



Proyecto de investigación

Cannabis medicinal en el Marco de la Ley N°27350
INTA - BCBD Medicinal S.A

Lewis Silvina
Arizio Carla
Bach Hernan
Spotorno Viviana



Ministerio de Agricultura,
Ganadería y Pesca
Presidencia de la Nación

CIRN 

Instituto de Recursos Biológicos

TITULO

Desarrollo del cultivo de *Cannabis spp.* con fines de investigación científica y médica

OBJETIVO DEL PLAN DE TRABAJO

Generar capacidades, a través de la articulación público-privada, para el desarrollo de germoplasma de *Cannabis* bajo estándares de calidad y control que permitan la obtención de material vegetal para la investigación científica, médica, la producción de derivados del cannabis y su inclusión en programas de mejoramiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desarrollar capacidades en el INTA para el cultivo de *Cannabis spp.* en cultivo indoor (lugar cerrado).
- Formar RRHH especializados en la temática.
- Desarrollar germoplasma con diferentes contenidos de cannabinoides para ampliar la base genética del cultivo.
- Inscribir variedades de *Cannabis spp.* en el Registro Nacional de la Propiedad de Cultivares (RNPC) del INASE.
- Establecer protocolos de cultivos adaptados a las necesidades institucionales según resolución 1537-E/2017 del Ministerio de Salud y otras futuras que el PROGRAMA establezca.
- Iniciar investigaciones en relación a los perfiles químicos asociados a las nuevas variedades, desarrollo de metodologías de control de calidad de productos (aceites) y de la droga vegetal (hojas, flor).
- Potenciar las condiciones para el desarrollo de la producción de cannabis medicinal en la Argentina a mayor escala.

RESULTADOS ESPERADOS

- Infraestructura habilitada para la investigación científica en *Cannabis spp.* bajo estándares de calidad, teniendo en cuenta el uso medicinal final.
- Protocolos establecidos para las diferentes etapas del cultivo y el procesamiento del material vegetal.

- Protocolos desarrollados para la trazabilidad y calidad/ cantidad de los principales cannabinoides y metabolitos secundarios de importancia medicinal.
- Referentes formados (personal profesional y técnico) en el manejo *indoor* del cultivo a través de buenas prácticas agrícolas.
- Germoplasma específico según requerimiento del Ministerio de Salud y con una base genética amplia para hacer frente a nuevas patologías que establezca el PROGRAMA (Ley 27350). Las nuevas variedades que se generen se inscribirán en el INASE, en conjunto con BCBD Medicinal S. A (de ahora en adelante BCBD).
- Plantas madre para nuevas investigaciones con otros organismos de ciencia y técnica y laboratorios nucleados en el ANLAP (en base a acuerdos previos con el sector privado para la entrega de material).
- Fortalecimiento de las relaciones con otros referentes especializados en el cultivo y procesamiento de *Cannabis spp.* a través de la organización de un grupo multidisciplinario de investigadores del sector público y privado.
- Fortalecimiento de las capacidades del INTA en tema de procesamiento de material vegetal, análisis químicos y extracción de aceites y extractos usando las últimas tecnologías.
- Fortalecimiento de las relaciones con Ministerio de Salud, Seguridad, INASE, ANMAT, SENASA, ONGs, Universidades y demás organismos públicos que estén involucrados en esta temática.

INTRODUCCIÓN

La planta de Cannabis

La planta de Cannabis fue clasificada por primera vez en 1735 por el botánico sueco Carlos Linneo. La planta presenta tallos con hojas opuestas en la base del tallo y alternas en el resto, de forma palmaticompuestas con estípulas libres o persistentes. Por lo general, en la bibliografía, se considera al género monoespecífico: *Cannabis sativa* L. y con varias subespecies como ser: *Cannabis sativa* subespecie *sativa*, *C. sativa ssp. indica*, *C. sativa ssp. rudelaris*, etc. Para una terminología más sencilla nos referiremos a las mismas como *C. sativa*, *C. indica* y *C. rudelaris*.

C. sativa es originaria de países ecuatoriales de Asia, África y América, es decir, lugares cálidos. Depende de determinadas horas de luz para florecer (fotoperiodo). Las plantas

crecen entre 2 y 5 metros de altura, son de poco follaje, las hojas son alargadas y finas, de coloración verde claro con tintes amarillos en hojas y flores. El periodo de floración es largo (de 9 a 12 semanas). El contenido de THC es mayor que el de CBD, de manera que sus principales efectos son psicoactivos (cerebral, energéticos, euforizante y potente).

C. indica es originaria de regiones como Tíbet, Nepal, India o Pakistán. Esta planta está mejor adaptada a climas fríos y áridos por lo que resultan más resistentes a las bajas temperaturas. Son de menor tamaño (de 1 a 2 metros de altura) pero mayor follaje, sus hojas son pequeñas y anchas, de color verde oscuro. Su ciclo de cultivo es más corto, entre 45 y 65 días. También es foto-periódica dependiente. Tienen mayor contenido de CBD que THC por eso su principal efecto es físico y relajante. Finalmente, *C. ruderalis* es originaria de Rusia y países de Europa del Este. Presenta plantas pequeñas (no llegan al metro de estatura) que son capaces de crecer en las condiciones adversas, adaptándose a diferentes climatologías. A diferencia de *C. sativa* y *C. indica* no necesitan de determinadas horas de luz para florecer (foto-periódica independiente). Tiene un ciclo de cultivo muy corto de unas 3 o 4 semanas. Por su bajo nivel de cannabinoides no suele interesar para usos terapéuticos ni recreativos. Pero el cruzamiento de *C. ruderalis* con *Índica* o *Sativa* genera híbridos con características de interés: genotipos que sobreviven en circunstancias adversas y autoflorecientes.

Actualmente, la mayor cantidad de semillas de cannabis que podemos encontrar son híbridas, por lo que es muy complicado hallar variedades 100% *Índicas* o *Sativas*. Esto se debe a que en las últimas décadas de cultivo se han mezclado distintas cepas de Cannabis para potenciar los mejores genes de cada variedad y lograr plantas con una mayor cantidad de cannabinoides, más productivas y resistentes. Sus efectos y sus características dependerán de qué tipo de híbrido sea y de si predominan los genes de *Índica* o de *Sativa*.

La planta de Cannabis sintetiza no menos de 400 compuestos químicos que incluyen terpenos, flavonoides, compuestos nitrogenados y moléculas vegetales comunes. Un poco más de 100 son cannabinoides y los más abundantes son: Cannabinol (CBN, producto intermedio del metabolismo de degradación del THC); Cannabidiol (CBD); TetraHidroCannabinol (THC) que tiene varios isómeros como Δ^9 -THC, responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos, y otros que no son psicoactivos pero disminuyen o potencian al Δ^9 -THC; También pueden mencionarse cannabinoides como el cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabiciclol (CBL), entre otros, de los cuales no existe suficiente información de sus efectos y modos de actuación.

La concentración, así como la proporción existente entre THC/ CBD, determinan la manera en que cada planta influye sobre cada persona y su salud.

Como se mencionó anteriormente, en la planta de Cannabis hay además otros principios activos que tienen acción farmacológica intrínseca y/o que son capaces de modificar la

acción farmacológica de los cannabinoides: los terpenos y los flavonoides, presentes en concentraciones suficientes para tener actividad farmacológica. Aún no está realmente demostrado, desde un punto de vista científico, ni cómo ni cuáles exactamente son los compuestos específicos que son capaces de producir sinergia con los cannabinoides, pero tanto los terpenos como los flavonoides están recibiendo una creciente atención de la comunidad científica y médica debida a sus demostradas acciones farmacológicas.

El cannabis es empleado, en su forma natural, para el tratamiento del glaucoma, asma, cáncer, migraña, insomnio, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia anticancerosa, esclerosis múltiple, molestias ocasionadas por neuropatías periféricas y demás padecimientos neuromusculares. También se lo utilizó como un recurso más de la importante actividad agrícola del país, por la utilidad de sus fibras y semillas.

Desde la época de la Colonia, en nuestro país, hubo varios emprendimientos (en algunos casos intentos) de la siembra de cáñamo en diferentes regiones. Sin embargo, el emprendimiento de cáñamo industrial más conocido fue el que desarrolló el belga Julio Stevernylnck en Jáuregui (Buenos Aires), dueño de un emporio textil. Comenzó a cultivarlo en 1953, como una forma de suplementar la producción de fibra de lino que realizaba desde hacía más de una década antes. Los cultivos se utilizaban para la producción de fibras y semillas. Las áreas de cultivo fueron creciendo a lo largo de los años, de 6 a casi 400 has. Luego de la muerte de Stevernylnck, en 1975, se disminuyó la superficie cultivada a 165 hectáreas y al año siguiente se canceló la producción (Bertone, 2016; Armada, 2015).

MARCO JURÍDICO NACIONAL y ANTECEDENTES

El 29 de marzo de 2017, el Senado y la Cámara de Diputados de la Nación sancionaron la primera ley de cannabis medicinal del país con el título "Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de Cannabis y sus derivados" (Ley 27.350) por unanimidad. La misma fue producto de las demandas de la sociedad civil agrupada en las diferentes organizaciones sin fines de lucro que reclamaban el acceso al Cannabis medicinal. Las mismas han sido acompañadas por el Movimiento Cannábico argentino, que comienza a visibilizarse a partir de la crisis del 2001 (Harroc 2014).

