

INFORME TÉCNICO FINAL

Título de Proyecto	Cooperación universitaria en Formación, Investigación y Transferencia Tecnológica para el desarrollo de fitomedicamentos a partir de vegetales autóctonos como estrategia para potenciar el desarrollo humano y el mantenimiento sostenible de la comarca peruana de Cajamarca		
Fecha real de inicio	27-Marzo-2017	Fecha de finalización	31-Diciembre-2017
Localización geográfica	Cajamarca (Perú)		
Responsable del Proyecto	Ana Isabel Torres Suárez		

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO REALIZADO Y DE SUS MECANISMOS DE EJECUCIÓN, CON EXPLICACIÓN, EN SU CASO, DE LAS MODIFICACIONES REALIZADAS, SOBRE EL PROYECTO ORIGINAL

El objetivo general de este proyecto era articular desde la universidad, una estructura que permita aprovechar la riqueza en vegetales de interés medicinal de la región peruana de Cajamarca para potenciar su desarrollo económico, social y científico-tecnológico mediante su transformación en fitomedicamentos seguros, eficaces y accesibles. Para alcanzar este objetivo se han realizado actividades de formación a nivel de postgrado, actividades de transferencia de tecnologías y procesos, y actividades de investigación y desarrollo en coordinación con la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo (UPAGU) de Cajamarca (Perú). En el proyecto se han diseñado e impartido cursos de postgrado con la finalidad de capacitar al profesorado de la UPAGU y otros profesionales en el Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos en Formas sólidas Orales; se ha adquirido y puesto a punto equipamiento y se han transferido tecnologías de fabricación y de control de formas farmacéuticas sólidas (granulados, cápsulas y comprimidos) para poner en marcha una planta piloto; se ha definido una línea de investigación conjunta en fitoterapia y, como aplicación de todo esto, se ha llevado a cabo la investigación, desarrollo y fabricación (en la nueva planta de la UPAGU) de un prototipo de fitomedicamento. De esta forma el proyecto aporta, desde la universidad, una alternativa económica a la actual actividad minera, contribuyendo a impulsar el desarrollo sostenible y preservar la biodiversidad en la comarca de Cajamarca.

Para su ejecución se planificaron y se han ejecutado un total de 6 viajes:

- los viajes de 4 miembros del equipo de la UCM a la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo (UPAGU), de Cajamarca para impartir 2 cursos de formación a nivel de postgrado, y poner a punto el equipamiento básico y participar en actividades de transferencia de tecnologías para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y obtención de un prototipo
 - el viaje de la Decana de Ciencias de la Salud de la UPAGU a la UCM con el fin de conocer las instalaciones y el funcionamiento de la UCM para poder identificar fortalezas y debilidades de los recursos materiales y humanos de la UPAGU, y en función de éstas definir las demás actividades del proyecto.
 - el viaje y estancia en Madrid del estudiante de la UPAGU Ángel Lorenzo Mendoza Guarniz para llevar a cabo la investigación y el desarrollo de una formulación de comprimidos a partir de una especie vegetal previamente seleccionada, iniciándose una línea de investigación conjunta que se ha ido desarrollando a lo largo de todo el proyecto.
- Además se creó un equipo mixto que ha trabajado en la revisión del equipamiento básico e instalaciones necesarias para la puesta en marcha de una planta piloto en la UPAGU para la fabricación y control de cápsulas y comprimidos, y en la elaboración de protocolos para la transferencia de tecnologías y procesos de fabricación ya implementados en la UCM.

Por último, todas las actividades realizadas se han articulado y seguido mediante reuniones mensuales presenciales o por videoconferencia entre los miembros del equipo de la UCM y los miembros del equipo de la UPAGU.

Modificaciones realizadas sobre el proyecto original:

1.- DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS DIFERENTES ACTIVIDADES: se han producido ligeros cambios en el cronograma inicial con el fin de adaptar los viajes a la disponibilidad de presupuesto y a las actividades académicas de la UPAGU.

- El viaje a la UCM de la profesora de la UPAGU Carla Rodríguez (Actividad 1) se retrasó un mes (de marzo a abril) por falta de presupuesto (la primera transferencia se recibió el 29 de marzo). Como consecuencia las demás actividades del proyecto sufrieron un retraso de un mes: la Actividad 3 (revisión de equipamiento e instalaciones) se inició en mayo, tras el regreso a la UPAGU de la Profa. Rodríguez, en vez de en abril; y la actividad 5 (transferencia de tecnologías y procesos) retrasó su inicio al mes de septiembre.

- La estancia en la UCM del estudiante de la UPAGU (Actividad 4) se adelantó a mayo-junio-julio (estaba prevista en septiembre-octubre-noviembre) por deseo de los profesores de la UPAGU, que preferían que el estudiante estuviera de retorno en Cajamarca para colaborar en las actividades de transferencia de tecnologías y procesos (actividad 5).

- El viaje a la UPAGU de la profesora de la UCM Ana Fernández y la estudiante de la UCM Ana Isabel Fraguas se retrasó de mayo a septiembre, como consecuencia del adelanto del viaje del estudiante de la UPAGU a la UCM.

Estos cambios en el cronograma no han supuesto ninguna modificación de las actividades realizadas ni de los objetivos del proyecto.

