

CONVENIO DE ASOCIACIÓN PARA LA EJECUCIÓN DE PROYECTO

Conste por el presente documento, el Convenio de Asociación para la ejecución del proyecto "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercríticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen diabetes"; que celebran:

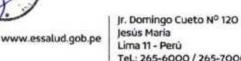
- El Instituto Tecnológico de la Producción con RUC Nº 20131369477, en adelante debidamente representado por el Jefe de la Oficina de Planeamiento. Presupuesto y Modernización Lenin Horacio Gallardo Camacho designado por Resolución Ejecutiva N° 116-2019-ITP/DE publicada en el diario oficial El Peruano con fecha 01 de junio de 2019, con facultades delegadas mediante Resolución Ejecutiva Nº 026-2022-ITP/DE publicada el 28 de febrero de 2022 en el Diario Oficial El Peruano, identificado con DNI Nº 40702149, con domicilio legal en Av. República de Panamá N° 3418, oficina 501, urbanización Limatambo, distrito de San Isidro, provincia y departamento de Lima, en calidad de entidad ejecutora;
- El Seguro Social de Salud ESSALUD, con RUC Nº 20131257750, con domicilio legal en Jr. Domingo Cueto N° 120, distrito de Jesús María, provincia y departamento de Lima, a la que en adelante se denominará ESSALUD, debidamente representada por William José Rosas Charaja, Gerente General de ESSALUD, identificado con DNI N° 29211486, en mérito a la delegación conferida mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 49-PE-ESSALUD-2022 del 18 de enero del 2022, y contando con la autorización respectiva del Acuerdo de Consejo Directivo N° 14-12-ESSALUD-2017 del 21 de junio del 2017, en calidad de entidad asociada.
- La Universidad Nacional De La Amazonía Peruana, con RUC Nº 20180260316. con domicilio legal en Av. Grau 1072, distrito de Iquitos, provincia de Maynas y departamento de Loreto, a la que en adelante se denominará UNAP, debidamente representada por el Rector Rodil Tello Espinoza, identificado con DNI Nº 06444169 designado por Resolución de Asamblea Universitaria N° 011-2021-AU-UNAP, en calidad de entidad asociada.

Las partes convienen en lo siguiente:

CLÁUSULA PRIMERA: ANTECEDENTES

Mediante Carta de presentación y compromiso de la Entidad Ejecutora de fecha 04 de marzo del 2021, el ITP comunica a FONDECYT la intención de participar como entidad ejecutora en el proyecto titulado "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercríticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen diabetes" el cual será presentado al concurso: "Proyectos de Investigación Aplicada y Desarrollo Tecnológico 2021-02"

Mediante Resolución de Dirección Ejecutiva Nº 046-2021-FONDECYT-DE de fecha 28 de mayo de 2021, se aprueba los resultados de la Convocatoria del Esquema Financiero E041-2021-02 denominado "Proyectos de Investigación Aplicada y Desarrollo Tecnológico", donde el proyecto "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercriticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen























diabetes", resultó beneficiario.

El 20 de mayo de 2021, el Presidente del Comité Especial de Adjudicación FONDECYT, los miembros del Comité de FONDECYT y la Responsable Técnica de EL PROYECTO (Barriga Sánchez, Maritza Elizabeth, del ITP) suscriben la Acta de Negociación que establece que la Entidad Ejecutora debe presentar el Convenio con las Entidades Asociadas en el primer hito.

El 23 de junio de 2021, el Instituto Tecnológico de la Producción – ITP y el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica - FONDECYT suscriben el Contrato N° 046-2021-FONDECYT con el objetivo de otorga a favor de LA ENTIDAD EJECUTORA un cofinanciamiento mediante recursos monetarios para la ejecución del proyecto "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercríticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen diabetes".

CLÁUSULA SEGUNDA: OBJETO DEL CONVENIO

Establecer los términos, condiciones y compromisos de las partes para la ejecución de las actividades del proyecto: "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercríticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen diabetes" en adelante el PROYECTO, el cual tiene como objetivo general incrementar la producción de nuevos conocimientos científicos y/o nuevas tecnologías que responda a las necesidades de la sociedad y los sectores productivos del País. Este Proyecto fue presentado al Concurso de Proyectos de Investigación Aplicada y Desarrollo Tecnológico a cargo del Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica FONDECYT.

ESSALUD, se beneficiará con un equipo analizador bioquímico automatizado, reactivos químicos, materiales de laboratorio y animales de experimentación, que servirán al Instituto de Medicina Tradicional de ESSALUD, para realizar el Hito 3 del PROYECTO, posteriormente el conocimiento generado de este proyecto, es decir si se demuestra el efecto hipoglicemiante del producto alimentario en base a oleorresina de cúrcuma, servirá para que la Gerencia de Medicina Complementaria, de la misma entidad, plantee la realización de ensayos clínicos en pacientes asegurados con pre-diabetes o en pacientes con diabetes tipo 2, como un complemento al tratamiento farmacológico convencional.

El presente Convenio no genera una persona juridica ni ningún sujeto autónomo de derechos.

CLÁUSULA TERCERA: DURACIÓN Y VIGENCIA

El presente convenio entra en vigencia desde el primer depósito efectuado por el FONDECYT en la cuenta corriente del ITP, para la ejecución de EL PROYECTO y la fecha de término será el que corresponda al cierre de EL PROYECTO. Cabe precisar que el proyecto tiene una duración de 24 meses.

Las partes declaran que. El FONDECYT ha realizado el primer desembolso el 23/09/2021 a la cuenta del ITP, para la ejecución de EL PROYECTO.





















CLÁUSULA CUARTA: EJECUCIÓN DEL PROYECTO

ESSALUD ha colaborado con solicitar la autorización al Comité de Ética y Bienestar Animal, actividad correspondiente al Hito 1 de EL PROYECTO.

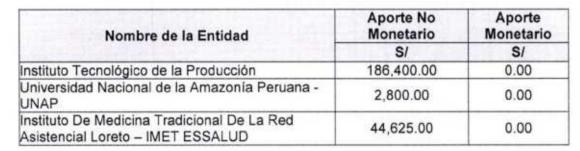
Las partes declaran conocer y encontrarse conformes con el PROYECTO y acuerdan que el Instituto Tecnológico de la Producción será el responsable directo de su ejecución y en adelante se denominará la Entidad Ejecutora.

La Entidad Ejecutora contará durante la ejecución del PROYECTO con el apoyo de las entidades que suscriben el presente Convenio, a quienes en adelante se les denominará Entidades Asociadas.

Las partes se comprometen a ejecutar EL PROYECTO y se obligan a cumplir el tenor de la propuesta técnica y financiera final que fue aprobada por FONDECYT y que forma parte integrante del Contrato N°046-2021-FONDECYT.

CLÁUSULA QUINTA: APORTES DE LAS ENTIDADES AL PROYECTO

Las partes acuerdan realizar los siguientes aportes para la ejecución del PROYECTO:



CLÁUSULA SEXTA: COMPROMISOS Y OBLIGACIONES DE LAS PARTES

Del IMET-ESSALUD:

- a. Elaborar los protocolos de investigación en el tercer hito.
- Facilitar a la gestora del PROYECTO los requisitos de materiales, equipo y reactivos (lista y costos, Anexo II) necesarios para el desarrollo del Hito 3 del PROYECTO.
- Desarrollar los estudios biológicos para demostrar el efecto antiglucemico de los alimentos con oleorresina de cúrcuma, es decir, las actividades programadas en el Hito 3 (Anexo III).
- d. Emitir los resultados confiables de los estudios debidamente validados y analizar estadisticamente los resultados.
- Emitir informe de las actividades realizadas, consideradas en el proyecto, enviar los resultados al responsable técnico del PROYECTO.
- Responsable de la redacción de 2 artículos por lo menos y que sean aceptados en revista Q1 o Q2.

De la UNAP:

- a. Coordinar la obtención de la materia prima y la preparación de muestras diversas; así como verificar que los proveedores cumplan con el envío de la materia prima al ITP, su participación es durante los dos primeros meses de EL PROYECTO.
- Recabar información sobre la especie desde la botánica, agrotécnia (Hasta la post cosecha) y otros datos que sean requeridos.