La ley se publicó en el Boletín Oficial el 19 de abril de 2017. El objeto de la ley es establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud. Para tal fin, la ley crea El PROGRAMA Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos no Convencionales, bajo la órbita del (ex) Ministerio de Salud.

La ley fue reglamentada el 21 de septiembre de 2017 mediante el decreto 738/2017 del Poder Ejecutivo, aunque con una reglamentación parcial (7 artículos sin reglamentar de 14 artículos).

El artículo 6º particularmente refiere a la facultad que tiene el órgano de aplicación de la ley para llevar a cabo todas las acciones requeridas para garantizar el aprovisionamiento de los insumos necesarios a efectos de llevar a cabo los estudios científicos y médicos de la planta de cannabis con fines medicinales. A tal fin, la autoridad de aplicación **podrá autorizar el cultivo de cannabis por parte del CONICET e INTA con fines de investigación médica y/o científica, así como para elaborar la sustancia para el tratamiento que suministrará el PROGRAMA.**

Posteriormente, el Ministerio de Seguridad de la Nación elabora junto a los demás organismos involucrados el documento donde se definen las "Condiciones de habilitación en materia de seguridad", y con el decreto 59/2019 del INASE y procedimientos establecidos por EL PROGRAMA se concluyen las normativas básicas para la producción de cannabis medicinal.

En el marco de estas normativas, es que se propone este Proyecto de Investigación en colaboración con la empresa BCBD Medicinal S.A.

BCBD Medicinal S.A. es una empresa uruguaya especializada en cannabis medicinal y con sede en Argentina ya establecida desde 2016. Su cuadro directivo se encuentra conformado por profesionales técnicos y científicos con más de 20 años de trayectoria en el tema. En relación al germoplasma, la empresa tiene diferentes cepas/variedades genéticas de Cannabis registradas por el INASE Uruguay (<http://inase.org.uy/Sitio/RegistroNacionalCultivares/Default.aspx>.)

Asimismo, los productos de esta empresa cuentan, en Uruguay, con la certificación del laboratorio oficial KEMIA y un clúster de la Universidad de Química y Farmacia (SIQUIMIA) así como con la resolución N° 173/28112019 del Ministerio de Agricultura Uruguayo por medio de la cual se los autoriza al cultivo y procesamiento de cáñamo medicinal – *Cannabis Sativa* L. Estas instituciones avalan además el prestigio y calidad de BCBD, al igual que las diferentes investigaciones que actualmente llevan a cabo en Uruguay como el estudio de la vía plastidial, que por medio de su inducción ácida y otras catálisis generan grandes cantidades de CBGA como precursores centrales de los cannabinoides más buscados (CBD's).

BCBD Medicinal ha construido una red sólida de colaboradores en el extranjero junto a microbiólogos, nanotecnólogos, neurólogos e ingenieros químicos. Han optimizado y estandarizado diferentes técnicas de cultivo (indoor y outdoor), maximizando rendimientos y acortando los períodos de crecimiento de las plantas, al igual que los procesos de manufactura para que el cannabis medicinal forme parte de productos como yerba mate, cosméticos, bebidas, suplementos nutricionales, etc.

Sumando a lo dicho anteriormente, BCBD Medicinal, por medio de subsidiarias propias, ha desarrollado 36 productos, sus marcas y sus fórmulas. Su intención además es no sólo poner a disposición del INTA su *expertise* en el cultivo de calidad, seguridad y control de *Cannabis ssp.*, sino llevar a cabo investigaciones conjuntas que incrementen el conocimiento sobre esta especie en el campo medicinal e industrial.

El **Instituto de Recursos Biológicos (IRB)** cuenta con profesionales especializados en taxonomía, genética molecular, química, agronomía y otras áreas del conocimiento necesarias para la ejecución de este proyecto. Tiene antecedentes relacionados a la investigación en plantas medicinales (Bach et al. 2014, Spotorno et al 2019, Di ciaccio et al 2018); lleva a cabo trabajos de evaluación, selección y caracterización de especies/poblaciones nativas, con potencial farmacológico, para el desarrollo de estrategias que posibiliten su introducción a la economía formal; determina perfiles fitoquímicos (metabolitos secundarios) de diferentes especies y las caracteriza mediante marcadores moleculares (Manifesto & Arizio, 2016); desarrolla la búsqueda del principio activo por fraccionamiento bio-dirigido; lleva a cabo también trabajos de recolección, conservación e identificación taxonómica, entre otros.

El IRB cuenta con capacidades institucionales como: herbario, laboratorio de anatomía vegetal, laboratorio de análisis químicos y moleculares, banco de germoplasma, laboratorio de micropropagación, invernáculos, procesamiento y análisis estadístico de datos, aplicaciones para la documentación de colecciones biológicas, grupos de investigación que desarrollan premejoramiento y mejoramiento de diferentes especies, así como su evaluación y caracterización a través del uso de diferentes tecnologías.

El Instituto ha trabajado en distintos ámbitos, lográndose entre otros aspectos, articular capacidades institucionales propias y de otros organismos o entidades (públicos y privados), con el propósito de realizar investigación científica y de atender a las demandas de los diferentes actores del territorio.

En este sentido, y en el marco de la Ley 27350, el IRB ha decidido encarar investigaciones en *Cannabis spp.*

Este proyecto se centrará en obtener plantas madres de calidad para la elaboración de la sustancia que como medicamento sirva para proveer a quienes estuvieren incorporados al PROGRAMA de Cannabis Medicinal del Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Esto incluye realizar investigación científica que permita aportar conocimientos sobre la planta, la producción de los cannabinoides y principales metabolitos secundarios, y su relación con las condiciones de cultivo, así como avanzar en la generación de nuevas variedades genéticas. Este objetivo requiere generar de manera paralela y coordinada diferentes líneas de investigación aprovechando las capacidades técnicas/profesionales del IRB y de BCBD Medicinal S.A.

JUSTIFICACIÓN

El proyecto se alinea básicamente con los organismos estatales, como el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, el Ministerio de Seguridad y el Ministerio de Agricultura, cuyos objetivos estratégicos están encaminados al bienestar de la salud pública, la legalidad y desarrollo del sector agroindustrial. Además, responde a la demanda de acceso al cannabis con fines medicinales de Organizaciones de la Sociedad Civil (OSC).

ORGANIZACIÓN	OBJETIVO ESTRATEGICO	CONTRIBUCION DEL PROYECTO
Ministerio de Salud y Desarrollo social de la Nación	Ley 27353 y Decreto 738/17. Brindar el marco regulatorio adecuado para la investigación científica y médica del cannabis medicinal.	Cumplir con la normativa de la ley. Ofrecer alternativas que puedan contribuir a la salud pública a través de medicamentos en base a cannabis.
Ministerio de Seguridad de la Nación	Resolución 258/18	Cumplir con las normas de seguridad y desarrollar protocolos acordes.
Ex Ministerio de Agroindustria de la Nación (Agricultura, Ganadería y Pesca)	Acompañar al INTA en esta nueva experiencia, cumpliendo con el artículo 6º, a los efectos de diseñar y ejecutar planes de producción de Cannabis.	Generar una experiencia de cultivo de Cannabis que puede aportar para la generación de divisas en un futuro.
INTA	Fortalecimiento del Sistema Nacional de Ciencia y Técnica, y a la mejora de la competitividad del Sistema Agropecuario, Agroalimentario y Agroindustrial	Generación de nuevas variedades genéticas, protocolos de calidad química y contribución al desarrollo del conocimiento a la búsqueda de principios activos de la especie. Capacitación de agentes de la institución. Vinculación con el sector productivo.
OSC	Acompañar a las OSC a través de la investigación científica para poder contar en el futuro con	Generar conocimientos sobre la materia prima vegetal, para la

	<p>derivados del Cannabis medicinal de calidad en nuestro país, para el tratamiento de diversas patologías según establezca EL PROGRAMA.</p>	<p>elaboración de productos seguros y confiables para el consumo humano.</p>
--	--	--

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO

Este proyecto se llevará a cabo en el predio del CNIA (Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias del INTA), en el área correspondiente al IRB. El predio fue visitado en diciembre del 2017 por el Ministerio de Seguridad, que especificó las condiciones de seguridad que debe tener la propuesta en cuanto a su infraestructura, lo cual se tomará como base para armar la infraestructura y pueda ser posteriormente habilitada.



En amarillo, se muestra la zona para la construcción de las instalaciones para llevar a cabo las investigaciones con Cannabis ssp.



En círculo rojo, se muestra el edificio Central del IRB.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN

1) Describir, evaluar y determinar las características morfológicas, químicas y moleculares de los materiales vegetales.

Caracterización morfológica, molecular y química de variedades mediante las directrices técnicas de la Unión Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales (UPOV), para confirmar la distinción, la homogeneidad y la estabilidad de las cepas o variedades.

El diseño del ensayo contemplará por lo menos 40 plantas por variedad para una evaluación estadística robusta (por ser de multiplicación agámica). Se harán por lo menos dos ciclos de evaluación independientes. A los efectos de la distinción, todas las observaciones de plantas individuales deberán efectuarse en 20 plantas. Para homogeneidad, solo se permitirá hasta 2 plantas fuera de tipo (considerando un N° de 40).