2.- DURACIÓN DE LA ESTANCIA EN LA UCM DEL ESTUDIANTE DE LA UPAGU: estaba prevista una estancia de 3 meses, dentro de la actividad 4. El objetivo de la estancia era realizar la investigación necesaria para desarrollar al menos un fitomedicamento de la especie vegetal seleccionada en forma de comprimidos que reuniera todos los requisitos tecnológicos para su utilización en terapéutica. Sin embargo el estudiante regresó de forma prematura y repentina a Perú sin que hubiera finalizado el segundo mes de estancia y con el objetivo parcialmente alcanzado. Este regreso prematuro hizo imposible la finalización de la actividad 4 tal como estaba inicialmente diseñada. Con el fin de que no se resintiera el proyecto y tras el análisis de la situación, en reunión mantenida entre los responsables del proyecto de la UPAGU y la UCM se acordó que la parte de la investigación y desarrollo de la formulación de comprimidos pendiente de ejecutar se llevara a cabo en la UPAGU aprovechando las visitas de la Profa. Ana Fernández y Ana I. Fraguas (se desarrollarán granulados y se realizarán los ensayos de control correspondientes), y de Ana Isabel Torres y Juan Aparicio (se desarrollarán los comprimidos y se realizarán los ensayos de control correspondientes). Antes de estas visitas, los componentes del equipo de la UPAGU se comprometieron a, aprovechando la documentación generada durante la estancia del estudiante Ángel Mendoza y con el apoyo por videoconferencia y correo electrónico del equipo de la UCM, formar a un nuevo estudiante para que pueda participar en el desarrollo de las formulaciones durante las visitas del equipo de la UCM a Cajamarca. Esta nueva estudiante ha sido Miriam Violeta Gómez Rodríguez, que ha desarrollado todas las actividades de forma muy satisfactoria.

3.-GASTOS ASUMIDOS POR LA UPAGU: La UPAGU ha asumido una serie de gastos que inicialmente estaban presupuestados dentro del proyecto.

- Al viajar el estudiante de la UPAGU a Madrid en los meses de mayo-julio no se pudo encontrar un pasaje de avión Cajamarca-Lima-Madrid (i/v) que se ajustara al presupuesto máximo autorizado en la convocatoria del proyecto (1200€). Como solución la UPAGU asumió el coste del pasaje Cajamarca-Lima (i/v) y al proyecto se cargó el importe del viaje Lima-Madrid (i/v).

- Alojamiento y manutención de la Profa. Carla Rodríguez en Lima, al perder la conexión con el vuelo Lima-Madrid.

- Edición y publicación de los manuales docentes. Los manuales docentes están en proceso de revisión para su publicación. Al haber finalizado ya el proyecto, los gastos de edición correrán a cargo de la editorial de la UPAGU.

DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS PREVISTOS Y GRADO DE CUMPLIMIENTO

El objetivo general del proyecto era articular desde la universidad, una estructura que permita aprovechar la biodiversidad en vegetales de interés medicinal de la región para potenciar su desarrollo económico, social y científico-tecnológico, mediante su transformación en fitomedicamentos seguros, eficaces y accesibles, lo que conlleva actividades de formación a nivel de postgrado, actividades de transferencia de tecnologías y procesos, y actividades de investigación y desarrollo.

Conforme a lo expuesto, el objetivo general del proyecto se ha articulado mediante los siguientes **objetivos específicos**:

1.- **Implementación de dos cursos de postgrado**, en la UPAGU, para la formación en la fabricación y control de

calidad de fitomedicamentos en formas farmacéuticas sólidas (cápsulas y comprimidos) a partir de plantas autóctonas con potencial interés medicinal. Estos dos cursos serían la base para generar un primer núcleo de personal capacitado en Desarrollo y fabricación de fitomedicamentos.

Objetivo totalmente cumplido. Se han impartido dos cursos:

- "De la planta medicinal al diseño de fitomedicamentos", impartido en la UPAGU por Ana M^a Fernández y Ana Isabel Fraguas, de la UCM, del 13 al 22 de septiembre.

- "Implementación de una planta piloto para la elaboración y el control de calidad de fitomedicamentos en forma de comprimidos y cápsulas", impartido en la UPAGU por Ana Isabel Torres y Juan Aparicio, de la UCM, del 8 al 17 de noviembre.

Estos dos cursos fueron un completo éxito, de manera que hubo que limitar las plazas a los puestos disponibles en el laboratorio. Asistieron a cada curso 30 alumnos, de los que 7 fueron docentes de la UPAGU y constituyen el primer núcleo personal capacitado en Desarrollo y fabricación de fitomedicamentos. El objetivo ha sido totalmente alcanzado.

2.- Transferencia tecnológica para puesta en marcha de una planta piloto para la elaboración de formulaciones fitomedicinales en forma de cápsulas y comprimidos a partir de especies autóctonas. Se creó un grupo de trabajo que elaboró un listado con las necesidades básicas en cuanto a equipamiento e instalaciones de la UPAGU para la fabricación y control de cápsulas y comprimidos, y los requisitos mínimos de los equipos a adquirir. Contando con este equipamiento, desde la UCM se han elaborado protocolos para la transferencia de diferentes tecnologías y procesos para la fabricación y control de cápsulas y comprimidos. Éste ha sido el objetivo más difícil de alcanzar, por la dificultad de encontrar proveedores de equipos que reúnan los requerimientos oficiales, dispuestos entregar los equipos en la sierra norte de Perú, y que proporcionaran un servicio técnico adecuado, sin duplicar y hasta triplicar el precio. A pesar de las dificultades se ha conseguido y se ha puesto a punto el equipamiento necesario para hacer la transferencia, desde la UCM, de tecnologías para la fabricación de cápsulas a partir de un producto pulverulento y a partir de un granulado; y de comprimidos, convencionales y efervescentes, por compresión directa por compresión previa granulación húmeda. Además se han puesto a punto procedimientos básicos de control analítico y se han adquirido y puesto a punto algunos equipos de control de farmacotecnia, si bien no ha sido posible adquirir un disgregador ni un disolutor conforme a farmacopeas antes de la finalización del proyecto. A pesar de todas las dificultades encontradas, el objetivo se considera alcanzado.