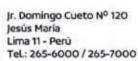




















Del ITP:



- a. Cumplir con la adquisición de los materiales, equipos e insumos establecidos en el PROYECTO aprobado por FONDECYT.
- Optimizar el proceso de extracción de la oleorresina de cúrcuma, estudiar la vida útil de la oleorresina y formular 3 nuevos productos con oleorresina.
- Brindar las muestras y la información de las oleorresinas de cúrcuma al IMET para que realice los estudios establecidos en el tercer hito del proyecto aprobado por FONDECYT.
- d. Coordinar con IMET algún cambio en EL PROYECTO.

Las partes acuerdan cumplir con las siguientes obligaciones:



- a. Realizar el aporte no monetario, descrito en la Cláusula Quinta, oportunamente.
- b. Cumplir con los entregables y las actividades previstas en el PROYECTO y la propuesta técnica y financiera final que fue aprobada por el FONDECYT y que forma parte integrante del-Acta de negociación firmada entre ITP y FONDECYT.
- Sostener reuniones periódicas para informar e informarse sobre la ejecución del proyecto y proponer a FONDECYT cambios o ajustes a EL PROYECTO.
- Remitir al FONDECYT oportunamente los informes técnicos y financieros según lo establecido en el Manual Operativo para la Ejecución de Proyectos correspondiente.
- e. Dar seguimiento permanente al cumplimiento de las actividades, metas y resultados de EL PROYECTO.



Las partes acuerdan que las coordinaciones sobre el PROYECTO se realizarán a través de las siguientes personas de contacto:



- Maritza Barriga Sánchez, por el Instituto Tecnológico de la Producción.
- 2. Jorge Yssac Villacrés Vallejo, por la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana
- José Alberto Aranda Ventura, por el Instituto de Medicina Tradicional de la Red Asistencial Loreto – ESSALUD.

Las partes acuerdan que Maritza Barriga Sánchez, RESPONSABLE TÉCNICO de EL PROYECTO, será responsable de mantener informado a las partes sobre su ejecución.



Convocatoria de sesiones

El responsable técnico convocará a sesiones de acuerdo al cronograma e hitos del PROYECTO, la citación para las sesiones se efectuará con dos (02) días de anticipación.



Quórum de asistencia

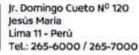
Las reuniones podrán ser presenciales o virtuales y se iniciará con la participación mínima de dos (02) de sus miembros.





La información que proporcionen las partes, como consecuencia de la implementación de las actividades vinculadas a la ejecución del presente Convenio, es propiedad de la parte que la proporciona, debiendo respetarse en todo momento los derechos de propiedad intelectual por las instituciones; en consecuencia, cada parte seguirá siendo propietaria de los conocimientos y tecnologías previas, aportadas para el logro de los objetivos en conjunto, entendiéndose que estas no serán cedidas en propiedad a la otra parte.

El ejercicio de los derechos relativos a la propiedad intelectual perteneciente a cualquiera de las partes en particular, así como a la propiedad común a las partes debe sujetarse a las





Siempre







directivas, normativas o políticas de propiedad intelectual de las instituciones y en ausencia de estas, deberá considerarse las disposiciones legales vigentes.

Con respecto a la materia y conocimiento creado como parte de la ejecución del PROYECTO, las partes generarán acuerdos específicos para formalizar los pormenores de los registros de propiedad intelectual, uso y/o explotación económica, teniendo como referencia el grado de participación técnica-creativa de cada parte durante la ejecución de actividades.

Se reconocerá los derechos morales de los creadores de la propiedad intelectual en cada solicitud de registro de propiedad intelectual, asimismo, se le reconocerá como tal en las publicaciones y comunicaciones entre las partes y hacia el público.

CLÁUSULA NOVENA: CONFIDENCIALIDAD

Las partes se comprometen a mantener total confidencialidad sobre cualquier información que pueda recibir con relación a la ejecución del presente Convenio, de acuerdo al marco legal vigente. Este compromiso será perpetuo y solamente se suspenderá por disposición legal expresa o por requerimiento de alguna autoridad administrativa o judicial competente.

En este sentido, en virtud del presente documento, las Partes se obligan a lo siguiente:

- a. Conservar y tratar como confidencial toda la información revelada y/o comunicada en virtud del presente documento.
- b. No revelar la información confidencial, de cualquier manera, en todo o en parte, a terceros, exceptuando a sus funcionarios, empleados y contratados quienes necesiten conocer ésta para ejecución del presente Convenio. Cada parte se responsabilizará de que sus empleados se sujeten a las limitaciones que se establecen en el presente documento respecto a la información confidencial, asumiendo solidariamente la responsabilidad en caso que sus empleados o contratados incumplan con las obligaciones de confidencialidad, incluyendo, pero no limitándose a la divulgación, mal uso y/o disposición de la Información Confidencial.
- c. No utilizar la información confidencial, en todo o en parte, para un propósito distinto al del cual es materia presente Convenio, sin contar con el consentimiento previo, expreso y por escrito de la otra parte.

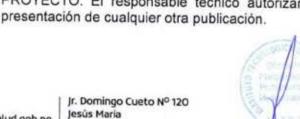
CLÁUSULA DÉCIMA: PUBLICACIONES

Las partes se obligan a reconocer a FONDECYT como la entidad que cofinanció el Subproyecto en toda publicación parcial o total de los resultados, y en toda presentación pública que se realice. Esta obligación seguirá aun finalizado el PROYECTO.

Serán considerados autores de los artículos aquellos que participen en: el diseño experimental, en las pruebas experimentales, determinación de análisis, participen en la redacción del artículo, análisis estadísticos y discusión de los resultados.

La afiliación será reconocida en los artículos científicos.

Para aprobar los contenidos de las publicaciones/artículos se reunirán los investigadores según la actividad desarrollada, esta reunión podría ser cada 15 días, estarán presentes los participantes según lo establecido en el segundo párrafo de esta cláusula, el responsable técnico debe estar presente y verificar toda publicación que sea realizada partir del PROYECTO. El responsable técnico autorizará los envios a las revistas indexadas y



Lima 11 - Peni

Tel.: 265-6000 / 265-7000



















CLÁUSULA DÉCIMO PRIMERA: PROPIEDAD DE EQUIPOS

La adquisición de los bienes y equipos duraderos necesarios para el desarrollo de EL PROYECTO serán adquiridos por el ITP, de acuerdo a las especificaciones y/o características técnicas de los equipos y materiales que requiera ESSALUD. Los gastos o costos que incurran por transporte o traslado de bienes o equipos adquiridos por el ITP serán por cuenta del ITP.

Al terminar el PROYECTO los bienes y equipos duraderos quedarán en el lugar que se indica a continuación:

EQUIPO/BIEN	COSTO S/	LUGAR DEL BIEN O EQUIPO DURADERO		
Analizador Bioquímico Automatizado	26,000.00	Instituto de Medicina Tradiciona de la Red Asistencial Loreto IMET ESSALUD		
Atomizador (Spray Dryer)	70,000.00	ITP, Laboratorio de compuesto bioactivos de la DIDITT		
Chiller para equipo extractor multisolvente	35,300.00	ITP, Laboratorio de compuestos bioactivos de la DIDITT		

Para tal efecto, el ITP se compromete a efectuar las acciones administrativas necesarias para la donación o transferencia del equipo antes descrito a favor de ESSALUD.

CLÁUSULA DÉCIMO SEGUNDA: INCUMPLIMIENTO DEL CONVENIO

En caso que cualquiera de las partes incumpla con las obligaciones que le corresponda en virtud del presente convenio, aquella que se vea perjudicada requerirá a la otra su cumplimiento. De persistir en el incumplimiento, la parte afectada comunicará a FONDECYT para las acciones que correspondan.

Asimismo, el incumplimiento de algún compromiso contenido en el presente convenio por uno de los miembros de la Alianza Estratégica, faculta a demás los integrantes a solicitar al FONDECYT su desvinculación de la misma, presentando el sustento correspondiente. De esta manera, el incumplimiento de una de las partes no deberá afectar a las demás su participación en futuras postulaciones ante el FONDECYT.