En una primera etapa se trabajarán con 9 (nueve) variedades aportadas por BCBD: a) Tres (3) cepas o variedades genéticas inscritas en Uruguay **BcBD 01 (promedio de 0.226% THC y 17% de CBD), BcBD 02, NF 01**, b) Una (1) en proceso de registro en El Catálogo Oficial de Cáñamo de la UE (Unión Europea) **LZM02 Bcln**, y c) Cinco (5) variedades en etapa de estabilización y validación: **∞ Infinitus 08, φ LaNOIR 09, RPL 1001, Ancestral 53 y ATN#I 01**. Todas líneas puras. **BcBD 01** se encuentra en proceso de registro en el INASE Argentina.

La evaluación agronómica involucra, entre otros aspectos, el análisis del rendimiento y calidad de los aceites obtenidos. Muestras de biomasa serán colectadas en distintos estadios reproductivos y se realizará la extracción y el análisis de los principales cannabinoides (ejemplos: Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabidiol (CBD), cannabichromene (CBC), cannabigerol (CBG) and cannabinol (CBN)).

2) Estudio de la vía plastidial por medio de su inducción ácida y otras posibles vías de inducción según estudio de las rutas metabólicas de síntesis de principios activos.

Parte de las investigaciones en curso que realiza BCBD, están dirigidas a determinar diferentes respuestas de las plantas a una inducción ácida. En Cannabis, la síntesis de los fitocannabinoides se realiza en las células secretoras de los tricomas glandulares principalmente de inflorescencias y hojas. La llamada ruta del MEP, en los plástidos, deriva en el compuesto Geranyl pirofosfato, a partir del cual se sintetizan los terpenos. También este compuesto, por medio de una enzima, se une al ácido olivetólico y se forma el CBG, a partir del cual surgen los otros cannabinoides. Por lo tanto, esta ruta controla el flujo de recursos para la síntesis de terpenos y cannabinoides. La ruta del MEP o vía plastidial puede estimularse por inducción ácida, como el agregado de algunas hormonas, como medio de aumentar la síntesis de cannabinoides y potenciamente estimular la producción de más tricomas y mayor rendimiento de las resinas.

3) Evaluación de la modificación del perfil de cannabinoides/metabolitos secundarios de las plantas madres a lo largo del tiempo/según tratamiento lumínico/según etapa fenológica.

Está ampliamente documentado cómo, además de los factores intrínsecos de la planta, hay otros que influyen marcadamente en la variación cuantitativa de los productos del metabolismo secundario. Entre los principales factores se encuentran la radiación incidente y la de refracción, nutrición mineral (macro y micronutrientes) y el balance hormonal, que, si bien es propio de la planta, se puede modificar por medio de aplicaciones exógenas. Estas fuentes de variación serán evaluadas en cuanto a la producción de cannabinoides en cada uno de los genotipos a estudiar. La empresa BCBD Medicinal ya está investigando cómo la calidad de la luz afecta la producción de los principales fitocannabinoides, principalmente la suplementación con radiación Deep Red, entre 650 a 680 Nm, así como la incidencia de los UV en nuestra región, y a diferentes alturas de cultivos. Estudios previos y 2 patentes de uno de los fundadores de la empresa Argentina (<https://patents.google.com/patent/WO2013001107A1>) documentan los efectos de la intensidad y frecuencia lumínica sobre células vegetales complejas, y que ha sido aplicado en los estudios de base del cannabis. Resulta relevante evaluar la respuesta a la intensidad lumínica de otros cannabinoides importante como el cannabidiol (CBD), el cannabichromene (CBC), el cannabigerol (CBG) y cannabinol (CBN). Los mismos serán evaluados también en relación al balance de nutrientes (altas

cantidades de P y Cu determinan bajas concentraciones de heterósidos en *Digitalis oscura* (Roca-Perez 2002)

4) Evaluación de distintos extractos y fracciones de *Cannabis spp.* según su actividad citotóxica, antioxidante, neuroprotectora, entre otros ensayos in vitro, y diseños de técnicas sencillas de evaluación de concentración de principios activos.

Se sabe que los cannabinoides tienen una actividad biológica potente desde el punto de vista inmunológico y neurológico. Sin embargo, aún quedan otros efectos por explorar dentro de la complejidad de los extractos de *Cannabis*. La actividad antitumoral (Namdar et al 2019) y la actividad antioxidativa (Hacke et al 2019) en células son dos ejemplos de lo que puede ser explorado dentro de los parámetros de este proyecto. La detección de otros metabolitos secundarios fuera de los de conocida actividad también es un aspecto importante para analizar, anticipándonos a nuevas actividades biológicas de los extractos.

Simultáneamente el desarrollo de técnicas rápidas, sencillas, accesibles y de bajo costo para la evaluación de contenido de los cannabinoides principales facilitarían la evaluación de plantas para cultivo como los aceites o extractos con fines medicinales (Gallo-Molina et al 2019).

Se obtendrán extractos mediante distintas mezclas de solventes que permitan trabajar con los diferentes cannabinoides a partir de hojas y/o flores. Se estudiarán la concentración de antioxidantes totales mediante técnicas de TPTZ, que mide la capacidad antioxidante en relación al potencial F_{ell}/F_{ell} . Los extractos completos de las mismas variedades se estudiarán en su capacidad de evitar daño oxidativo en cultivos de células neuronales (Neuro 2A). Para esto se somete la línea celular a distintas concentraciones del extracto y se determinará la citotoxicidad. Utilizando concentraciones no tóxicas se evaluará la viabilidad luego de un daño oxidativo, agregando H_2O_2 al medio de cultivo. La citotoxicidad se realiza por el ensayo de MTT. Mediante la misma metodología, los extractos se estudiarán también en su capacidad citotóxica frente a líneas celulares cancerígenas (Ej. CaCo2).

Los extractos que muestren mejor comportamiento frente a los ensayos de daño oxidativo y citotoxicidad serán fraccionados por solventes y técnicas de cromatografía en columna. Estas fracciones serán reanalizadas como paso previo a la selección y purificación e identificación de principios activos noveles.

Se probarán sistemas semicuantitativos de evaluación por TLC para estimar la concentración de cannabinoides en extractos de cannabis. Se utilizarán distintas matrices, se optimizarán solventes y técnicas de revelado que permitan una evaluación rápida y sencilla de muestras de producción.

5) Conservación de germoplasma

Se trabajará en el desarrollo o puesta a punto de protocolos de multiplicación de materiales selectos o plantas madres in vitro y para conservación de semillas en Banco

de Germoplasma del IRB o en un lugar de alta seguridad destinado a la conservación de Cannabis en sus distintas formas. Se investigarán las mejores condiciones de conservación de semillas, tiempos de viabilidad, porcentajes de germinación después de diferentes condiciones de almacenamiento, requerimientos de germinación, etc.

6) Utilización de marcadores moleculares como técnica de caracterización e identificación

Las técnicas de identificación molecular de Cannabis han sido desarrolladas inicialmente por el interés de la ciencia forense para la discriminación del ADN de Cannabis de la de otros miembros de la familia de *Cannabaceae* a través del desarrollo de marcadores asociados a cloroplastos (Linacre and Thorpe 1998; Wilkinson and Linacre 2000).

Más recientemente, mediante el uso de marcadores moleculares tipo AFLP, ISSR, RAPD y SSR fue posible el análisis de la variabilidad genética presente en el germoplasma de cannabis. Tal como es esperable para especies con el hábito reproductivo de una especie dioica y de reproducción cruzada, los estudios con marcadores moleculares mostraron una amplia variabilidad genética (Hsieh et al 2003; Alghanim and Almirall 2003; Gilmore and Peakall 2003, Mendoza et al 2009). Sin embargo, Gilmore and Peakall (2003) en el análisis de 93 plantas de diferente origen y uso, con 5 marcadores microsatélites (SSR), observaron que la diversidad genética fue mucho menor en los genotipos "drug type" comparados con los "fiber-type", mostrando un proceso de selección mucho más fuerte en las genéticas desarrolladas específicamente para la explotación farmacéutica. Los marcadores moleculares resultan una excelente herramienta no solo para la caracterización de la diversidad poblacional o es un germoplasma definido, sino también para asegurar la identidad de cada genética de modo de asegurar su trazabilidad. La generación de una "huella dactilar" que cada genética o clon, ofrece la posibilidad de asegurar la identidad a lo largo de todo el proceso de producción de la planta. También han sido desarrollados marcadores moleculares asociados al sexo (male-associated), que permiten la distinción temprano de genotipos dioicos (Shao et al 2003, Techen et al 2010, Sakamoto et al 1995, 2000, 2005 y Mandolino et al 2002). En relación a plantas monoicas, el carácter "sexo" parece ser de naturaleza cuantitativa, descrita en varios trabajos como dependiente de por lo menos 5 QTL (Faux et al 2016), lo que retrasa el desarrollo de marcadores.

Un marcador molecular significativo para esta especie, son aquellos asociados a los diferentes quimiotipos que han sido descritos (I-II-III-IV y V). La identificación y secuenciación de los genes involucrados en la síntesis de los principales metabolitos de importancia en Cannabis, es un paso central para el desarrollo de marcadores asociados a ellos. La secuencia del gen que codifica para la enzima THCAS - responsable de la producción de la molécula THC-, así como de la responsable de los diferentes CBDs y terpenos se encuentra disponible.