3.- Definición de una línea de investigación conjunta sobre formulación de productos naturales de interés medicinal. La fitoterapia es un área de investigación de gran actualidad que, en el caso del proyecto permitirá aportar una base científica al uso tradicional de las plantas medicinales de la comarca; descubrir nuevos usos en terapéutica de diferentes especies vegetales; y diseñar y desarrollar, a partir de estas especies, medicamentos de origen vegetal seguros, eficaces y accesibles para la población. Este objetivo se ha alcanzado totalmente. Tras un profundo estudio bibliográfico se acordó trabajar con la especie *Sambucus peruviana*. Se ha determinado su efecto hipolipemiante y se ha relacionado de forma global con el contenido en polifenoles. Además se ha iniciado la identificación y cuantificación de los activos específicos responsables de su actividad farmacológica (quercetina-3-Oglucósido, isorhamnetina-3-O-glucósido, cianidín-3-glucósido y ácido ursólico). Se han seleccionado las hojas para diseñar dos fitomedicamentos: en forma de cápsulas y comprimidos. Se ha llevado a cabo la caracterización completa de la materia prima y se han realizado estudios de preformulación y de formulación. La investigación realizada abre una interesante línea de colaboración entre la UCM y la UPAGU.

4. - Diseño y desarrollo de un prototipo: como aplicación y verificación de que la estructura universitaria creada para la capacitación en Investigación, Desarrollo y Fabricación de Medicamentos de origen vegetal funciona correctamente se proyectó la fabricación en la UPAGU del prototipo de fitomedicamento previamente diseñado y desarrollado. Este objetivo se ha alcanzado totalmente. En las instalaciones de la UPAGU, con los equipos previamente puestos a punto y con las tecnologías transferidas se ha procedido a la fabricación y control de dos prototipos: un lote de cápsulas y un lote de comprimidos elaborados a partir de hojas de *Sambucus peruviana* que, desde el punto de vista farmacotécnico, reúnen todos los requisitos para su utilización en terapéutica.

EXPLICACIÓN DETALLADA DE LOS RESULTADOS PREVISTOS Y GRADO DE CUMPLIMIENTO

Resultados previstos:

- Capacitar a un grupo de profesores de la UPAGU en Desarrollo y fabricación de fitomedicamentos. En el proyecto se ha trabajado con medicamentos sólidos orales: cápsulas y comprimidos. Mediante los dos cursos impartidos, a los que han asistido 7 profesores (5 de teoría y prácticas y 2 de prácticas) de la licenciatura en farmacia de la UPAGU, las actividades de puesta a punto de los equipos de fabricación y de farmacotecnia, la obtención de los prototipos y la

investigación realizada, la UPAGU dispone actualmente de un equipo de profesores con conocimientos y competencias suficientes para poder abordar la impartición de estudios de postgrado especializados en el Desarrollo y Fabricación de formas sólidas orales de fitomedicamentos.

- Elaboración de dos manuales docentes: se han elaborado dos manuales docentes ("De la planta medicinal al diseño de fitomedicamentos" y "Implementación de una planta piloto para la elaboración y el control de calidad de fitomedicamentos en forma de comprimidos y cápsulas", que se han utilizado para la impartición de los cursos en la UPAGU por parte del equipo de la UCM. Los manuales están en proceso de revisión, completándose en función de las deficiencias en formación del alumnado detectadas durante la impartición de los cursos, y ya se ha acordado su edición por la editorial de la UPAGU. Estos manuales servirán de apoyo para la formación, a nivel de postgrado, de nuevos profesionales expertos en Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos.

- Puesta en marcha de una planta piloto para la fabricación y control de fitomedicamentos en forma de cápsulas y comprimidos. Se han puesto a punto y enseñado el manejo de los equipos de fabricación y de control, y se ha trabajado en el diseño de la sala, donde se ha instalado todo el equipamiento. La planta se ha utilizado para la fabricación y control de un prototipo de fitomedicamento en cápsulas y otro en comprimidos. Esta planta se podrá utilizar, en un futuro, tanto para la capacitación de nuevos profesionales expertos en Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos, como para realizar actividades de Investigación y Desarrollo dentro del campo de los fitomedicamentos.

- Publicación de la investigación realizada: de momento la investigación realizada en el proyecto se ha presentado en el VII Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas, celebrado en Riobamba, Ecuador, del 29 de noviembre al 1 de diciembre de 2018 dentro de la ponencia "Oportunidades de investigación en plantas medicinales". Se está preparando el manuscrito para su publicación en una revista científica.

El proyecto y los resultados alcanzados también se han presentado en la XVI Semana de la Ciencia en una exposición con el título "Plantas que curan: formulación de medicamentos a partir de vegetales" (16 y 17 de noviembre de 2017), con un total de 76 asistentes.

Todos estos resultados obtenidos avalan el alto grado de cumplimiento de las actividades descritas en el proyecto y los objetivos alcanzados.

RELACIÓN DETALLADA DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS Y GRADO DE EJECUCIÓN

ACTIVIDAD 1: viaje a Madrid (2 semanas), en el primer semestre de 2017 de la profesora CARLA CECILIA RODRÍGUEZ ZEGARRA, Decana de Ciencias de la Salud de la UPAGU.