El incumplimiento, además, generará la pérdida de los derechos de propiedad que pudiera ostentar a futuro sobre cualquier bien o equipo adquirido con recursos no reembolsables de FONDECYT para la ejecución del PROYECTO, así como también la pérdida de cualquier titularidad de derechos de propiedad intelectual que surja por la ejecución del PROYECTO.

CLÁUSULA DÉCIMO TERCERA: LEY APLICABLE

El presente Convenio se interpretará de conformidad con las leyes de la República del Perú, las mismas que regirán para determinar los respectivos derechos y obligaciones de las partes.

CLÁUSULA DÉCIMO CUARTA: DOMICILIO COMÚN DE LAS PARTES SUSCRIBIENTES

Las partes acuerdan señalar como domicilio común el siguiente:
Carretera a Ventanilla KM. 5, Ventanilla-Callao, donde se recibirá toda la correspondencia referida a la ejecución del proyecto denominado "Utilización de la oleorresina de Cúrcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercríticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor



















Jr. Domingo Cueto Nº 120 Jesús María Lima 11 - Perú Tel.: 265-6000 / 265-7000



agregado a la cúrcuma y que aporten un efecto antiglicémico para las personas que padecen diabetes".

CLÁUSULA DÉCIMO QUINTA: DE LA LIBRE ADHESIÓN Y SEPARACIÓN

De conformidad a lo establecido por el numeral 88.3 del artículo 88 del Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, aprobado por Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, las partes declaran expresamente que el Convenio es de libre adhesión y separación.

Firmando el presente en señal de conformidad el

0 7 OCT. 2022



RODIL TELLO ESPINO

Rector

Universidad Nacional de la Amazonía Peruana

LENIN HORACIO GALLARDO CAMACHO

Jefe de la Oficina de Planeamiento, Presupuesto y Modernización del ITP



WILLIAM JOSE CHARAJA
Gerente General Seguro Social de Saludie SSALUD











ANEXO I





Presidencia del Consejo de Ministros

CONTRATO Nº 046-2021-FONDECYT

"PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN APLICADA Y DESARROLLO TECNOLÓGICO"

Conste por el presente documento, el Contrato que celebran de una parte el FONDO NACIONAL DE DESARROLLO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO Y DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA, con DE DESARROLLO CIENTIFICO, TECNOLOGICO Y DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA, con RUC N° 20554841555, con domicilio legal en Calle Chinchon N° 867, distrito de San Isidro, provincia y Departamento de Lima, debidamente representado por su Director Ejecutivo JUAN MARTÍN ROORIGUEZ RODRÍGUEZ, identificado con DNI N° 09469986, designado con Resolución de Presidencia N° 178-2020-CONCYTEC-P y facultado para suscribir el presente Contrato por Resolución de Presidencia Nº 001-2021-CONCYTEC-P, en adelante EL FONDECYT; y de la otra parte, el INSTITUTO TECNOLÓGICO DE LA PRODUCCIÓN, con RUC N° 20131369477, con domicilio en Av. República de Panama, Oficina Nro. 3418 Urb. Limatambo, Lima San Isidro, Distrito de San Isidro, Provincia y Departamento de Lima, debidamente representado por LENIN HORACIO GALLARDO CAMACHO, Identificado con DNI N° 40702149, designado mediante en la Resolución Elecutiva N° 116-2019-ITPIDE, publicada en el 40702149, designado mediante en la Resolución Ejecutiva Nº 116-2019-ITP/DE, publicada en el diario oficiali El Peruano el 1 de junio de 2019, y facultado a suscribir el presente contrato mediante Resolución Ejecutiva Nº 19-2021-ITP/DE, publicada en el diario oficial El Peruano el 16 de marzo de 2021, a la que en adelante se le denominara LA ENTIDAD EJECUTORA, y MARITZA ELIZABETH BARRIGA SANCHEZ, Identificada con DNI Nº 08727421, con domicilo en la Av. Faucett 571, Dpto. G - 304, San Miguel, Distrito de San Miguel, Provincia y Departamento de Lima, a la que en adelante se le denominarà EL RESPONSABLE TÉCNICO en los términos y condiciones siguientes:

DE LA NATURALEZA DEL FONDECYT

CLÁUSULA PRIMERA - EL CONCYTEC es un organismo técnico especializado con personería juridica de derecho público interno y con autonomía administrativa, económica y financiera; constituye un pilego presupuestal y se encuentra adsortito a la Presidencia del Consejo de Ministros; es el ente rector del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnología (SINACYT) y el encargado de dirigir, fomentar, coordinar, supervisar y evaluar las acciones del Estado en el ambito de la ciencia, tecnología e innovación tecnológica, conforme a lo dispuesto por Ley Nº 28613, el Decreto Supremo Nº 088-2011-PCM y el Decreto Supremo Nº 067-2012-PCM.

Firms Digital

El artículo 16º del Texto Unico Ordenado de la Ley Nº 28303 - Ley Marco de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnològica, aprobado por el Decreto Supremo Nº 032-2007-ED y modificado por ela Ley Nº 30806, establece la creación del Fondo Nacional de Desarrollo Cientifico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT), como una unidad de ejecución presupuestal del CONCYTEC, son patrimonio propio encargado de captar, gestionar, administrar y canalizar recursos de fuente nacional y extranjera, destinados a las actividades del SINACYT en el país.



DE LOS ANTECEDENTES

CLÁUSULA SEGUNDA - EL FONDECYT, a través de la Resolución de Dirección Ejecutiva N° 007-2021-FONDECYT-DE de fecha 26 de enero de 2021, aprobó el Expediente del Esquema Financiero E041-2021-02 denominado "Proyectos de Investigación Aplicada y Desarrollo "ConcyTes" de mismo que entre otros documentos, está integrado por las Bases del concurso.

Firma Digital Asimismo, mediante Resolución de Dirección Ejecutiva Nº 013-2021-FONDECYT-DE de fecha firms Digital 10 de febrero de 2021, entre otros, se aprobo la Integración y modificación de las Bases que forman parle del citado expediente, en adelante LAS BASES, y se incorporo la Guia de AND PROMESSES AND AND SEQUIMENTO Y MONITOREO, EN Adelante LA GUIA.

viediante Resolución de Dirección Ejecutiva N° 046-2021-FONDECYT-DE de fecha 28 de mayo se 2021, LA ENTIDAD EJECUTORA resulto beneficiaria del financiamiento de la Convocatoria sel Esquema Financiero E041-2021-02 denominado "Proyectos de Investigación Aplicada y Desarrollo Tecnológico para el desarrollo del proyecto presentado.

Págine 1 de 6





Siempre con el pueblo









Presidencia del Consejo de Ministras Carena Machine I de Carria. Secretagio e forcessario. Nota Maria

Access teaching the Designation Counting, technologies yate ticonyment becoming a

DEL OBJETO

CLÁUSULA TERCERA.- EL FONDECYT otorga a favor de LA ENTIDAD EJECUTORA un cofinanciamiento mediante recursos monetarios para la ejecución del proyecto titulado: "Utilización de la oleorresina de Curcuma longa L de la Región Loreto, obtenida mediante extracción con fluidos supercriticos, como insumo para la elaboración de 3 productos alimentarios que brinden un mayor valor agregado a la curcuma y que aporten un efecto antigicémico para las personas que padecen diabetes", en adelante EL PROYECTO, el qual tiene como objetivo general el de incrementar la producción de nuevos conocimientos científicos y/o nuevas tecnologías que respondan a las necesidades de la sociedad y los sectores productivos del país, y así obtener los resultados esperados señalados en el numeral 1.3 de LAS BASES.

DE LA VIGENCIA DEL CONTRATO, PLAZO DEL PROYECTO Y CONTROL DE CAMBIOS

CLAUSULA CUARTA.- El presente contrato tiene vigencia desde el dia siguiente de su suscripción hasta la emisión del Reporte al Informe Final de Resultados (RIFR) por parte de la Unidad de Seguimiento y Monitoreo de EL FONDECYT.