La caracterización molecular mediante diferentes marcadores se realizará en el Laboratorio de marcadores moleculares del IRB. Se tomarán muestras de hojas de las

diferentes genéticas. Se extraerá el ADN y se cuantificará. Se amplificará con los primers seleccionados y se evaluará el perfil molecular. Se generará un perfil único que identifique cada planta madre.

7) Iniciación de procesos de mejoramiento.

Se dará inicio a un programa de mejoramiento para la obtención de nuevas genéticas. Para ello se determinarán qué plantas serán utilizadas como parentales. Es importante contar con plantas masculinas. Una vez seleccionados los genotipos que serán utilizados como parentales, se obtendrán clones de cada uno y serán ubicados en una zona de cruzamiento (breeding zone). El sector dedicado a cruzamientos deberá estar debidamente separado de las zonas de multiplicación y producción de plantas femeninas utilizadas para investigación. Las plantas crecerán vegetativamente y posteriormente se acortarán las horas de luz para inducir floración. Se realizarán cruzamientos manuales, frotando las flores masculinas sobre las femeninas o colectando el polen y colocándolo mediante un pincel sobre las flores femeninas. Las semillas obtenidas, serán germinadas y comenzará un ciclo de multiplicación clonal y selección de genotipos que resulten de interés.

Los principales objetivos del mejoramiento estarán enfocados en lograr: Adaptabilidad, Resistencia a factores bióticos y abióticos, Selección de cultivares altamente productivos relacionados con los diferentes perfiles de cannabinoides y terpenos.

8) Registro de Variedades en el Instituto Nacional de Semillas (INASE).

Los genotipos generados en el proceso de mejoramiento que sean seleccionados como promisorios, serán multiplicados para continuar su evaluación agronómica y química. Los elegidos como nuevas genéticas serán evaluados para su inscripción en el INASE según protocolo UPOV. Se realizará la multiplicación de los genotipos inscriptos e inicio de producción a escala para nuevas investigaciones.

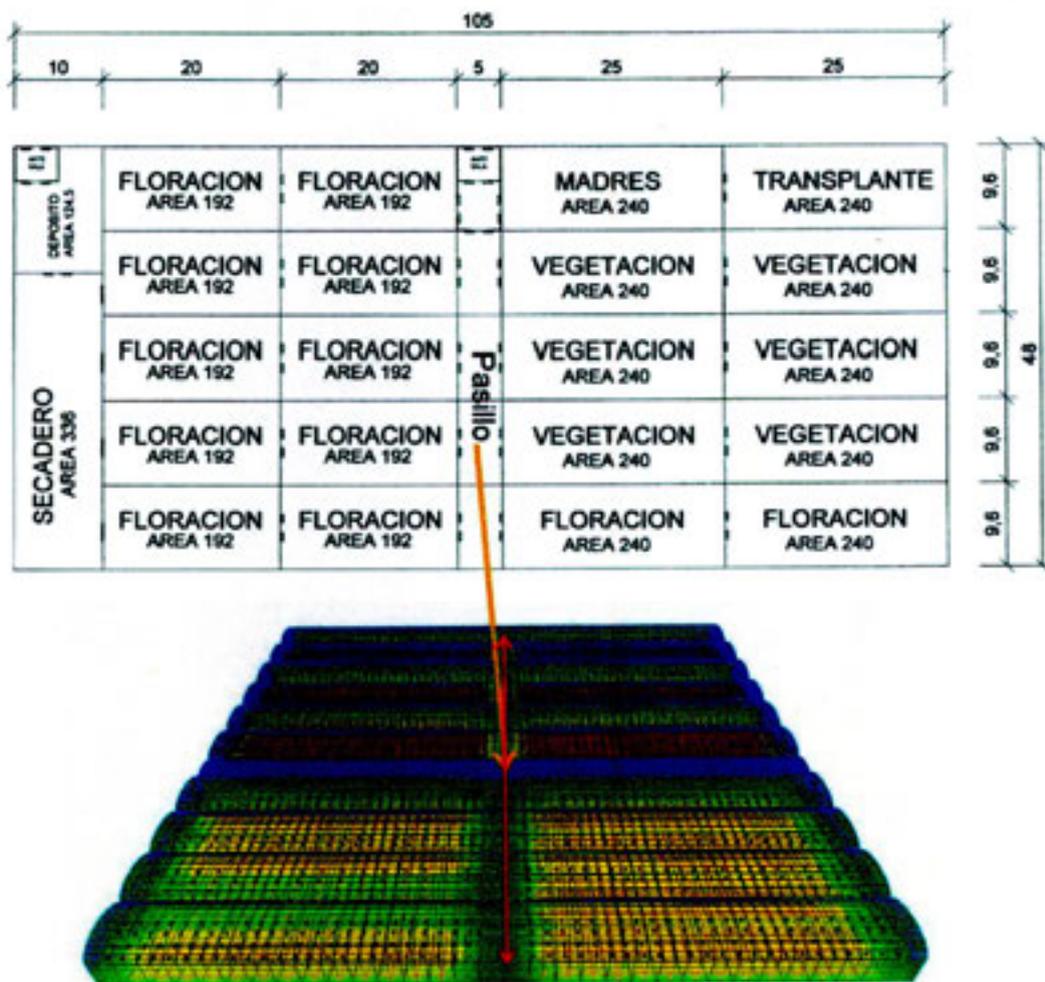
9) Aceites: en la medida de avance del proyecto, se analizarán en forma experimental extractos de diferentes cepas o variedades de Cannabis, obtenidos a través de la extracción de fluido supercrítico (CO₂), para evaluar, en conjunto con otras instituciones, la calidad de los aceites obtenidos para que puedan ser utilizados en investigación sobre epilepsia refractaria y otras patologías que establezca a futuro el PROGRAMA.

ETAPAS, MATERIALES Y MÉTODOS PARA EL DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES PROPUESTAS

a. **Diseño de Infraestructura.** Diseñar las instalaciones necesarias para la realización de las actividades previstas de acuerdo con los requisitos oficiales de Seguridad y necesidades de control ambiental correspondientes (delimitar predio, preparación del terreno, diseño del invernáculo de alta seguridad).

b. **Instalación de invernáculo de alta seguridad:** Inicio de la construcción. Definición de etapas (etapa 1: Invernáculo, etapa 2: oficinas y laboratorios). Construcción de perímetro de seguridad e instalación del sistema de seguridad del precio/invernáculo (alarmas, cámaras). Se propone un sistema de colección de agua de lluvia y paneles solares.

Esquema preliminar:



Si bien tiene 100 x 50 m, al ser modular puede empezarse de 50x50 m o 30x50 etc. No descartamos instalar 4 containers en 2 pisos que ocuparían 5 x 12,5 m , y ahí hacer las zonas de apoyo de clonación, aperos, cambiadores, duchas y zonas comunes.

Se trabaja con paredes plegables de Blackout para poder trabajar con las horas y distintos tipos de luces que requiera cada estadio de crecimiento. Y con una alta densidad de cultivo.

c. **Habilitación:** Solicitar inspección del Ministerio de Seguridad para la habilitación final de las instalaciones.

d. **Germoplasma:** El germoplasma de inicio del presente plan de trabajo procederá de BCBD Medicinal (ver detalle en punto 1 del Programa de Investigación) y será de base genética amplia para permitir la investigación científica y la posibilidad de realizar nuevas cruces.

Se establecerán las plantas madres con su código de identificación única (etiquetas con código QR que asegurarán la trazabilidad interna del material en colaboración con el Equipo de Documentación y trazabilidad del IRB).

Para la importación se seguirán los Procedimientos de Cultivo, Importación e Investigación establecidos por el PROGRAMA.

e. **Cultivo:** En líneas generales, las etapas que involucra el proceso de producción de cannabis podríamos resumirlas en:

- Siembra de semillas o multiplicación de esquejes a partir de plantas madres (tubetes o spidling).
- Trasplantes a macetas de 3/ 5 Lts de sustrato o traslado a sistema de producción circular en hidroponía para crecimiento vegetativo.
- Inducción de floración modificando las horas luz
- Cosecha de flores, secado, almacenamiento
- Extracción de aceites y evaluación de calidad
- Eliminación de residuos

f. **Protocolos de trabajo:** Se implementarán los procedimientos operativos desarrollados por BCBD Medicinal adaptados al proyecto (protocolo para cada etapa del proceso de producción de Cannabis, mecanismos de seguimiento, evaluación de los procesos, plan de contingencia, control de acceso e ingreso de personal autorizado; condiciones de vestimenta y elementos de seguridad; sistema de desechos; plan de manejo ambiental (PMA), etc). El objetivo a mediano plazo será alcanzar la certificación en buenas prácticas.

Se llevará adelante el "Libro de Actividades" y "Libro de Existencias" pre-foliados y rubricados, a fin de asegurar el cumplimiento con la Resolución 59/2019 del INASE (Anexos I y II).

g. **Equipamientos e insumos:** adquisición del equipamiento necesario para el funcionamiento del invernáculo y de los laboratorios. Diseño e instalación de sistema de eliminación de residuos: Generador eléctrico, equipos analíticos y de fraccionamiento HPLC-UV con colector de fracciones, Equipo de extracción de CO₂ supercrítico, evaporador rotatorio, speed-vac, Rotor Garden, insumos para producción en hidroponía.

h. **Capacitación:** Implementación de un plan de capacitación para el personal profesional, técnico y de apoyo para las tareas que requerirá el presente convenio.

i. **Gestión:** A fin de obtener las autorizaciones necesarias para realizar actividades con *Cannabis spp.* en invernáculos o predios de seguridad se llevarán a cabo todas las gestiones según las normativas aprobadas por los diferentes organismos involucrados.