La profesora Rodríguez Zegarra estuvo en Madrid del 23 de abril al 6 de mayo. Durante esta estancia visitó las instalaciones del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y del Instituto Universitario de Farmacia Industrial de la UCM, realizándose las siguientes actividades:

a)- revisó y anotó las características del equipamiento de que se dispone para la elaboración y control de diferentes formas farmacéuticas, en especial el relacionado con comprimidos y cápsulas, manteniendo continuas conversaciones con la Profa. Torres respecto a las exigencias mínimas que debe reunir este equipamiento.

b)- se le explicó la gestión de un curso de formación para personal de una empresa gestionado a través de un contrato Art. 83, y participó en la ejecución del mismo.

c)- se le explicó la gestión de un contrato de investigación Art. 83 sobre la elaboración de comprimidos a partir de un producto de origen vegetal en el que está trabajando el equipo de la UCM, y participó en la planificación y ejecución del mismo.

d)- revisó las últimas tesis doctorales y trabajos fin de máster elaborados en el Departamento.

e)- mantuvo una reunión con la Profa. Torres y la Profa. Fernández (3-5-17) donde quedó definida la estructura y los contenidos de los dos cursos que se impartirán en Cajamarca para la capacitación del profesorado en la fabricación de medicamentos a partir de vegetales y el control de calidad de los productos obtenidos. Se acordó que ambos cursos se oferten como cursos de postgrado.

f)- mantuvo una reunión con los integrantes del equipo de la UCM (4-5-17) en la que se analizó el equipamiento básico de la futura planta piloto, los requisitos mínimos de estos equipos y se estudiaron diferentes proveedores; se definieron las características del prototipo a desarrollar; y se definió como línea de investigación conjunta el desarrollo de fitomedicamentos a partir de especies del género Sambucus y evaluación de sus propiedades terapéuticas. Se detalló el plan de trabajo del estudiante Ángel Mendoza durante su estancia en la UCM: se decidió trabajar con la especie Sambucus nigra, recolectada en la comunidad de Madrid; y que presenta grandes analogías botánicas con la especie Sambucus peruviana, con la que está trabajando el equipo de la UPAGU evaluando sus propiedades antihiperlipémicas.

g) mantuvo una reunión con el Profesor Antonio Galán de la Universidad CEU-San Pablo para que apoye al estudiante

en la recolección de las hojas de *Sambucus nigra* para su posterior procesamiento en las instalaciones de la UCM. Además, el Prof Galán nos proporciona hojas de *Sambucus peruviana* de manera que como parte del proyecto se pueda hacer una comparativa en cuanto a las características como materia prima y el contenido en activos de las dos especies (peruana y española).

h) participó en la gestión del alojamiento en Madrid del estudiante de la UPAGU Ángel Mendoza.

Actividad ejecutada conforme a su planificación, habiéndose alcanzado plenamente los objetivos previstos.

ACTIVIDAD 2: viaje a Cajamarca (dos semanas), de la profesora ANA MARÍA FERNÁNDEZ CARBALLIDO y la estudiante de postgrado ANA ISABEL FRAGUAS SÁNCHEZ.

La estancia en la UPAGU se realizó del 10 al 24 de septiembre. Durante esta estancia se realizaron las siguientes actividades:

- Impartieron el curso sobre "De la planta medicinal al diseño de fitomedicamentos", destinado a la capacitación de profesores de la UPAGU y profesionales en el Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos. Se elaboró un manual docente con los contenidos del curso que se entregó a los participantes. En el curso participaron, entre otros, los profesores de la UPAGU Carla Cecilia Rodríguez Zegarra, Patricia Ivonne Minchán Herrera, Martha Adriana Sánchez Uceda y Fredy Martos Rodríguez.

- Entrenaron a la alumna Miriam Gómez Rodríguez en el diseño y desarrollo de comprimidos a partir de hojas de *Sambucus peruviana*.

- Se trabajó en la sala destinada a planta de fabricación de medicamentos sólidos, poniendo a punto el equipamiento necesario para la caracterización farmacotécnica de la materia prima y para la fabricación de dos tipos de granulados: convencionales y efervescentes, utilizando tecnologías previamente desarrolladas en la UCM.

- Se trabajó junto a los profesores de la UPAGU en la determinación del contenido total en polifenoles de las hojas de *Sambucus Peruviana*.

- Fueron entrevistadas por la cadena de televisión "Canal Norte" y para el canal de noticias de la UPAGU (difusión a través de Facebook y Twitter) ; y explicaron el objetivo del proyecto y las actividades que se estaban realizando en la UPAGU en colaboración con la UCM.

- Mantuvieron reuniones con el grupo de trabajo de la UPAGU para revisar todo el desarrollo del proyecto.

- Mantuvieron una reunión con el Rector, el Vicerrector de Investigación, el Vicerrector Académico y la Decana de Ciencias de la Salud en la que se analizó el interés del proyecto para la UPAGU y para el desarrollo económico de la región.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado plenamente los objetivos previstos e incluso superándose, especialmente debido a la amplia difusión que se pudo dar del proyecto a través de medios de comunicación regionales.

ACTIVIDAD 3: revisión de equipamiento e instalaciones para la puesta en marcha de la planta piloto. Para la ejecución de esta actividad:

- se creó un grupo de trabajo formado por los profesores Patricia Ivonne Minchán Herrera, Martha Adriana Sánchez Uceda y Fredy Martos Rodríguez de la UPAGU; y Manuel Córdoba Díaz y Damián Córdoba Díaz de la UCM. Este grupo ha trabajado sobre el listado de necesidades de equipos elaborado durante la visita de la Profa. Rodríguez. Se han buscado proveedores y se les han solicitado presupuestos. Mediante videoconferencias y correos electrónicos se han ido analizando las diferentes ofertas, hasta la selección de aquel que oferta un equipo conforme a especificaciones, que se compromete a entregarlo en un tiempo razonable, y con servicio de mantenimiento de acceso desde Cajamarca. Todo esto ha supuesto numerosas gestiones por parte del equipo de la UPAGU, apoyado por el equipo de la UCM.