El plazo de ejecución de EL PROYECTO es de veinticuatro (24) meses y se contabiliza desde el día siguiente de efectuado el primer desembolso a favor de LA ENTIDAD EJECUTORA, de conformidad con lo establecido en LAS BASES y LA GUÍA. La fecha de término del plazo de ejecución de EL PROYECTO será consignada en el Plan Operativo aprobado.

Excepcionalmente, en caso surja aigún problema que afecte el cumplimiento del piazo de ajecución de EL PROYECTO, este podrá ampliarse a solicitud de LA ENTIDAD EJECUTORA, debiendo para ello seguirse lo señalado en LA GUÍA.

Asimismo, en caso surja algún inconveniente que requiera cambios en la ejecución de EL PROYECTO que coadyuven al cumplimiento de los resultados esperados, deberán solicitarse de acuerdo con lo establecido en LA GUÍA. Estos cambios no implican una ampliación del plazo de ejecución de EL PROYECTO.

DEL FINANCIAMIENTO A OTORGAR

CLAUSULA GUINTA.- El importe de financiamiento que otorga EL FONDECYT asciende a la suma de S/ 443,910.00 (Cuatrocientos Cuarenta y Tres Mil Novecientos Diez y 00/100 Soles), y será utilizado únicamente para cofinanciar los rubros señalados en el numeral 2.4.2 de LAS BASES. Asimismo, la contrapartida monetaria y/o no monetaria (valorizada) de la ENTIDAD EJECUTORA, asciende a la suma de S/ 186,400.00 (Ciento Ochenta y Seis Mil Cuatrocientos y 00/100 Soles), debiéndose observar las disposiciones establecidas en el numeral 2.4.3 de LAS BASES.

El aporte monetario y/o no monetario (valorizado) de las Entidades Asociadas asciende a la suma de S/ 47,425.00 (Cuarenta y Siete MII Cuatrocientos Veinticinco y 00/100 Soles), debiéndose observar las disposiciones establecidas en el numeral 2.4.3 de LAS BASES.

El detalle de todos los aportes es el siguiente:





Firms Digital	Erritidad	Aporte No Monetario (valorizado)	Aports Monetario 8./	Aports Total
Name of Street Woman or or	ENTIDAD EJECUTORA	186,490,00	0.00	186,400,00
man and the state of the state	ENTIDAD ASOCIADA 1: (SEGURO SOCIAL DE SALUD)	44,625.00	0.00	44,625.00
CONCYTER	ENTIDAD ASOCIADA 2: (UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA)	2,800.00	0.00	2,800,00

Firms Digital

Págha 2 da S













Presidencia del Consejo de Ministros

FONDECYT	200		
APORTE TOTAL	0.00	443,910.00	443,910.00
HI ONIE TOTAL	233,825.00 443,1		667,735.00

Los aportes se encuentran conforme con los porcentajes máximos señalados en el numeral 2.4.2

DEL CRONOGRAMA DE LOS DESEMBOLSOS

CLAUSULA SEXTA.- El desembolso otorgado por EL FONDECYT se efectuará en Soles de la siguiente manera:

- Primer desemboleo: El cual asciende a la suma de 3/ 275,224.20 (Doscientos Setenta y Cinco Mil Doscientos Velnticuatro y 20/100 Soles), será desembolsado una vez que se cumplan las condiciones establecidas en el numeral 4.1.1 de LAS BASES, además de lo establecido en el numeral 5.2 de LA GUÍA.
- Los demas desembolsos: Se efectuaran de acuerdo con lo señalado en el numeral 5.2 de LA GUÍA.

DEL ABONO

CLÁUSULA SEPTIMA.- EL FONDECYT realizara los desembolsos señalados en la Ciausula sexta mediante abono en una ouenta a nombre de LA ENTIDAD EJECUTORA en la entidad bancaria que corresponda, siguiendo el procedimiento regulado en la Ley de Presupuesto del

DE LAS OBLIGACIONES FRENTE AL FONDECYT

CLAUSULA OCTAVA.- Son obligaciones de LA ENTIDAD EJECUTORA y EL RESPONSABLE



MEHL

1. Cumplir las normas establecidas por EL FONDECYT que se apliquen a la ejecución de

Cumpitr con la entrega de los resultados esperados indicados en LAS BASES.
Utilizar los fondos oforgados por EL FONDECYT para cubrir estrictamente las partidas presupuestales financiables indicadas en LAS BASES, dentro del periodo de ejecución

Garantizar el cumplimiento de todo lo estipulado en el contrato y demás lineamientos de la convocatoria.

5. Informar a EL FONDECYT de manera oportuna en caso surja algún problema que afecte el cumplimiento de lo estipulado en el contrato, adjuntando los documentos sustentatorios del caso. La información que diera lugar a alguna modificación en las condiciones y términos del contrato no implicará incremento del cofinanciamiento

Ejecutar por lo menos una actividad de difusión del conocimiento adquirido según lo propuesto en la postulación.

7. Hacer constar en forma y lugar visibles el patrocinio del CONCYTEC/FONDECYT en Hacer consistar en forma y lugar visibles el patrocinto del CONCYTEC/FONDECYT en toda la documentación relacionada a las actividades del proyecto, de conformidad con el numeral 8 de LA GUIA. Para dicho fin, el Monitor entregara el Manual de Seleccionado de CONCYTEC/FONDECYT así como los logotipos de la institución. A efectos de dar cumplimiento a la presente disposición, se deberá tener en cuenta lo descrito en el numeral 5 de LAS BASES y 8 de LA GUIA.

Mantiener informado a EL FONDECYT en caso hubiera algún cambio en la información de la persona de contacto.

de la persona de contacto.

Comunicar oportunamente a EL FONDECYT sobre cualquier cambio técnico o financiero, que sea necesario realizar durante la ejecución del proyecto para su

aprobation.

 Contratar a una institución auditora o poseer un Sistema de Control interno que realice anualmente una auditoria contable – financiera de todos los gastos incumidos en EL PROYECTO, cuyo reporte formará parte del Informe Técnico Financiero y deberá ser

Págine 3 de 6







AN DE PRESTAC

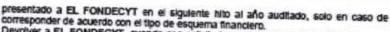






PERU

Presidencia del Cansejo de Ministros



11. Devolver a EL FONDECYT, cuando sea solicitado y por las causales señaladas en el presente Contrato, el importe que sea determinado por este último, más los intereses de

ley, cuando corresponda. 12. Marriener vigente la Carta Fianza por el monto, periodo y condiciones establecidos en

13. Brindar a EL FONDECYT cualquier información vinculada con la ejecución de EL PROYECTO, que le sea requerida en cualquier etapa de ejecución del mismo.

Asimismo, son obligaciones de LA ENTIDAD EJECUTORA y EL RESPONSABLE TÉCNICO las obligaciones, compromisos y responsabilidades establecidas en LAS BASES y LA GUÍA.

DE LA RESOLUCIÓN DEL CONTRATO

CLÁUSULA NOVENA.- EL FONDECYT podra resolver de pieno derecho el presente contrato ante el incumplimiento de cualquiera de las obligaciones, compromisos y responsabilidades establecidas en la Clausula precedente, LAS BASES y LA GUÍA, previo informe de la Unidad de Seguimiento y Monitoreo de EL FONDECYT; para lo cual se comunicara la resolución del contrato a LA ENTIDAD EJECUTORA o a EL RESPONSABLE TÉCNICO mediante Carta Notarial, conforme con las disposiciones del Artículo 1430° Código Civil.

En el supuesto de que LA ENTIDAD EJECUTORA, como consecuencia de un caso fortulto o fuerza mayor debidamente acreditado, requiera dar por concluido el presente contrato, debera solicitario de forma escrita a EL FONDECYT y proceder con la devolución del monto de la subvención no ejecutado. Con la opinión técnica de la Unidad de Segulmiento y Monitoreo respecto de la procedencia de lo solicitado y la determinación del monto a devolver, así como la opinión legal aplicable al caso, EL FONDECYT determinará la procedencia de lo solicitado.

****De manera excepcional y solo en caso de no existir importe de la subvención por devolver, EL FONDECYT y LA ENTIDAD EJECUTORA podrán resolver el presente contrato de mutuo acuerdo, para lo cual será suficiente que las partes establezcan su decisión en un acta que contendrá las razones de dicho acuerdo, y la indicación expresa de no existir importe de la subvención por devolver, dicha acta deberá estar suscrita por ambas paries.