1- Autorización del Ministerio de Salud y Desarrollo Social: presentación del proyecto de investigación.

2- Solicitud de Evaluación de actividades con Cannabis al INASE (Anexo II, Resolución 59/2019) conjuntamente con la autorización del Ministerio de Seguridad.

3- Solicitud de importación de germoplasma (vía TAD).

4- Definición del Técnico responsable.

j. **Evaluación de medio término y redefiniciones:**

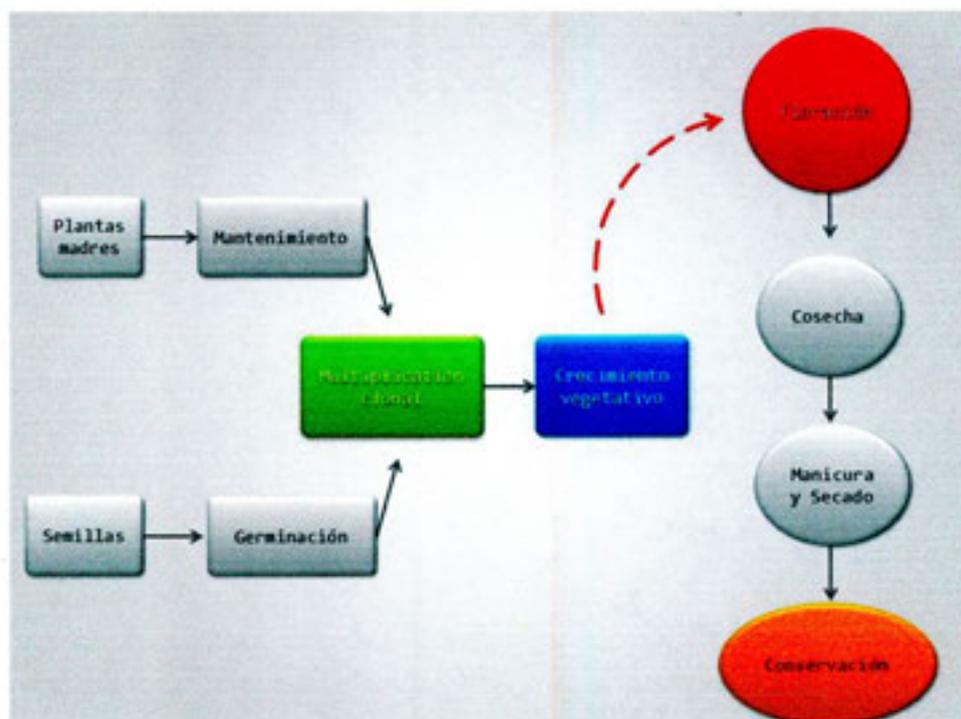
Se evaluará el avance del proyecto a través de los siguientes indicadores:

Propuesta de parámetros/indicadores

- Número de nuevas variedades
- Numero de esquejes por plantas madre
- Número de plantas que finalizan el proceso.
- Gramos de cogollo fresco/seco (rendimiento materia seca)
- Tiempo del ciclo productivo
- Número de perfiles químicos caracterizados
- Concentración de cannabinoides
- Número de variedades evaluadas por su actividad biológica.
- Número de plantas desechadas.

FLUJOGRAMA

De obtención de plantas



RECURSOS NECESARIOS PARA ALCANZAR LAS METAS

A través del **Convenio de I + D INTA- BCBD Medicinal S.A.**, se obtendrán los recursos presupuestarios para desarrollar este proyecto.

CRONOGRAMA DE TRABAJO. 1ER AÑO

Actividad	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Conformación de comité coordinador	X	X										
Reunión de comité coordinador	X		X		X		X		X		X	
Confección del Plan Anual de Actividades, Flujo de Fondos y presupuesto Anual	X	X	X									
Definición de las obras e infraestructura necesaria	X	X	X	X	X	X						
Pedido de presupuestos para obras e infraestructura				X	X							
Gestión de habilitaciones necesarias en materia de seguridad	X	X	X	X	X	X						
Tramitación ante el INASE para la obtención de semillas	X	X	X	X	X	X						

Redacción de protocolos de trabajo						X	X	X	X	X		
Obtención de muestras				X	X							
Inicio de actividades básicas. Puesta a punto de técnicas					X	X	X	X	X	X		
Informe de avance de responsables técnicos			X	X		X		X		X		
Informe final – año 1												X

RESPONSABLES DE CADA ACTIVIDAD

1) **Describir, evaluar y determinar las características morfológicas, químicas y moleculares de los materiales vegetales.** Dr. Bach, Hernán; Dra. Spotorno Viviana; Dra. Lopez, Micaela; Dra. Arizio, Carla M.

2) **Estudio de la vía plastidial por medio de su inducción ácida y otras posibles vías de inducción según estudio de las rutas metabólicas de síntesis de principios activos.** BCBD S. A, Dra. Spotorno, Viviana G.; Dr. Bach, Hernán.

3) **Evaluación de la modificación del perfil de cannabinoides/metabolitos secundarios de las plantas madres a lo largo del tiempo/según tratamiento lumínico/según etapa fenológica.** Dra. Spotorno, Viviana G.; Dr. Bach, Hernán.

4) **Evaluación de distintos extractos y fracciones de *Cannabis sp* según su actividad citotóxica, antioxidante, neuroprotectora, entre otros ensayos in vitro, y diseños de técnicas sencillas de evaluación de concentración de principios activos.** Dra. Spotorno, Viviana G.; Dra. Lopez, Micaela.

5) **Conservación de germoplasma:** Ing. Gisela Malagrina.

6) **Marcadores Moleculares.** Dra. Arizio, Carla M.

7) **Iniciación de procesos de mejoramiento.** Dr. Bach, Hernán.

8) **Registro de Variedades en el Instituto Nacional de Semillas (INASE).** Dra. Arizio, Carla M.; Dr. Bach, Hernán; MSc. Lewis Silvina.

9) **Gestión del proyecto:** MSc. Lewis Silvina; Dra. Arizio, Carla M.

BIBLIOGRAFIA

- ✓ Alghanim HJ, Almirall JR (2003) Development of microsatellite markers in *Cannabis sativa* for DNA typing and genetic relatedness analyses. *Anal Bioanal.* doi: 10.1007/s00216-003-1984-0
- ✓ Armada, Martín (2015). "La gran cosecha", en Revista THC, N° 82
- ✓ Bach H. G., Beatriz G. Varela, Renée H. Fortunato and Marcelo L. Wagner. 2014. 'Pharmacobotany of Two Valeriana Species (Valerianaceae) of Argentinian Patagonia Known as "Ñancolahuen"'. *Lat. Am. J. pharm.* 33 (6): 891-6. ISSN: 0326 2383 (printed ed.)
- ✓ Bertone, Diego (2016). "Argentina. Análisis histórico y político de la producción de cáñamo", en *Infocannabis.org*, 5 de julio (disponible en: <http://www.infocannabis.org/argentina-analisis-historico-y-politico-de-la-produccion-de-canamo/> [consulta, agosto de 2017].
- ✓ Corda, R. Alejandro (2018). "Cannabis en Argentina: de los afrodescendientes en la colonia al movimiento
- ✓ "Cannábico" - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Intercambios Asociación Civil. ISBN 978-987-28608-6-8
- ✓ Di ciaccio Di Ciaccio, Lucia S.; Spotorno, Viviana G.; Córdoba Estévez, María M.; Ríos, J.D.R.; Fortunato, Renée H.; Salvat, Adriana E.. "Antifungal activity of *Parastrephia quadrangularis* (Meyen) Cabrera extracts against *Fusarium verticillioides*". *LETTERS IN APPLIED MICROBIOLOGY*, (2018)
- ✓ Gallo-Molina, A.C., Castro-Vargas, H.I., Garzón-Méndez, W.F., Martínez Ramírez, J.A., Rivera Monroy, Z.J., King, J.W., Parada-Alfonso, F. Extraction, isolation and purification of tetrahydrocannabinol from the *Cannabis sativa* L. plant using supercritical fluid extraction and solid phase extraction (2019) *Journal of Supercritical Fluids*, 146, pp. 208-216.).
- ✓ Gilmore S, Peakall R (2003) Isolation of microsatellite markers in *Cannabis sativa* L. (marijuana). *Mol Ecol Notes* 3: 105–107.
- ✓ Hacke, A.C.M., Lima, D., De Costa, F., Deshmukh, K., Li, N., Chow, A.M., Marques, J.A., Pereira, R.P., Kerman, K. Probing the antioxidant activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in *Cannabis sativa* extracts (2019) *Analyst*, 144 (16), pp. 4952-4961.
- ✓ Chandra, S. , LAta H, Mehmedic Z, Khan I, Elsohly M. 2015 Light dependence of Photosynthesis and water vapour exchange characteristics in different high THC yielding varieties of *Cannabis sativa* L. *J. of applied reseach on medicinal and aromaticic plants.* 2: 39-47.

