis A. Riveros, Rector y Cecilia Sepulveda Carvajal, Prorrector (S)

Lo que transcribo para su conocimiento

Antonio Zapata

Antonio Zapata Caceres
Secretario General (S)



CENTRALORIA GENERAL		
TOMA DE RAZON		
RECEPCION		
TO. DICO		
STRO		
TAB. TRAL		
ROL TOS		
ROL ADAS		
NES NALES		
CCION		
FE		

aloría Universidad
a de Partes
tición
sado