DE LAS IMPLICANCIAS DE LA RESOLUCIÓN

CLAUSULA DECIMA. - La resolución del presente contrato por las causas señaladas en el primer párrato de la clausula precedente, dará lugar a la devolución total del monto recibido, dicho importe deberá ser determinado por la Unidad de Segulmiento y Monitoreo de EL FONDECYT. Además de la resolución contractual por dichos supuestos, EL FONDECYT podrá calificar a LA ENTIDAD EJECUTORA como no apto para futuros financiamientos.

La devolución a que se hace referencia en el parrafo anterior incluirá los intereses de ley que se devenguen hasta la fecha en que LA ENTIDAD EJECUTORA efectué el reembolso, conforme a lo establecido en el Código Civil, con excepción del supuesto señalado en el segundo parrado de la clausula precedente, caso en el cual la devolución del monto de la subvención no ejecutado no incluirà intereses

DE LOS EQUIPOS Y BIENES

CONCYTEC CLAUSULA DÉCIMA PRIMERA. Los equipos y bienes a adquirirse formarán parte del presente Contrato y una vez cuminado el desarrollo de EL PROYECTO, pasarán a ser de propiedad de Firms Distant.

LA ENTIDAD EJECUTORA, debiendo este destinarios a fines de Inivestigación. Los bienes a adquirirse, no pueden ser maquinarias, equipo e instrumentos de producción e inversiones en plantas de producción, ni capital de trabajo para la producción.

CONCYTEC Firms Digital CAS PRI BURNING E ava pas

Página 4 de 6



DE PRESTA

Rfield

Siempre con el pueblo









DE LA GARANTIA

CLÁUSULA DÉCIMO SEGUNDA.- (En caso de personas jurídicas del régimen privado con o ain fines de lucro). Para garantzar el cumplimiento del presente contrato, LA ENTIDAD EJECUTORA deberá presentar una Carta Fianza o una Póliza de Caución, según corresponda, como requisito del primer desemboiso, por el monto equivalente al 10% del primer desemboiso y según las condiciones establecidas en el numeral 4.1.1 de LAS BASES, debiendo mantenerse vigente durante el plazo de vigenda del contrato. Este requisito será de aplicación únicamente para las personas jurídicas del regimen privado con o sin fines de lucro.

Es requisito de la Carta Fianza o la Poliza de Caución, según corresponda, que ésta sea incondicional, solidaria, trevocable y de realización automática en el Perú al sólo requerimiento de EL FONDECYT. Asimismo, tratándose de la Carta Fianza que sea emitida por una entidad financiera, y para el caso de la Póliza de Caución que sea emitida por una entidad aseguradora, siendo que en ambos casos estas deben encontrarse bajo la supervisión de la Superintendencia de Banca, Seguros y Administradoras Privadas de Fondos de Pensiones, las que deben estar autorizadas para emitir garantías o estar consideradas en la lista actualizada de bancos extranjeros de primera calegoría que periódicamente pública el Banco Central de Reserva del Perú.

La garantia se ejecutarà a simple requerimiento de EL FONDECYT en los siguientes supuestos:

- Cuando LA ENTIDAD EJECUTORA no la hubiere renovado antes de la fecha de su vencimiento. Contra esta ejecución, LA ENTIDAD EJECUTORA no tiene derecho a Interponer rediamo alguno.
- Cuando se resueiva el contrato conforme a lo seflatado en su Clausuta Novena, el monto ejecutado de la garantía correspondera integramente a EL FONDECYT, Independientemente de la cuantificación del daño efectivamente irrogado.

Una vez emitido el Reporte al Informe Final de Resultados (RIFR) por parte de la Unidad de Seguimiento y Monitoreo, contando con la conformidad de EL FONDECYT, y siempre que no existan deudas a cargo de LA ENTIDAD EJECUTORA, la Carta Fianza o la Poliza de Caudón serán devueltas sin dar lugar al pago de Intereses.

CLÁUSULA ESPECIAL

CLÁUSULA DÉCIMO TERCERA.— Complementariamente y en cumptimiento de la legislación peruana, los archivos digitales y los programas informáticos que pudieran resultar de EL PROYECTO y sus investigaciones relacionadas y/o derivadas, deberán obligatoriamente ser difundidos de manera completa en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e innovación de Acceso Abierio, conforme a las disposiciones establecidas en la normatividad conformatividad.

En caso de que los resultados de las investigaciones estuvieran protegidos por derechos de propiedad, será obligatorio para LA ENTIDAD EJECUTORA proporcionar los metadatos (resumen de datos) correspondientes a fin de inclurios en el Repositorio Nacional Digital de Clencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto.

EL FONDECYT queda autorizado a utilizar todos los resultados y documentación de EL PROYECTO y sus investigaciones relacionadas y/o derivadas, en cualquier momento.

DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

CLÁUSULA DÉCIMO CUARTA,- LA ENTIDAD EJECUTORA Y EL RESPONSABLE TÉCNICO son responsables de adoptar las acciones que sean necesarias para dar cumplimento a las normas aplicables sobre propiedad intelectual, según corresponda, en concordancia con lo establecido en el numeral 4 de LA GUÍA.

Página Side 6



CONCYTEC

Firms Digital

CONCYTEC Firma Digital Service Services





Presidencia del Consejo de Ministros



Jr. Domingo Cueto Nº 120 Jesús María Lima 11 - Perù Tel.: 265-6000 / 265-7000

















www.essalud.gob.pe







Presidencia del Consejo de Ministros

DE LA JURISDICCIÓN Y DOMICILIO

CLÁUSULA DECIMO QUINTA.- Las partes señalan como sus domicillos los indicados en la introducción de este contrato, en donde se les hará llegar todas las comunicaciones relacionadas a su ejecución y se tendra por válida y bien realizada la entrega de cualquier correspondencia que exista entre ellas para todos sus efectos jurídicos, incluida la Carta Notarial a que se refiere el primer parrafo de la Clausula Novena.

Para que cualquier cambio de domicilio sea válido, este deberá ser comunicado a la otra parte por escrito y contar con la constancia de recepción de la comunicación de la parte a la que va dirigida.

DE LA SOLUCIÓN DE CONTROVERSIAS

CLÁUSULA DECIMO SEXTA.- Las partes acuerdan de manera voluntaria que toda desavenencia, litigio o controversia que pudiera derivarse de este contrato, incluidas las de su nuildad o invalidaz, se regiran por las reglas de la buena fe y común acuerdo, luego serán resuertas a través de la conditación extrajudicial. En caso no se pudiera llegar a un acuerdo por este medio, se recumirá a la via judicial correspondiente, para lo cual las partes renuncian expresamente al fuero de sus domicillos y se someten a la competencia de los tribunales de la ciudad de lima.

Las partes declaran que el presente Contrato lo conforman los términos y condiciones aqui estipuladas, LAS BASES y LA GUIA, documentos que las partes declaran conocer y someterse a sus textos, asimismo, con su suscripción aceptan que el Plan Operativo aprobado forma parte integrante del presente contrato.

Asimismo, se establece que, para cualquier referencia sobre la fecha de suscripción del presente contrato, se tomará en cuenta la última fecha de suscripción de las partes en el presente

En señal de conformidad, las partes suscriben el presente contrato, en la ciudad de Lima, de la siguiente manera:

CONCYTEE

JUAN MARTIN RODRIGUEZ RODRIGUEZ DNI Nº 0846990 EL FONDECYT

Fecha Firms:

The fact of the same of the

LENIN HORACIO GALLARDO CAMACHO DNI Nº 40702349 LA ENTIDAD EJECUTORA

Fecha Firms:

NUMBER OF STREET

MARITZA ELIZABETH BARRIDA SANCHEZ ONI Nº 08727421 EL RESPONSABLE TÉCNICO

Focha Firma:

Página G de S



Jr. Domingo Cueto Nº 120 Jesús Maria Lima 11 - Penir Tel.: 265-6000 / 265-7000



















ANEXO II

LISTA DE MATERIALES DE LABORATORIO, REACTIVOS QUIMICOS, SERVICIOS Y EQUIPO QUE REQUERIRA EL IMET-ESSALUD PARA EJECUTAR EL HITO 3.