- ✓ Horrac Sclani Ana Florencia. Aproximaciones a un análisis crítico de las prácticas de los usuarios de Cannabis. Caso del Movimiento Cannábico Argentino. 2014. Trabajo Final para aspirar al Título de Licenciatura en Geografía Universidad Nacional De La Plata, Facultad De Humanidades Y Ciencias De La Educación Departamento De Geografía.
- ✓ Hsieh H-M, Hou R-J, Tasi L-C, Wei C-S, Liy S-W, Huang L-H, Kuo Y-C, Linacre A, Lee JC-I (2003). A highly polymorphic STR locus in Cannabis sativa. *Forensic Sci Int* 131:53–58.
- ✓ Linacre A, Thorpe J. Detection and identification of cannabis by DNA. *Forensic Sci Int* 1998; 91:71–6.
- ✓ Mandolino G, Carboni A, Bagatta M, Moliterni VMC, Ranalli P (2002) Occurrence and frequency of putatively Y chromosome linked DNA markers in Cannabis sativa L. *Euphytica* 126:211–218.
- ✓ Maníffesto M.M y Arizio C.M., Avances en el desarrollo de herramientas genómicas en plantas medicinales y aromáticas: valeriana, manzanilla y orégano. Memoria técnica: investigaciones en plantas aromáticas y medicinales/Ignacio Eugenio Paunero ... [et al.]. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones INTA, 2016. Libro digital http://inta.gob.ar/sites/default/files/inta_memoria_tecnica_investigaciones_plantas_aromaticas_mediciales.pdf
- ✓ Namdar, D., Voet, H., Ajjampura, V., Nadarajan, S., Mayzlish-Gati, E., Mazuz, M., Shalev, N., Koltai, H. Terpenoids and phytocannabinoids co-produced in cannabis sativa strains show specific interaction for ell cytotoxic activity (2019) *Molecules*, 24 (17), art. no. 3031, .)
- ✓ Roca –Perez L., Perez- Bermudez P., y Boluda R. 2012. Soil characteristics, mineral nutrients, biomass and cardenolide production in Digitalis obscura wild populations. *Journal of plant Nutrition* 25 (9): 2015-2026.
- ✓ Techen N, Chandra S, Lata H, Elsohly MA, Khan IA (2010) Genetic identification of female Cannabis sativa plants at early developmental stage. *Planta Med* 76:1938–1939.
- ✓ Shao H, Song S, Clarke R (2003) Female-associated DNA polymorphisms of hemp (Cannabis sativa L.). *J Ind Hemp* 8: 5–9.
- ✓ Sakamoto K, Shimomura K, Komeda H, Satoh S (1995) A male associated DNA sequence in a dioecious plant, Cannabis sativa L. *Plant Cell Physiol* 36:1549–1554
- ✓ Sakamoto K, Ohmido N, Fukui K, Kamada H, Satoh S (2000) Site-specific accumulation of a LINE-like retrotransposon in a sex chromosome of the dioecious plant Cannabis sativa. *Plant Mol Boil* 44:723–732
- ✓ Sakamoto K, Abe T, Matsuyama T, Yoshida S, Ohmido N, Fukui K, Satoh S (2005) RAPD markers encoding retrotransposable elements are linked to the male sex in Cannabis sativa L. *Genome* 48:931–936.

- ✓ Santos, Marina; Fortunato R.H.; Spotorno, V.G.. "Analysis of flavonoid glycosides with potential medicinal properties on *Bauhinia uruguayensis* and *Bauhinia forficata* subspecies *pruinosa*". *NATURAL PRODUCT RESEARCH*, (2019):
- ✓ Sneath and Sokal (1973) *Numerical Taxonomy*. W.H. Freeman and Company, San Francisco, pp 230-234
- ✓ Wilkinson M, Linacre AM (2000) The detection and persistence of *Cannabis sativa* DNA on skin. *Sci Justice* 40:11–14



ACTUARIOS

MARTA S. LORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2992

020558814



CECBA - LEY 604 608A
LEGALIZACION

16112 526464



13-28-84

22/11/2016

1 FOLIO 685. PRIMERA COPIA.- CONSTITUCION SOCIAL: "BCBD MEDICINAL
 2 S.A.". ESCRITURA NÚMERO DOSCIENTOS TRECE.-En la Ciudad Autónoma de Buenos
 3 Aires, Capital de la República Argentina, a los veintiano días del mes de Noviembre del año
 4 dos mil dieciséis, ante mí, Escribano Autorizante, comparecen las personas que a continuación
 5 se nombran, la que expresan sus datos personales de la siguiente manera: I.- el señor Marcos
 6 Fabían GONZALEZ, argentino, nacido el 18 de Octubre de 1959, hijo de Pedro Gonzalez y
 7 Genivera Machin, diseñador, casado en primeras nupcias con Ana María D'Agostino, titular del
 8 Documento Nacional de Identidad número 14.116.914, CUIT/L. 23-14116914-9, domiciliado en
 9 la calle Freire número 3240, segundo piso, departamento C, de la Ciudad de Buenos Aires; II.-
 10 el señor Guillermo Hernán HARTSTEIN, argentino, nacido el 23 de enero de 1985, hijo de
 11 Ricardo Hartstein y Elba Maria Nocetti, comerciante, casado en primeras nupcias con María Sol
 12 Greco, titular del Documento Nacional de Identidad número 31.293.223, CUIT/L. 20-31293223-
 13 8, domiciliado en la calle Esteban Arce número 319, sexto piso, departamento 13, de la Ciudad
 14 de Buenos Aires; III.- la señora Carolina HARTSTEIN, argentina, nacida el 28 de septiembre
 15 de 1978, hija de Ricardo Hartstein y Elba Maria Nocetti, diseñadora de interiores, casada en
 16 primeras nupcias con José Camacho Rodrigo, titular del Documento Nacional de Identidad nú-
 17 mero 26.886.003, CUIT/L. 27-26886003-2, con domicilio en la calle Esteban Arce número 319,
 18 Piso 6, departamento 13, Ciudad de Buenos Aires; IV.- la señora Rosalina POTENZA, argenti-
 19 na, nacida el 13 de Junio de 1978, hija de Alberto Luis Potenza y Marlene Beatriz Rodriguez,
 20 comerciante, casada en primeras nupcias con Pablo Javier Hartstein, titular del Documento Na-
 21 cional de Identidad número 26.690.946, CUIT/L. 27-26690946-8, con domicilio en la calle Este-
 22 ban Arce número 319, Piso 6, departamento 13, Ciudad de Buenos Aires; V.- el señor Octavio
 23 SIMINI, argentino, nacido el 13 de Octubre de 1984, hijo de Eduardo Victor Simini y Graciela
 24 Beatriz Gonzalez, licenciado en administración de empresas, casado en primeras nupcias con
 25 Mariana Hartstein, titular del Documento Nacional de Identidad número 31.083.649, CUIT/L.





N 020558834

20-31083649-5, domiciliado en la calle José Ortega y Gasset número 1635, octavo piso, departamento 102, de la Ciudad de Buenos Aires.- Los comparecientes son personas mayores de edad y de mi conocimiento por haberlas individualizado conforme artículo 306, inciso a) del Código Civil Argentino, agregando fotocopias de los documentos mencionados precedentemente, en la fecha de la presente para su constancia; asimismo **EXPRESAN** que intervienen en ejercicio de sus propios derechos y **DICEN: I** - Que han resuelto constituir una Sociedad Anónima en base a la Ley 19.550 y sus modificaciones, con sujeción al siguiente Estatuto que se transcribe a continuación: **II - ESTATUTO; ARTICULO PRIMERO. DENOMINACION. DOMICILIO:** La sociedad se denomina "**BCBD MEDICINAL S.A.**".- Tiene su domicilio legal en jurisdicción de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El Directorio podrá establecer agencias, sucursales, establecimientos o cualquier otro tipo de representación en la Argentina o en el exterior. **ARTICULO SEGUNDO. DURACION:** Su duración es de noventa y nueve años contados a partir de la fecha de su constitución social. El mencionado plazo podrá prorrogarse o reducirse por resolución de una Asamblea Extraordinaria de Accionistas. **ARTICULO TERCERO. OBJETO:** La Sociedad tiene por objeto dedicarse por cuenta propia o de terceros, y/o asociada a terceros, y/o cualquier tipo de combinaciones u otra comunidad de intereses con personas físicas y/o jurídicas públicas o privadas, en establecimientos propios o ajenos, en la República Argentina o en el exterior, a las siguientes actividades: Producción, compra, venta, elaboración, transformación, comercialización, intermediación, consignación, representación, industrialización, recepción, importación y exportación, de: a) Cultivos orgánicos de plantas con propiedades terapéuticas, como así también la elaboración de diferentes productos a raíz de las flores o partes de las plantas, inclusive sus raíces, molidas secas o en polvo, cultivos energéticos no tradicionales, sus frutos y sus biomásas, para la elaboración de diferentes productos comercializables como cremas, sorbetes comestibles, tinturas o ungüentos, perfumes, sales, cristales, fragancias vaporizables, o emitidas al aire por diferentes métodos, complementos alimenticios, oleosos o en pol-