Después de todas estas gestiones se adaptó, en la UPAGU, un laboratorio como sala destinada a la fabricación y control de medicamentos sólidos orales (cápsulas y comprimidos). Esta sala se equipó con granatario, molino de cuchillas, estufa de secado, tamices granuladores, encapsuladoras semiautomáticas, máquina de comprimir monopunzón, termohigrómetro, termobalanza de secado, equipo de determinación de fluidez de polvos, tamices analíticos, probeta para la determinación de densidad aparente de polvos, calibres, durómetro con lector, balanza de precisión, pHímetro, microscopio, espectrofotómetro UV/visible, centrífuga, agitadores magnéticos y agitador de tubos. Además se adquirió todo el material fungible necesario para el desarrollo de medicamentos y los ensayos de control. También se adquirieron los reactivos necesarios para los ensayos de control, y se consiguió una batería de excipientes que permiten abordar la fabricación de diferentes formulaciones de comprimidos y cápsulas. Para conseguir los excipientes fue necesario contar con la colaboración de una empresa farmacéutica de la región.

- las profesoras Ana M^a Fernández y Ana Isabel Torres, durante sus estancias en la UPAGU, revisaron y pusieron en marcha los diferentes equipos, y entrenaron en su utilización al equipo de la UPAGU.

Ha resultado muy difícil encontrar proveedores de equipos que reúnan los requerimientos oficiales (de la farmacopea de USA, que es la que utilizan en Perú), dispuestos a entregar los equipos en la sierra norte de Perú, y que proporcionen un servicio técnico adecuado, sin duplicar y hasta triplicar el precio. A pesar de las dificultades se ha conseguido el equipamiento básico necesario para la fabricación de comprimidos y cápsulas a partir de hojas de vegetales, y los

principales equipos para llevar a cabo los ensayos de control analítico y de farmacotecnia, si bien no ha sido posible adquirir un disgregador ni un disolutor conforme a farmacopeas. La UPAGU sigue realizando gestiones para conseguir estos equipos. Cabe mencionar que, ante la dificultad de conseguir un durómetro en Perú, la profa Torres lo adquirió en España y lo llevó consigo en su viaje a la UPAGU.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado en un 90% los objetivos previstos.

ACTIVIDAD 4: estancia de investigación en la UCM del estudiante de la UPAGU ANGEL LORENZO MENDOZA GUARNIZ para llevar a cabo el diseño y desarrollo de al menos una formulación en comprimidos de la especie vegetal previamente seleccionada. Esta actividad se realizó bajo la supervisión de los profesores Ana Isabel Torres Suárez, Manuel Córdoba Díaz Y Damián Córdoba Díaz. Mediante esta actividad se pretendía iniciar una línea de investigación conjunta en fitomedicamentos y llegar a diseñar una formulación prototipo que posteriormente se procederá a fabricar y a realizar los ensayos de control en la nueva planta de la UPAGU.

Previamente a la estancia en la UCM, el estudiante junto con los profesores de la UPAGU realizaron:

- una revisión bibliográfica de las propiedades medicinales de la especie seleccionada: *Sambucus peruviana*/*Sambucus nigra*.

- la determinación del efecto hipolipidémico de las hojas de *Sambucus peruviana* en pacientes con hipercolesterolemia.

El estudiante Ángel Mendoza llegó a Madrid el 6 de mayo de 2017. Durante su estancia en la UCM ha realizado las siguientes actividades:

- Revisión bibliográfica de las propiedades medicinales de la especie seleccionada: *Sambucus peruviana*/*Sambucus nigra*. Esta revisión se inició en Cajamarca.

- Entrenamiento en la utilización de la máquina de comprimir, disgregador, durómetro, friabilómetro, disolutor, termo balanza de secado, granatario, balanza analítica, pHímetro, equipo para determinar la densidad aparente, centrífuga, espectrofotómetro. De cada uno de estos equipos elaboró un PNT (procedimiento Normalizado de Trabajo).

- Salida al campo para la recolección de hojas de *Sambucus nigra*: con la ayuda del Prof. Galán.

- Secado de las hojas recolectadas, en las instalaciones de la UCM.

- Definición y puesta punto de un método para la cuantificación de polifenoles en las hojas recolectadas.

- Pulverización de las hojas secas, utilizándose tres métodos de pulverización con el fin de determinar el efecto sobre el contenido en polifenoles.

- Estudio comparativo del contenido en polifenoles de las hojas de *Sambucus nigra* y de *Sambucus peruviana*.

- Determinación de la densidad aparente, compactabilidad, fluidez, contenido en humedad y tamaño de partícula de las hojas pulverizadas que se utilizarán como materia prima para la elaboración de comprimidos.

- Definición de las características de los comprimidos a desarrollar en cuanto a dosis, tamaño de la forma farmacéutica final y posibles técnicas de elaboración. Definición de especificaciones en cuanto a contenido en humedad, dureza, friabilidad y disgregación para lo que se realizó una revisión tanto de la USP (Farmacopea de EEUU) como de la Farmacopea Europea, identificándose posibles diferencias entre una y otra.

El 21 de junio, el estudiante Ángel Mendoza regresa de forma repentina y prematura a Cajamarca, lo que hace imposible la finalización de la actividad 4 tal como estaba programada. El estudiante Ángel Mendoza es sustituido por Miriam Violeta Gómez Rodríguez, que continua desde Cajamarca con las tareas programadas dentro de la actividad 4:

- Antes de las estancias en la UPAGU de los miembros del equipo de la UCM, los componentes del equipo de la UPAGU, aprovechando la documentación generada durante la estancia de Ángel Mendoza y con el apoyo por videoconferencia y correo electrónico del equipo de la UCM, instruyen a la nueva estudiante en las tareas de la actividad 4 ya ejecutadas.