MATERIALES DE LABORATORIO, REACTIVOS QUIMICOS, SERVICIOS

ITEMS	UNIDAD DE	CANTIDAD	COSTO	COSTO TOTAL	
	MEDIDA		UNITARIO		
Transporte de jaulas con los animales de experimentación- vía aérea	servicio	8	S/700.00	S/	5,600.00
ACIDO CLORHIDRICO P.A. 37%x500ml	unidad	1	S/400.00	S/	400.00
Acarbosa 95% x 1g	unidad	2	S/1,200.00	S/	2,400.00
Alimento balanceado-Universidad Nacional Agraria -La Molina	saco de 40 kg	18	S/12.00	S/	216.00
Glucosa anhidra x 500g	unidad	1	S/250.00	S/	250.00
Glucosa enzimatica Frasco X 100 DET.	unidad	10	S/110.00	S/	1,100.00
Guantes descartables 7 (M)	Caja x 100	8	S/75.00	S/	600.00
Jeringas tuberculina de 1 ml	Caja x 100	3	S/35.00	S/	105.00
Mascarillas descartables caja 50 und	unidad	15	S/80.00	S/	1,200.00
Mus musculus cepa Balb/c	unidad	188	S/7.00	S/	1,316.00
Reactivo para ácido úrico x frasco 100 det.	unidad	1	S/200.00	S/	200.00
ips descartables estériles 1000 UL x 1000 und	unidad	2	S/500.00	S/	1,000.00
Tips descartables estériles 200 UL x 1000 und	unidad	2	S/500.00	S/	1,000.00
Tubos de ensayo 12 x 75 mm caja 100 und	unidad	2	S/200.00	S/	400.00
micropipeta graduable de 20-200 ul (IMET)	unidad	1	S/1,500.00	S/	1,500.00
arbonato de Sodio (Na2Co3) x500 g	unidad	1	S/350.00	S/	350.00
Reactivo para Bilirrubina directa frasco x 250 det.	unidad	1	S/240.00	S/	240.00
Reactivo para Bilirrubina total frasco x 250 det	unidad	1	S/240.00	S/	240.00
Reactivo para Colesterol total x frasco 250 det.	unidad	1	S/180.00	S/	180.00
Posfatasa alcalina cinetica X 100 det	unidad	500	5.60	S/	2,800.00
esterol HDL X 125 det.	unidad	500	11.5	S/	5,750.00
colesterol LDL directo enzimatico X 100 det.	unidad	500	12.3	S/	6,150.00
Proteinas totales y albumina X 100 det.	unidad	500	0.84	S/	420.00
Transaminasa glutamica oxalacetica (TGO)	unidad	500	2.45	S/	1,225.00
ansaminasa glutamica piruvica (TGP) enzimatica x 100 det.	unidad	500	2.45	S/	1,225.00
Trigliceridos enzimatico X 100 det.	unidad	500	1.55	S/	775.00
Creatinina enzimatica X 100 det.	unidad	500	0.89	S/	445.00
Di-sodio- hidrogenofosfato dihidratado frasco 500 g	unidad	1	S/400.00	S/	400.00







		TOTAL S/		5	2,287.00
Tubos para microcentrifuga eppendorf 1.5 ml x 100	unidad	2	S/200.00	S/	400.00
Tubos de ensayo de 12x75 simple	Caja x 100	1	S/180.00	S/	180.00
Tinción de Wright xL	unidad	1	S/100.00	S/	100.00
Reactivo de Turk frasco 500 mL	unidad	1	S/80.00	S/	80.00
Reactivo de Drabkins, frasco 500 mL	unidad	1	S/90.00	S/	90.00
NaCl 9%, frasco	unidad	1	S/40.00	S/	40.00
Micropipeta 1000 uL graduable y tips (IMET)	unidad	1	1500	S/	1,500.00
Estreptozotocina x 1g	unidad	1	S/2,500.00	S/	2,500.00
Cubetas de polystirene para espectofotometro x100 und	unidad	4	S/250.00	S/	1,000.00
Capilares con heparina	Tubo X 100	3	S/20.00	S/	60.00
Buffer Citrato pH 4 x 100 ml	unidad	1	S/500.00	S/	500.00
Alfa-glucosidasa Frasco x 1g	unidad	2	S/350.00	S/	700.00
Agua tratada: Tropical ®	Bidón x 20 Lt	50	S/8.00	S/	400.00
4-Nitrofenil a-D-glucopiranosido 99 % (sustrato)x 1g	unidad	1	S/800.00	S/	800.00
Patólogo (Evaluación interna y externa)	servicio	15	S/260.00	S/	3,900.00
Autorización/permiso del Comité de Ética y Bienestar Animal(CEBA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM	servicio	1	S/250.00	S/	250.00
Rattus novergicus Cepa Holtzman	unidad	115	S/20.00	S/	2,300.00

	E	QUIPO Y BIEN	DURADERO	
STEDICINA CORE	ITEMS	UNIDAD DE MEDIDA	COSTO UNITARIO	
P. Rojas R. S	Analizador Bioquímico Automatizado	Unidad	S/ 26,000.00	
ON DE PRESINCE				_

MONTO TOTAL EN LISTA DE MATERIALES DE LABORATORIO, REACTIVOS QUIMICOS, SERVICIOS Y EQUIPO QUE REQUERIRA EL IMET-ESSALUD PARA EJECUTAR EL HITO 3:

Materiales de laboratorio, reactivos químicos, servicios: S/ 52,287.00

- Analizador Bioquímico Automatizado

S/ 26,000.00 S/ 78,287.00

CANTIDAD

1







COSTO TOTAL

26,000.00

S/ 26,000.00

SI



ANEXO III

ACTIVIDADES QUE TENDRÁ QUE REALIZAR EL IMET-ESSALUD EN EL HITO 3 DEL PROYECTO (Desarrollo de los estudios biológicos o farmacológicos para demostrar el efecto antiglicémico de los alimentos con oleorresina de cúrcuma)

PROTOCOLO 1: Efecto antidiabético de tres formulaciones de oleorresinas de Curcuma longa, mediante la inhibición in vitro de la alfa-glucosidasa.

Este método consiste en la hidrolisis enzimática del sustrato p-Nitrofenil-α-D-glucopiranósido (p-NGP) por acción de la enzima α-glucosidasa que libera unidades de p-nitrofenolato y α-D-glucosa. El ensayo de inhibición de α-glucosidasa se realizará según lo propuesto por Artanti et al.(2012) y Srianta et al.(2013), con algunas modificaciones. 50 μl de cada muestra de oleorresina a varias concentraciones (1000, 100, 10 y 1 μg/mL) serán adicionadas a un tubo de ensayo, el diseño de experimentación en detalle, se muestra en la tabla 1. El fármaco acarbosa se usará como estándar. El porcentaje de inhibición de la α-glucosidasa será calculada por la siguiente ecuación: [1 - (B/A)] x 100%; Donde A es la absorbancia en ausencia de muestra y B es la absorbancia en presencia de muestra. Los resultados de inhibición se expresarán como la concentración inhibitoria media (IC₅₀), que es una medida de la eficacia de un compuesto en la inhibición de la función bioquímica. La IC₅₀ será determinada usando el análisis Probit. La IC₅₀ se interpretará como la concentración de la oleorresina o acarbosa que inhibirá el 50% de la actividad enzimática de la que glucosidasa. Este parámetro es útil porque si la IC₅₀ de las oleorresinas de curcuma son semejantes o menores que la IC₅₀ de la acarbosa, indicaría potencialmente que estas oleorresinas retrasarían la absorción intestinal de los hidratos de carbono, lo cual reduciría la glucosa postprandial, siendo este un mecanismo para controlar la diabetes mellitus tipo 2.

Prueba in vitro a evaluar: Inhibición de la enzima α-glucosidasa

Tabla 1: Diseño experimental, ensayo inhibición de la enzima α-glucosidasa.