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



ACTUACIONES

MARTIN S. FLORENTINO
ESCRIBANA
MAY 2002

2002
MAY 2002



1 vo, paros o combinados. Elaboración de Oleosinas y Polvos de Microalgas; b) Equipos, me-
 2 quinaria, cosechadoras robóticas mecánicas para invernaderos, cosechadoras cryogénicas, ex-
 3 tractoras de vapor o extracción por medio de fluidos supercríticos con CO2, butano, propano u
 4 otros gases, o Agua supercrítica; c) Equipos de destilación y evaporación y sistemas que hacen
 5 al objeto de la sociedad, sin ser limitativo; y d) toda actividad relacionada con las actividades
 6 detalladas en los puntos a), b) y c) anteriores y sus afines. Las actividades que así lo requieran
 7 serán realizadas por profesionales con título habilitante. Para su cumplimiento, la sociedad
 8 tiene plena capacidad jurídica para adquirir derechos, contraer obligaciones y ejercer todos los
 9 actos, contratos y operaciones que se relacionen directa o indirectamente con el objeto social y
 10 que no estén prohibidos por las leyes o por este estatuto. **ARTICULO CUARTO. CAPITAL.**
 11 **SOCIAL. MONTO:** El capital social se fija en la suma de PESOS DOSCIENTOS MIL (\$
 12 200.000.-), representado por doscientos mil acciones ordinarias nominativas, no endosables de
 13 valor nominal \$ 1 (Pesos Uno) cada una. El capital social podrá ser aumentado por resolución de
 14 la asamblea ordinaria hasta el quintuplo de su monto conforme con el artículo 188 de la ley
 15 19.550. Toda resolución de aumento de capital y emisión de acciones, se instrumentará y publi-
 16 cará, como asimismo se inscribirá de conformidad con las disposiciones de la ley 19.550.- **AR-**
 17 **TICULO QUINTO. ACCIONES. CARACTERISTICAS:** Las acciones representativas de
 18 futuros aumentos de capital podrán ser nominativas no endosables, o escriturales, ordinarias o
 19 preferidas, según lo determine la Asamblea de Accionistas de conformidad con las normas lega-
 20 les en vigencia, al momento de celebrarse tales aumentos. Las acciones preferidas pueden tener
 21 derecho a un dividendo de pago preferente de carácter acumulativo o no, conforme a las condi-
 22 ciones de su emisión. Puede también fijárseles una participación adicional en las ganancias.-
 23 **ARTÍCULO SEXTO. ACCIONES. TITULOS REPRESENTATIVOS:** Las acciones y los
 24 certificados provisionales que se emitan contendrán las menciones del artículo 211 y 212 de la
 25 ley 19.550. Se pueden emitir títulos representativos de más de una acción.- **ARTICULO SEP-**





N 020558835

TIMO. INTEGRACION - MORA: En caso de mora en la integración del capital, el directorio queda facultado para proceder de acuerdo con lo determinado por el artículo 193 de la ley 19.550.- **ARTICULO OCTAVO. ADMINISTRACION Y REPRESENTACION:** La administración de la sociedad está a cargo de un directorio compuesto del número de miembros que fije la asamblea entre un mínimo de uno y un máximo de cinco con mandato por tres ejercicios. La asamblea puede designar suplentes en igual o menor número que los titulares y por el mismo plazo a fin de llenar las vacantes que se produjeran, en el orden de su elección. El directorio funciona con la presencia de la mayoría de sus miembros y resuelve por mayoría de votos presentes. En caso de empate el Presidente desempatará votando nuevamente. La asamblea fija la remuneración del directorio.- En su primer reunión designará un Presidente, pudiendo en caso de pluralidad de titulares, designar un Vicepresidente que suplirá al primero en caso de ausencia o de impedimento. **ARTICULO NOVENO. DIRECTORES. GARANTIA:** En garantía de sus funciones los titulares constituirán un depósito en garantía, cuyo monto se adecuará a la normativa vigente. La garantía deberá consistir en bonos, títulos públicos o sumas de moneda nacional o extranjera, depositados en entidades financieras o cajas de valores, a la orden de la sociedad, asegurando la indisponibilidad de los mismos.- Esta garantía podrá ser reemplazada por fianzas, seguro de caución o aval bancario por el mismo importe.- La garantía deberá subsistir hasta tres años de cesado su mandato, y siempre que la asamblea haya aprobado las cuentas del período de su gestión.- **ARTICULO DECIMO. DIRECTORIO. FACULTADES:** El directorio tiene todas las facultades para administrar y disponer de los bienes, incluso aquellas para las cuales la ley requiere poderes especiales conforme lo establece el Código Civil y Comercial de la Nación.- Como asimismo otorgar a una o más personas poderes judiciales y de administración, con el objeto y la extensión que juzgue conveniente, y realizar todo hecho o acto jurídico que haga adquirir derechos o contraer obligaciones a la sociedad y todo tipo de contratación relacionada con el objeto social, establecer agencias, sucursales u otra especie de representación dentro del



ACTIVACIÓN DE CAPITAL

MARTA S. FLORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2962



020658836



1 país o fuera del mismo. La representación legal de la sociedad corresponde al Presidente del
 2 Directorio o el Vicepresidente en su caso.- **ARTICULO DECIMO PRIMERO. FISCALIZA-**
 3 **CION:** Mientras la sociedad no esté comprendida en ninguno de los supuestos al que se refiere
 4 el art. 299 de la Ley 19.550 prescindirá de la sindicatura. En tal caso los socios poseen el dere-
 5 cho de controlar que confiere el art. 55 de la Ley 19.550. Cuando por aumento de capital social
 6 resultare excedido el monto indicado en el art. 299, inc. 2º de la Ley 19.550, la asamblea que así
 7 lo resolviere, debe designar un síndico titular y un síndico suplente por el término de un ejerci-
 8 cio, sin que sea necesaria reforma de estatuto.- **ARTICULO DECIMO SEGUNDO. ASAM-**
 9 **BLEAS:** Las asambleas pueden ser citadas simultáneamente en primera y segunda convocatoria,
 10 en la forma establecida por el art. 237 de la ley 19.550, sin perjuicio de lo allí dispuesto para el
 11 caso de asamblea unánime, en cuyo caso se celebrará en segunda convocatoria el mismo día una
 12 hora después de fracasada la primera. En caso de convocatoria sucesiva se estará al art. 237
 13 antes citado.- **ARTICULO DECIMO TERCERO:** Cada acción ordinaria suscripta confiere
 14 derecho a un voto. Las acciones preferidas pueden emitirse con o sin derecho a voto.- **ARTI-**
 15 **CULO DECIMO CUARTO. QUORUM Y MAYORIAS:** Rigea el quórum y mayoría deter-
 16 minados por los artículos 243 y 244 de la Ley No. 19.550 según la clase de asamblea, convoca-
 17 toria y materias de que se trate, excepto en cuanto al quórum de la asamblea extraordinaria en
 18 segunda convocatoria, la que se considera constituida cualquiera sea el número de acciones
 19 presentes con derecho a voto.- **ARTICULO DECIMO QUINTO. CIERRE DE EJERCICIO:**
 20 **El ejercicio social cierra el 30 de Junio de cada año.** A esa fecha, se confeccionan los estados
 21 contables conforme a las disposiciones en vigencia y normas técnicas de la materia. La asamblea
 22 puede modificar la fecha de cierre del ejercicio, inscribiendo la resolución pertinente en el Re-
 23 gistro Público de Comercio y comunicándola a la autoridad de control. Las ganancias realizadas
 24 y liquidas se destinarán: a) Cinco por ciento, hasta alcanzar el veinte por ciento del capital sus-
 25 cripto, para el fondo de reserva legal; b) A remuneración al directorio y síndicos; c) A dividendo





N 020558836

de las acciones preferidas, con prioridad los acumulativos impagos; d) El saldo, en todo o en
parte, a participación adicional de las acciones preferidas y a dividendo de las acciones ordina-
rias, o a fondo de reserva facultativa o de previsión o a cuenta nueva o al destino que determine
la asamblea. Los dividendos deben ser pagados en proporción a las respectivas integraciones,
dentro del año de su emisión. - **ARTICULO DECIMO SEXTO. DISOLUCION. LIQUIDA-
CION:** La liquidación de la sociedad puede ser efectuada por el directorio o por el (los) liquida-
dor (es) designado (s) por la asamblea. Cancelado el pasivo y reembolsado el capital, el rema-
nente se repartirá entre los accionistas, con las presencias indicadas en el artículo anterior. - **III-
ACTA CONSTITUTIVA: A) DOMICILIO SOCIAL DE LA SOCIEDAD:** La sociedad ten-
drá su sede social en la calle Freire número 3240, segundo piso, departamento C, de la Ciu-
dad Autónoma de Buenos Aires; donde será el centro principal de la dirección y administra-
ción de los negocios sociales.- Se constituye como correo electrónico de la entidad,
regm@bcbdmecicinal.com de conformidad al artículo 14 de la Resolución 7/2015 de la IGI.- **B)
DESIGNACION DEL DIRECTORIO:** Se designa para integrar el Directorio: **PRESIDENTE**
y **DIRECTOR TITULAR:** Marcelo Fabián GONZALEZ; **DIRECTOR SUPLENTE:** Gui-
lherme Hernán HARTSTEIN.- **EN ESTE ESTADO** los comparecientes señores Marcelo Fa-
bián GONZALEZ y Guillermo Hernán HARTSTEIN, **ACEPTAN** los cargos que les fueran de-
signados, **constituyendo domicilio especial en la calle Freire número 3240, segundo piso,**
departamento C, de la Ciudad de Buenos Aires.- C) SUSCRIPCION E INTEGRACION. El
capital social se suscribe e integra de acuerdo al siguiente detalle: a) El accionista: señor Marce-
lo Fabián GONZALEZ suscribe: ciento cincuenta mil (150.000) acciones ordinarias nominati-
vas, no endosables de valor nominal \$ 1.- (Pesos uno) cada una y de un voto por acción, o sea \$
150.000 (Pesos ciento cincuenta mil), e integra el 25% en efectivo, o sea la suma de \$37.500
(Pesos treinta y siete mil quinientos); b) El accionistas señor Guillermo Hernán HARTSTEIN,
suscribe diez mil (10.000) acciones ordinarias nominativas, no endosables de valor nominal \$ 1