- Selección de excipientes y elaboración de dos granulados a partir de las hojas pulverizadas de *Sambucus peruviana*, con diferente composición, y determinación de sus características farmacotécnicas (densidad aparente, compresibilidad, fluidez, contenido en humedad, tamaño de partícula, friabilidad) de cara a su utilización como productos intermedios en la elaboración de comprimidos. Esta tarea se realizó durante la estancia de la Profa. Ana Fernández y Ana I. Fraguas en la UPAGU.

- Selección de excipientes y elaboración, a partir de las hojas pulverizadas de *Sambucus peruviana*, de 4 formulaciones de comprimidos, dos obtenidas por compresión directa y las otras dos elaboradas a partir de los granulados previamente desarrollados. Realización de los ensayos de control (dimensiones, contenido en humedad, dureza, friabilidad y disgregación) y selección de la formulación que más se ajusta a los requerimientos oficiales. Esta tarea se realizó durante la estancia de la Profa. Ana Isabel Torres y Juan Aparicio en la UPAGU.

De forma paralela, en la UCM se inicia la determinación de los componentes activos de la especie *Sambucus peruviana*. La caracterización de la especie vegetal, en cuanto a composición y propiedades de interés medicinal, es una tarea que estaba prevista realizar íntegramente por el equipo de trabajo de la UPAGU, en sus instalaciones. Sin embargo, las importantes propiedades farmacológicas identificadas en el vegetal seleccionado (propiedades hipolipemiantes y antitumorales) nos llevaron a intentar una caracterización más exhaustiva de los componentes responsables de estos efectos, no limitándonos únicamente a la determinación global de compuestos polifenólicos. Ya que la UPAGU no dispone de equipamiento analítico para llevar a cabo estas determinaciones (se ha de trabajar con

cromatografía líquida de alta eficacia y columnas separativas especiales) se abordó el estudio desde la UCM. Cabe mencionar que en esta definición de la línea de investigación conjunta se detectó una importante debilidad en el grupo de investigación de la UPAGU relacionada con su capacidad para poner a punto y validar procedimientos de análisis cuantitativo de sustancias con actividad farmacológica, aspecto que se ha tenido en cuenta en la solicitud de un nuevo proyecto de CUD continuación del presente.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado completamente los objetivos previstos.

- Actividad 5: transferencia de tecnologías y procesos para la fabricación y control de cápsulas y comprimidos.

Para la ejecución de esta actividad inicialmente se creó un grupo de trabajo con los profesores Ivan Torres Marquina, Patricia Ivonne Minchán Herrera, Martha Adriana Sánchez Uceda y Fredy Martos Rodríguez de la UPAGU; y Manuel Córdoba Díaz Y Damián Córdoba Díaz de la UCM. Este grupo trabajó mediante videoconferencias y por correo electrónico. Una vez definidas las tecnologías a transferir en función del equipamiento disponible, y elaborados los protocolos correspondientes desde la UCM, se aprovecharon los viajes a Cajamarca de las profesoras de la UCM Ana Fernández y Ana Isabel Torres para implementarlas en la planta de la UPAGU. Las tecnologías y procesos transferidos fueron:

- proceso de elaboración de granulados convencionales por vía húmeda.
- proceso de elaboración de granulados efervescentes por vía húmeda.
- proceso para la fabricación de comprimidos por compresión directa.
- proceso para la fabricación de comprimidos por compresión previa granulación.
- proceso para la fabricación de cápsulas de gelatina dura.
- tecnologías para la evaluación de la velocidad de disolución de formas sólidas orales en ausencia de disolutor conforme a USP.
- tecnologías para la caracterización reológica de materias primas pulverulentas.
- metodología para la determinación por espectrofotometría de compuestos polifenólicos en productos vegetales.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado completamente los objetivos previstos.

ACTIVIDAD 6: viaje a Cajamarca (dos semanas) de la profesora ANA ISABEL TORRES SUÁREZ y el estudiante de postgrado JUAN APARICIO BLANCO.

La estancia en la UPAGU se realizó del 4 al 19 de noviembre. Durante esta estancia se realizaron las siguientes actividades:

- Impartieron el curso sobre "Implementación de una planta piloto para la elaboración y el control de calidad de fitomedicamentos en forma de comprimidos y cápsulas", destinado a la capacitación de profesores de la UPAGU y profesionales en el Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos. Se elaboró un manual docente con los contenidos del curso que se entregó a los participantes. En el curso participaron, entre otros, los profesores de la UPAGU Carla Cecilia Rodríguez Zegarra, Patricia Ivonne Minchán Herrera, Martha Adriana Sánchez Uceda y Fredy Martos Rodríguez.
- Entrenaron a la alumna Miriam Gómez Rodríguez en el diseño y desarrollo de comprimidos y cápsulas a partir de hojas de Sambucus peruviana.
- Se trabajó en la sala destinada a planta de fabricación de medicamentos sólidos, poniendo a punto el equipamiento necesario para la fabricación de comprimidos y de cápsulas y para la realización de los controles farmacotécnicos.
- Se supervisó la transferencia de las tecnologías y procesos desarrollados en la UCM y a partir de ellos se fabricó en las instalaciones de la UPAGU un prototipo de comprimidos y otro prototipo de cápsulas obtenidos a partir de hojas de Sambucus peruviana. Ambos prototipos se caracterizaron desde el punto de vista farmacotécnico siguiendo los protocolos transferidos por la UCM.
- Fueron entrevistados por la cadena de televisión "Canal Norte" y para el canal de noticias de la UPAGU (difusión a través de Facebook y Twitter); y explicaron el objetivo del proyecto y las repercusiones que podría tener para la región.
- Mantuvieron reuniones con el grupo de trabajo de la UPAGU para revisar todo el desarrollo del proyecto y en especial los resultados de la investigación realizada y las vías para su publicación.
- Mantuvieron una reunión con el Rector, el Vicerrector de Investigación, el Vicerrector Académico y la Decana de Ciencias de la Salud en la que se analizaron los resultados obtenidos en el proyecto y las estrategias a establecer para su continuación, haciéndose especial hincapié en la posibilidad de, a partir de este proyecto, armar en la UPAGU una Maestría en Plantas Medicinales y abrir una línea de investigación de Doctorado.
- Asistieron al acto académico conmemorativo del aniversario de la creación de la UPAGU al que también asistieron las autoridades políticas de la región y donde se resaltó la importancia del proyecto de colaboración con la UCM.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado plenamente los objetivos previstos e incluso superándose, especialmente debido a la amplia difusión que se pudo dar del proyecto a través de medios de comunicación regionales.

- Actividad 7: Reuniones mensuales por videoconferencia. En esta actividad han participado todos los profesores de la UPAGU y de la UCM. Además de las reuniones por videoconferencia se han producido numerosas reuniones presenciales con el fin de coordinar las actividades y realizar el seguimiento del proyecto. Además se ha mantenido

una comunicación constante por correo electrónico con el fin de organizar y ejecutar las diferentes actividades.

- Reunión por videoconferencia el 30 de marzo de 2017, con asistencia del Sr. Rector de la UPAGU y los participantes en el proyecto de ambas universidades. Se presentaron todos los participantes en el proyecto y se establecieron las líneas de actuación y los grupos de trabajo.
- Reuniones presenciales del grupo de la UCM con la Profa. Rodríguez durante su estancia en la UCM: en la primera semana de mayo.
- Reunión por videoconferencia el 30 de mayo de 2017, para hacer el seguimiento de las actividades del estudiante Ángel Mendoza en la UCM y revisar los avances realizados en la ejecución de la actividad 3.
- Reuniones por videoconferencia el 4 y el 19 de julio de 2017, con la asistencia del Prof. Iván Torres y la Profa. Carla Rodríguez por parte de la UPAGU; y de la Profa. Ana Isabel Torres por parte de la UCM. El objetivo principal fue concretar la forma de continuar con éxito la ejecución de todas las tareas incluidas en la actividad 4.
- Reunión por videoconferencia el 12 de julio de 2017, para definir todas las necesidades en materiales y reactivos para equipar la sala de fabricación de fitomedicamentos.
- Reuniones por videoconferencia el 10 agosto y el 8 de septiembre de 2017: con el fin de definir las actividades a realizar durante la estancia de la profesora Ana Fernández y Ana Isabel Fraguas en septiembre.
- Reuniones presenciales del grupo de la UPAGU con la profesora Ana Fernández y Ana Isabel Fraguas, durante su estancia en la UPAGU del 10 al 24 de septiembre.
- Reunión por videoconferencia el 6 de octubre: con el fin de definir las actividades a realizar durante la estancia de la profesora Ana Isabel Torres y Juan Aparicio en noviembre, y para organizar la presentación del proyecto en la XVI Semana de la Ciencia.
- Reuniones presenciales del grupo de la UPAGU con la profesora Ana Isabel Torres y Juan Aparicio durante su estancia en la UPAGU del 4 al 19 de noviembre.
- Reunión presencial de Ana Isabel Torres, Carla Rodríguez e Iván Torres en el entorno de la reunión de la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia, celebrada del 29 de noviembre al 1 de diciembre en Riobamba (Ecuador), con el fin de elaborar una propuesta de red colaborativa de investigación en Fitoterapia, con el apoyo de Félix Andueza de la Universidad Central de Ecuador, y Blanca Saldaña e Ysabel Igotia de la Universidad Autónoma Gabriel René Moreno (Bolivia).
- Reuniones por videoconferencia el 15 de diciembre de 2017 y el 4 de enero de 2018, para extraer conclusiones, evaluar la sostenibilidad de las acciones desarrolladas en el proyecto, y definir los objetivos y líneas de actuación para la solicitud de un nuevo proyecto de cooperación entre ambas universidades.

Actividad completamente ejecutada, habiéndose alcanzado plenamente los objetivos previstos.

BENEFICIARIOS: DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN. GRADO DE PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO

Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo: Su dedicación y compromiso con el proyecto ha sido total. Han participado, como miembros del equipo de trabajo el Vicerrector Académico, la Decana de Ciencias de la Salud y el Director de la Carrera de Farmacia, además de otras dos profesoras del Área de Farmacia. Además, han participado en los cursos de capacitación tres profesores más. En total han sido 7 los profesores de la UPAGU que han recibido capacitación en el Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos en formas sólidas orales. Como consecuencia de la ejecución del proyecto, la UPAGU dispone de una sala con las instalaciones y equipamiento básico necesario para la fabricación y control de comprimidos y cápsulas a partir de partes de vegetales, y con el material y equipamiento analítico necesario para la realización de los controles correspondientes. El personal de la UPAGU ha recibido entrenamiento para la correcta utilización de estos equipos. Por último, el personal de la UPAGU ha implementado los diferentes protocolos desarrollados por la UCM que permiten la fabricación de comprimidos y cápsulas mediante diferentes tecnologías; así como procedimientos para llevar a cabo diferentes controles de calidad sobre los medicamentos. Por todo ello, consideramos que la UPAGU, tras la ejecución del proyecto, dispone de las instalaciones, equipamiento y personal cualificado para poder ofertar una capacitación en Desarrollo de Fitomedicamentos en Formas Sólidas Orales.