	STD	Acarbosa		Muestra				
		2000 μg/mL	1000 µg/mL	200 µg/mL	1000 μg/mL	100 µg/mL	10 µg/mL	1 µg/mL
Buffer fosfato pH 6.8	350 µL	300 µL	300 µL	300 µL	300 µL	300 µL	300 µL	300 µL
p-Nitrofenil a-D- glucopiranosido	125 µL	125 µL	125 µL	125 µL	125 µL	125 µL	125 µL	125 µL
Inhibidor/ Muestra	- %	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Enzima α-Glucosidasa	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL	25 µL
		Inc	ubación a 3	7°C por 15 n	nin	ESPORTE	Sec. Sec.	no pe
Na ₂ CO ₃	500 µL	500 µL	500 µL	500 µL	500 µL	500 uL	500 µL	500 µL

PROTOCOLO 2: Efecto de tres formulaciones de oleorresinas de *Curcuma longa* sobre la glicemia en ayunas y postprandial en ratones Balb/c con diabetes experimental Animales de experimentación

Se utilizarán en total 168 ratones albinos machos(*Mus musculus* cepa Balb/C) con 6 a 8 semanas de edad y con un peso entre 18 a 25 g; los animales serán procedentes del Instituto Nacional de Salud(INS,Lima). Los animales estarán en cuarentena por 7 días y serán aclimatados durante 15 días en el Bioterio del IMET-EsSalud, a una temperatura entre 23 a 27 °C con humedad de 50 a 80% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. El alimento y el agua se darán ad libitum. El manejo de los animales de laboratorio se hará cumpliendo con las normas éticas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, según World Medical Association(2020) y The European Parliament and The Council of The European Union(2010). El protocolo antes de su ejecución tendrá la aprobación del comité de ética y bienestar animal(CEBA) de la UNMSM.









Inducción de la diabetes mellitus tipo 2 experimental y grupos experimentales

La diabetes se inducirá en los ratones sanos(previamente se les medirá las glicemias, para verificar que tienen

valores de normalidad, Dia 0),a través de la administración vía intraperitoneal de 200 mg/kg de estreptozotocina, según modelos descritos por Bae et al. (2015) y Graham et al. (2011) con algunas modificaciones, 5 días después se medirá las glicemias para verificar la presencia de hiperglicemia, parámetro importante para establecer el modelo de diabetes mellitus tipo 2 experimental(DME), para ello se considerará como criterio de inclusión las glicemias ≥ de 200 mg/dl. Los 168 ratones Balb/C serán distribuidos en 3 bloques, 56 de ellos se utilizarán en la fase I del experimento, en donde se administrará la formulación 1 de oleorresina de cúrcuma(CFO1), otros 56 se usarán en la fase II, en donde se administrará la formulación 2 de oleorresina (CFO2)y 56 más para la fase III, para evaluar la formulación 3; es importante señalar que los ratones de los grupos 1(G1) de las tres fases no serán inducidos para DME. Cada fase estará constituida por 7 grupos y cada grupo tendrá 8 ratones. Se usarán como controles positivos a dos fármacos hipoglicemiantes orales(metformina y acarbosa). La dosis de la formulación 1 para la fase I, se expresará en cantidad de curcuminoides y se considera como dosis de referencia, aquella dosis con la cual se logró el efecto hipoglicemiante en un estudio previo(600 mg/kg de oleorresina, que equivaldria a 162 mg/kg de curcuminoides). Las otras dosis se calcularon a criterio de los investigadores, considerando un valor de 50% superior(243 mg/kg) y 50% inferior(81 mg/kg) a la dosis de referencia. Ver diseño de los grupos experimentales con sus respectivas intervenciones:





Fase I:

G1: Sanos

G2: DME +Placebo

G3: DME +Acarbosa (100 mg/kg)

G4: DME +Metformina(100 mg/kg)

G5:DME + CFO1(81 mg/kg)

G6: DME + CFO1(162 mg/kg)

G7: DME + CFO1(243 mg/kg)



Fase II:

G1: Sanos

G2: DME +Placebo

G3: DME +Acarbosa (100 mg/kg)

G4: DME +Metformina(100 mg/kg)

G5: DME + CFO2(81 mg/kg)

G6: DME + CFO2(162 mg/kg)

G7: DME + CFO2(243 mg/kg)



Fase III:

G1: Sanos

G2: DME +Placebo

G3: DME +Acarbosa (100 mg/kg)

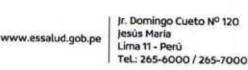
G4: DME +Metformina(100 mg/kg)

G5: DME + CFO3(81 mg/kg)

G6: DME + CFO3(162 mg/kg)

G7: DME + CFO3(243 mg/kg)

Una vez que esté instalada la DME(hiperglicemia)(Día 5)Las intervenciones se administrarán por 5 dias(desde el 6to día al 10mo día) y las evaluaciones de glicemia final se realizarán 24 horas después del último día de administración(Día 11), lo cual servirá para determinar las intervenciones que tienen efecto sobre la disminución de la glicemia en ayunas. Para evaluar el efecto de las intervenciones sobre la glucosa











postprandial, se usará la prueba de tolerancia oral a la glucosa(PTOG) en este experimento se considerará como valores basales(Día 0) a los valores de glicemia del Día 11(del experimento anterior), ese mismo día inmediatamente después de la toma de muestra de sangre a los ratones de todos los grupos, se procederá a administrar por vía oral 0,5 ml de glucosa anhidra en relación de 1 g/kg de peso, luego se evaluará las glicemias postprandiales a los 60 y 120 minutos. Al final los ratones serán eutanasiados con ketamina 5mg/kg vía intramuscular y usando el método de dislocación cervical, según los criterios de muerte de animales de experimentación, según The European Parliament and The Council of The European Union(2010).

Prueba biológica a evaluar: glucosa plasmática y glucosa postprandial

PROTOCOLO 3: Evaluación de la toxicidad aguda a dosis fija por 15 días de una formulación de oleorresina de Curcuma longa en ratas Holtzman.

Animales de experimentación:

La metodología se realizará de acuerdo con la guía 420 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico(OCDE)(2002). Se utilizarán en total 10 ratas albinas hembras nulíparas(Rattus novergicus cepa Holtzman) con 8 a 12 semanas de edad y sus pesos deberán caer en un intervalo dentro del + 20% del peso promedio de cualquier animal previamente dosificado. Los animales estarán en cuarentena por 7 días y serán aclimatados durante 15 días en el Bioterio del IMET-EsSalud, a una temperatura entre 23 a 27 °C con humedad de 50 a 80% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. El alimento y el agua se darán ad libitum. El manejo de los animales de laboratorio se hará cumpliendo con las normas éticas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, según World Medical Association(2020) y The European Parliament and The Council of The European Union(2010). El protocolo antes de su ejecución tendrá la aprobación del comité de ética y bienestar animal(CEBA) de la UNMSM.

Administración de la formulación de olerresina de Curcuma longa y grupos experimentales

Las 10 ratas hembras se distribuirán aleatoriamente en dos grupos, cada uno con 5 ratas, ver intervenciones:

G1: Compuesto experimental:2000 mg/kg de la formulación de olerresina de Curcuma longa

G2: Control: Placebo: 2 ml/kg de suero fisiológico

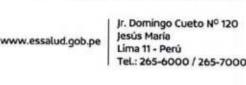
Las intervenciones se administrarán por via oral en dosis única en ayunas durante 15 días continuos, a través de una sonda nasogastrica, el volumen de la sustancia de ensayo no debe exceder de 1ml/100 g de peso corporal.

Parámetros antropométrico y biológicos a evaluar:

Se evaluarán los pesos corporales el día 1, antes de la administración de las intervenciones, y los pesos el 7mo y 15 avo día de la administración de las intervenciones. Se realizarán las observaciones de cerca (detección de signos que indiquen toxicidad en algún órgano, ver tabla 2) a las ratas de ambos grupos, a los 30 minutos y 4 horas posteriores a la administración, durante el primer día, y se continuará con el seguimiento diario de dichas observaciones hasta el 15 avo día.