ACTUACIONE PUBLICA

 MARTA S. FLORENTINO
 ESCRIBANA
 MKY 2982


1 (Pesos uno) cada una y de un voto por acción, o sea \$ 10.000 (Pesos diez mil), e integra el 25%

2 en efectivo, o sea la suma de \$ 2.500 (Pesos dos mil quinientos); la señora Carolina HARTS-

3 TEIN suscribe catorce mil (14.000) acciones ordinarias nominativas, no endosables de valor

4 nominal \$ 1 (Pesos uno) cada una y de un voto por acción, o sea \$ 14.000 (Pesos catorce mil), e

5 integra el 25% en efectivo, o sea la suma de \$ 3.500 (Pesos tres mil quinientos); la señora Romi-

6 na POTENZA suscribe catorce mil (14.000) acciones ordinarias nominativas, no endosables de

7 valor nominal \$ 1 (Pesos uno) cada una y de un voto por acción, o sea \$ 14.000 (Pesos catorce

8 mil), e integra el 25% en efectivo, o sea la suma de \$ 3.500 (Pesos tres mil quinientos); y el se-

9 ñor Octavio SIMINI suscribe doce mil (12.000) acciones ordinarias nominativas, no endosables

10 de valor nominal \$ 1 (Pesos uno) cada una y de un voto por acción, o sea \$ 12.000 (Pesos doce

11 mil), e integra el 25% en efectivo, o sea la suma de \$ 3.000 (Pesos tres mil) comprometiéndose

12 todos los accionistas a integrar el saldo restante dentro del término legal de dos años.- A los

13 efectos de acreditar la integración de la cuarta parte del capital social suscrito y en un todo de

14 acuerdo a lo establecido en el artículo 69 de la Resolución General 7/2015 y sus modificatorias,

15 los accionistas Marcelo Fabián GONZALEZ, Guillermo Hernán HARTSTEIN, Carolina

16 HARTSTEIN, Romina POTENZA, y Octavio SIMINI; de acuerdo a la suscripción e integración

17 de capital descripta precedentemente, entregan en este acto en mi presencia la suma total de

18 pesos cincuenta mil (\$50.000); en dinero efectivo, comprometiéndose los accionistas a integrar

19 el saldo dentro del plazo de dos años. Las acciones suscriptas son ordinarias, nominativas, no

20 endosables de un voto cada una y de un peso valor nominal cada acción.- En este estado el señor

21 Marcelo Fabián GONZALEZ, Presidente de la sociedad, recibe ante el autorizante, la suma de

22 pesos cincuenta mil, integrada por los accionistas y según la suscripción de capital realizada,

23 quien manifiesta su total conformidad a los efectos de dar cumplimiento a las resoluciones pro-

24 cedentemente relacionadas.- IV - Los comparecientes Guillermo Hernán HARTSTEIN, Caroli-

25 na HARTSTEIN, Romina POTENZA, Marcelo Fabián GONZALEZ, y el señor Octavio SIMINI,





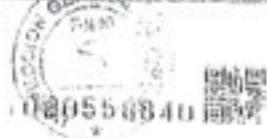
N 020558839

declaran bajo juramento que los datos consignados en la presente escritura son correctos, completos y fiel expresión de la verdad, y que: a) Que conocen el contenido de la Resolución de la UIF número 11/2011 y el listado establecido en el artículo 1° de la misma, y sus modificatorias, agregando que no se hayan incluidos en el mismo y que no son Personas Expuestas Políticamente (P.E.P.) en los términos de dicha normativa. b) Que declaran bajo juramento que conocen el contenido de la Resolución de la UIF número 3/2014 y sus modificatorias, agregando que no revisten la categoría de Sujetos Obligados según lo establecido en el artículo 20 de la Ley 25.246, sobre el cumplimiento de las disposiciones vigentes en materia de prevención del lavado de activos y la financiación del terrorismo. c) Los accionistas Guillermo Hernán HARTSTEIN, Carolina HARTSTEIN, Romina POTENZA, Marcelo Fabián GONZALEZ, y el señor Octavio SIMINI, declaran que los fondos invertidos para la integración del capital, descritos en la presente escritura de constitución social, son lícitos cuya proveniencia son ingresos en la actividad que desempeñan ambos accionistas. - V - Los accionistas otorgan **PODER ESPECIAL** al Escribano Arturo José SALA, al señor Octavio SIMINI, titular del Documento Nacional de Identidad número 31.083.649 y/o a la señorita Camila Berenice VILLARINO CAMBON, titular del Documento Nacional de Identidad número 36.530.419 y/, para que actuando en sus nombres y representaciones, ya sea en forma conjunta, individual o alternativamente realicen todos los trámites para la inscripción del presente estatuto, con facultad de modificarlo en cualquiera de sus partes, si fuere menester, inclusive el nombre, ante observaciones formuladas por la Inspección General de Justicia, suscribir cuantos instrumentos públicos o privados fueren necesarios a tal fin y depositar y retirar los fondos a que se refiere el artículo 187 de la Ley 19.550 (texto ordenado Decreto N° 841/84), ejercer los recursos que prescribe el artículo 169 de la Ley 19.550 (texto ordenado Decreto N° 841/84), solicitar la rúbrica de los libros sociales ante el Registro Público de Comercio, obtener la registración de la Sociedad ante la Dirección General Impositiva y ante la Dirección General de Rentas, en su caso y en fin realizar cuantos más actos, gestio-



ACTUACIÓN NOTARIAL

MARTA S. FIORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2962



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

nes y diligencias fueren necesarias para el mejor desempeño del presente mandato, incluyendo la
firma de publicaciones y declaraciones paradas.- **EL AUTORIZANTE HACE CONSTAR:**
Que se expedirá primera copia de la presente para su aprobación y posterior inscripción.- **LEI-**
DA que les fue, la otorgan y firman los comparecientes por ante mí, Escribano Autorizante, doy
fe.- Marcelo Fabián GONZALEZ, Guillermo Hernán HARTSTEIN, Carolina HARTSTEIN,
Romina POTENZA y Octavio SIMINI.- Hay un sello y una firma. Ante mí: ARTURO JOSE
SALA. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí al folio 685 del Registro 129,
doy fe. Para LA SOCIEDAD en mi carácter de Escribano Adscripto del Registro 129 de Capital
Federal expido PRIMERA COPIA en cinco sellos de Actuación Notarial números N-020558834,
N-020558835, N-020558836, N-020558839 y N-020558840 que firmo y sello en lugar y fecha
de su otorgamiento.-





L 013674848



EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano **ARTURO JOSE SALA**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **161122526464/5** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, martes 22 de noviembre de 2016



ESC. NDA ELSA GALANDELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA

MARTA S. FIORANTINO
ESCRIBANA
Nº 11.2962



Ministerio de Justicia
y Derechos Humanos
Inspección General de Justicia

MARTA S. FIORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2962

2016 - Año del Bicentenario de la Constitución
de la Independencia Nacional

Número Correlativo IGJ: 1907289 Cuit:

Tipo Sociedad: SOCIEDAD ANONIMA

Razón Social: BC80 MEDICINAL

Número de Trámite: 7659643 URGENTE

Código de Trámite: Descripción
0129: CONSTITUCION TRAM. URGENTE

Escrituras: 213

Nº instrumentos privados: -

Observaciones:

Inscrito en este registro bajo el número: 24679 del Libro: 62

tema: de: SOCIEDADES POR ACCIONES

Buenos Aires, 14 de diciembre de 2016



7659643.1001

MARTAS. FI
ESCRIBANA
MAT. 2962

FOTOCOPIA CERTIFICADA/S en sollo de
Actuac. T. 010506970
Buenos Aires, 3 / 8 / 12 CONSTE.

[Handwritten signature]

MARTAS. FIORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2962



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



T 018506970

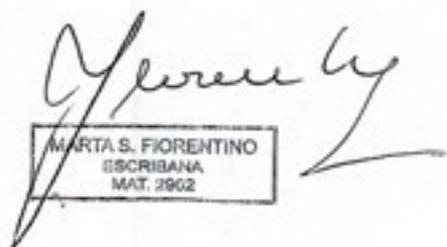


Buenos Aires, 3 de agosto de 2017

En mi carácter de escribano Titular del Registro N° 711.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en SIETE (7)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.



MARTA S. FIORENTINO
ESCRIBANA
MAT. 2902



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Proyecto Investigación Inta

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.