Los destinatarios de esta capacitación que ofertaría la UPAGU serían titulados en farmacia con interés en montar su propio laboratorio de fabricación de Fitomedicamentos, de abrir y trabajar en una línea de Fitomedicamentos en un laboratorio ya en marcha, o en crear una zona de elaboración de fitomedicamentos como anexo a una oficina de Farmacia. La creación de esta nueva actividad económica alternativa beneficiará a la población rural de la región (se estima que es el 68% de la población), potenciándose el cultivo familiar y la recolección de las plantas medicinales a utilizar como materias primas para la fabricación de los Fitomedicamentos.

La alta participación de la UPAGU en el proyecto no se ha limitado a su personal sino que ha realizado una fuerte

inversión en la adaptación de espacios y en la adquisición de equipamiento y materiales para la implementación de la sala de fabricación y control de Fitomedicamentos. Además ha sufragado los gastos de alojamiento y manutención de los miembros del equipo de la UCM durante su estancia en la UPAGU, y ha hecho frente a otros gastos imprevistos que se han generado durante la ejecución del proyecto, como los billetes de avión Cajamarca-Lima (i/v) del estudiante de la UPAGU, el alojamiento y manutención de la Profa. Carla Rodríguez en su tránsito en Lima y los gastos de publicación de los manuales docentes generados en el proyecto.

VALORACIÓN GLOBAL DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO, PERSPECTIVAS DE VIABILIDAD/SOSTENIBILIDAD DEL PROYECTO

De forma global, el proyecto se ha ejecutado conforme al plan previsto, con ligeras modificaciones en el cronograma que no ha supuesto ninguna alteración ni en las actividades a realizar ni en los objetivos alcanzados. La principal desviación técnica ha sido la no permanencia del estudiante de la UPAGU en la UCM durante los 3 meses programados, pero las actividades previstas han sido igualmente ejecutadas por el sustituto seleccionado por la UPAGU.

El grado de satisfacción de la UPAGU con los resultados del proyecto es muy alto y nos han manifestado su interés en continuar con esta línea de actuación. Si con el proyecto actual se ha trabajado en el diseño, desarrollo y fabricación de fitomedicamentos a partir de partes de vegetales con el fin de transformarlas en formas farmacéuticas sólidas orales (comprimidos y cápsulas), sería de gran interés abordar, en un nuevo proyecto, el diseño, desarrollo y fabricación de fitomedicamentos a partir de extractos y aceites esenciales obtenidos de los vegetales con el fin de poder transformarlos en formas farmacéuticas líquidas (elixires y jarabes) y semisólidas (geles y pomadas). De esta forma quedarían cubiertas todas las posibilidades de elaboración de fitomedicamentos a partir de vegetales y la UPAGU, con la ayuda de la UCM estaría en posición, no solo de ofertar cursos de capacitación en Desarrollo y Fabricación de Fitomedicamentos en Formas sólidas sino de poder definir la estructura de una Maestría y las líneas de investigación de un Doctorado en Plantas Medicinales.

No existe la posibilidad de recibir este tipo de capacitación en toda la región por lo que el número de profesionales potencialmente interesados es muy alto: el número de egresados en farmacia por año en toda la región se estima que es de 60, el número de alumnos de último año, alrededor de 80, y el número de colegiados alrededor de 400. Pero además, en todo Perú son 17 las Facultades de Farmacia, agrupadas en la Asociación Peruana de Facultades y Escuelas de Farmacia y Bioquímica, cuyos alumnos y egresados también pueden interesarse en esta oferta.

RELACIÓN DE ANEXOS QUE SE ADJUNTAN

- Anexo 1: Fotografías tomadas durante la impartición del curso "De la planta medicinal al diseño de fitomedicamentos"
- Anexo 2: Fotografías tomadas durante la impartición del curso "Implementación de una planta piloto para la elaboración y el control de calidad de fitomedicamentos en forma de comprimidos y cápsulas"
- Anexo 3: Portada e índice del Manual docente elaborado para el curso "De la planta medicinal al diseño de fitomedicamentos"
- Anexo 4: Portada e índice del Manual docente elaborado para el curso "Implementación de una planta piloto para la elaboración y el control de calidad de fitomedicamentos en forma de comprimidos y cápsulas"
- Anexo 5: Fotografías de algunos de los equipos que se han puesto a punto y se han utilizado en la fabricación y control de los prototipos
- Anexo 6: Fotografías de los fitomedicamentos desarrollados y fabricados con el proyecto.
- Anexo 7: Fotografías de las diferentes entrevistas realizadas al equipo de la UCM para dar difusión al proyecto.
- Anexo 8: primeras páginas del informe del trabajo realizado por el estudiante de la UPAGU Ángel Mendoza durante su estancia en Madrid, y uno de los PNTs elaborados.
- Anexo 9: Principales diapositivas de la ponencia presentada en VII Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas, con algunos de los resultados del proyecto.
- Anexo 10: Participación en la Semana de la Ciencia 2017 y presentación del proyecto de cooperación.

EnMadrid.....a .25.... deenero..... de 2018

Firma:



Firmado: ...Ana Isabel Torres Suárez.....

**Excmo. Sra. Vicerrectora de Relaciones Institucionales y Gabinete del Rector
Universidad Complutense de Madrid**