Tabla 2. Organo/Sistema Signos Tóxicos

- Autónomo: Salivación, descarga nasal, diarrea, urinación, piloerección, exoftalmo, membranas nictitantes relajadas, rinorrea, sudoración.
- Comportamiento: Sedación, cabeza caída, posición sentada con cabeza erguida, depresión severa.
 Inquietud, acicalamiento excesivo, irritabilidad, comportamiento agresivo, hostilidad defensiva, fiereza, actividad bizarra, confusión.
- Sensorial: Reflejo derecho, sensibilidad al dolor, reflejo comeal, reflejo de los miembros posteriores, sensibilidad al sonido y al tacto.
- Neuromuscular: Actividad disminuida o incrementada, fasciculaciones, temores, debilidad, reflejo de los miembros posteriores (ausente o disminuida), tonomuscular, ataxia, convulsiones, postración,













debilidad de miembros posteriores.

- Cardiovascular: Alteración (incremento o disminución) de la frecuencia cardíaca, vaso constricción, vasodilatación, hemorragia.
- Respiratorio: Jadeo, disnea, apnea, hipoapnea.
- Ocular: Lagrimación, ptosis, nistagmo, midriasis, miosis, cicloplejia, Reflejo pupilar luminoso.
- Gastrointestinal: Salivación, náuseas, diarrea, evacuaciones sanguinolentas, defecación.
- Cutáneas: piloerección, alopecia, sacudidas (perro mojado), eritema, edema, hinchazón, necrosis.

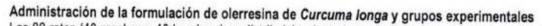
Cuando se finalice el experimento, se sacrificarán a las ratas y se les realizará una necropsia, lo cual permitirá la observación macroscópica de algún daño en los siguientes órganos: cerebro, corazón, bazo, hígado, pulmones y riñones. Se compararán los órganos del grupo control con los del grupo que recibirán la formulación de

oleorresina, y se registrarán las observaciones. Si el patólogo, detecta daño macroscópico en alguno de los órganos, entonces se procederá a realizar un estudio microscópico de dicho órgano.

PROTOCOLO 4: Evaluación de la toxicidad a dosis repetida por 90 días de una formulación de oleorresina de Curcuma longa en ratas Holtzman.

Animales de experimentación:

La metodología se realizará de acuerdo con la guía 408 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico(OCDE)(2018). Las ratas(Rattus novergicus cepa Holtzman), serán procedentes del INS,Lima. Se utilizarán 20 ratas albinas (10 machos y 10 hembras nuliparas) en cada nivel de dosis, y 20 ratas para el grupo control(10 machos y 10 hembras nuliparas). Las ratas deberán tener 6 a 8 semanas de edad y la variación de sus pesos deberán ser mínimos y no exceder ± 20% del peso promedio de cada sexo. Los animales estarán en cuarentena por 7 días y serán aclimatados durante 15 días en el Bioterio del IMET-EsSalud, a una temperatura entre 23 a 27 °C con humedad de 50 a 80% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. El alimento y el agua se darán ad libitum. El manejo de los animales de laboratorio se hará cumpliendo con las normas éticas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, según World Medical Association(2020) y The European Parliament and The Council of The European Union(2010). El protocolo antes de su ejecución tendrá la aprobación del comité de ética y bienestar animal(CEBA) de la UNMSM.



Las 80 ratas (40 machos y 40 hembras) se distribuirán aleatoriamente en cuatro grupos, cada uno con 20 ratas. Los niveles o cantidades de dosis planteadas de la formulación de curcuma, se basaron en el estudio de Phipps et al(2020), ver intervenciones:

- G1: Control (Placebo: 2 ml/kg de suero fisiológico)
- G2: Formulación de olerresina de Curcuma longa (500 mg/kg/día)
- G3: Formulación de olerresina de Curcuma longa (1500 mg/kg/día)
- G4: Formulación de olerresina de Curcuma longa (3000 mg/kg/dia)

Las intervenciones se administrarán por via oral en dosis única en ayunas durante 90 días continuos, a través de una sonda nasogastrica, el volumen de la sustancia de ensayo no debe exceder de 1ml/100 g de peso corporal.

Parámetros biológicos a evaluar :

Se evaluarán los pesos corporales el día 1, antes de la administración de las intervenciones, y semanalmente hasta el día del sacrificio. Se observará la morbilidad y mortalidad diariamente. Las observaciones clínicas se realizarán diariamente durante todo el estudio, en busca de signos de toxicidad (ver tabla 3)















Tabla 3. Organo/Sistema Signos Tóxicos

- Autónomo: Salivación, descarga nasal, diarrea, urinación, piloerección, exoftalmo, membranas nictitantes relajadas, rinorrea, sudoración.
- Comportamiento: Sedación, cabeza caída, posición sentada con cabeza erguida, depresión severa. Inquietud, acicalamiento excesivo, irritabilidad, comportamiento agresivo, hostilidad defensiva, fiereza, actividad bizarra, confusión.
- Sensorial: Reflejo derecho, sensibilidad al dolor, reflejo comeal, reflejo de los miembros posteriores, sensibilidad al sonido y al tacto.
- Neuromuscular: Actividad disminuida o incrementada, fasciculaciones, temores, debilidad, reflejo de los miembros posteriores (ausente o disminuida), tonomuscular, ataxia, convulsiones, postración, debilidad de miembros posteriores.
- Cardiovascular: Alteración (incremento o disminución) de la frecuencia cardíaca, vaso constricción, vasodilatación, hemorragia.
- Respiratorio: Jadeo, disnea, apnea, hipoapnea.
- Ocular: Lagrimación, ptosis, nistagmo, midriasis, miosis, cicloplejia, Reflejo pupilar luminoso.
- Gastrointestinal: Salivación, náuseas, diarrea, evacuaciones sanguinolentas, constipación, defecación.
- Cutáneas: piloerección, alopecia, sacudidas (perro mojado), eritema, edema, hinchazón, necrosis.

El consumo de alimentos en jaulas se registrará semanalmente y se calculará como la diferencia entre la comida ofrecida y la comida sobrante, dividida entre el número de ratas/jaula.

Veinticuatro horas después de terminar de administrar las intervenciones(día 91) se recolectará la sangre en ayunas de todos las ratas(del plexo retroorbital bajo anestesia con isoflurano), para evaluar parámetros hematológicos(Hb, Htco, recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y su fórmula leucocitaria)y bioquímicos(glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, glutamato oxalacetato transaminasa, glutamato piruvato ansaminasa, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina,bilirrubina total, bilirrubina directa, colesterol btal, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y proteina C reactiva). Luego de extraer la sangre, los animales serán sacrificados mediante una inyección intraperitoneal con pentobarbital sódico, y el patólogo procederá con la necropsia macroscópica completa y detallada que incluye un examen cuidadoso de la superficie externa del cuerpo, todos los orificios y las cavidades craneal, torácica y abdominal y su contenido.

Se extraerán los órganos seleccionados y se determinarán los pesos realtivos y absolutos. El higado, los riñones, las glándulas suprarrenales, los testículos, los epididimos, la próstata + vesículas seminales, útero, ovarios, el timo, ojos, pulmones, estómago, páncreas, el bazo, el cerebro, cerebelo, y el corazón de todos los animales (deben recortarse de cualquier tejido adherente, según corresponda, y su peso húmedo debe tomarse lo antes posible después de la disección para evitar que se seque). El pesaje de la glándula tiroides debe realizarse con sumo cuidado, ya que este tejido se daña fácilmente.

Los siguientes tejidos se conservarán en un medio de fijación adecuado tanto para el tipo de tejido como para el examen histopatológico posterior previsto: todas las lesiones macroscópicas que se puedan hallar en cerebro, esófago, estómago, intestino delgado y grueso, hígado, páncreas, riñones, bazo, corazón, pulmones, aorta, ovarios, útero, testículos, epidídimos, próstata, vesículas seminales, glándula mamaria (masculina y femenina), vejiga urinaria, vesícula biliar. Se realizará el estudio histológico completo en los órganos y tejidos en los que se evidenciarán lesiones según los estudios macroscópicos.









Jr. Domingo Cueto Nº 120

Tel.: 265-6000 / 265-7000

Jesús María

Lima 11 - Perù