

Atte:

MINISTERIO DE SALUD

Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis

Sr. Coordinador

Marcelo Morante

Por medio de la presente nos dirigimos a usted a los efectos de presentar un proyecto del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), en instalaciones de la Estación Experimental Agropecuaria (EEA) Pergamino, en el marco de la Ley N° 27.350 para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor.

El Proyecto en cuestión se llevará a cabo con una Empresa privada de la zona, con la cual estamos en etapa de aprobación del convenio de Investigación y Desarrollo que acompañará al presente proyecto una vez firmado por la Presidencia de INTA. Actualmente cuenta con la aprobación del Consejo Regional de la Institución (Acta N°317).

Atendiendo a los requerimientos del Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, en el ámbito del Ministerio de Salud de la República Argentina y con el objetivo de poder contar con un número de expediente inicial remitimos para su ingreso y registro el Proyecto adjunto. Cabe aclarar, que una vez que se cuente con el Convenio de I+D firmado, se lo adjuntará al expediente para su aprobación final.

Quedando a la espera de su respuesta le saluda a ud. cordialmente

Ing. Verónica Monsutti, EEA Pergamino, INTA

Esp. Gestión de la Innovación y Vinculación Tecnológica

Tel: 0111551251189



IT 8.01 MNK – AREA DE TRABAJO CON MATERIAL CONTROLADO

Hoja de Aprobación

Confeccionó			Revisó			Aprobó		
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
17	09	2020	17	09	2020	17	09	2020
NICOLAS JELICICH			LAURA GEAR			LAURA GEAR		

Distribución de la Documentación:

- Sistema Informático
- Estación Experimental Agropecuaria Pergamino I.N.T.A.

Revisión

Fecha	Rev.	Modificaciones
17/09/20	00	Original

Indice

1.- Método Operativo

- 1.1. – Área de Trabajo con Material Controlado (ATMC)
- 1.2. – Desarrollo de las Actividades en el ATMC
- 1.3. – Plan de Respuesta a Incidentes

2.- Anexos

- RC 8.01 MNK - Registro de Limpieza de ATMC
- RC 8.02 MNK - Registro de Transporte de Material Controlado
- RC 8.03 MNK - Balance de Semillas de Material Controlado



IT 8.01 MNK – AREA DE TRABAJO CON MATERIAL CONTROLADO

1.- Método Operativo

1.1.- Área de Trabajo Regulado

Todo el personal de MENELIK S.A. e INTA en el marco del Convenio de Vinculación Tecnológica, involucrado en las tareas con Material Controlado debe haber recibido entrenamiento en manejo de material controlado.

Las Áreas de Trabajo con Material Controlado (AMTC) son lugares designados para almacenar, acondicionar, procesar y desarrollar trabajos específicos con material controlado. A fin de evitar posibles mezclas, pérdidas, contaminaciones no se debe trabajar con materiales no destinados a ensayos regulados en las AMTC.

Las AMTC deben estar provistas de carteles indicadores del sitio, y contar con acceso restringido solo a personal autorizado y entrenado en el manejo de material controlado.

El Responsable Agronómico (RA) Alan Severini (INTA Pergamino) y/o Natalia M. Prece (INTA Pergamino) serán los encargados de que se encuentre restringido el acceso al personal NO Autorizado cuando las AMTC contengan Material Controlado.

El AMTC del presente convenio se encuentra ubicada en el sector descrito en el punto 4.2 del AVT entre I.N.T.A. y Menelik S.A. delimitada por una barrera física debidamente identificada.

1.2.- Desarrollo de las Actividades

Todos los operarios involucrados en el AVT deben haber cumplido con la capacitación en manejo de material controlado antes de ingresar a las áreas ATR.

Recepción: Ningún material puede ingresar al área sin un Registro de Transporte de material controlado (RC 8.02 MNK) o el documento del remitente con una adecuada identificación, constatando la naturaleza controlada del material, el nombre del material. Se deberá incluir el N° de expediente asignado por las autoridades regulatorias de ser necesario.

Debe chequearse el estado del embalaje y la contención de la semilla recepcionada.

Almacenamiento: Los materiales controlados deben almacenarse en el ATMC.

Fraccionamiento y Ensobrado: Durante el trabajo en el ATMC toda la semilla encontrada en el suelo debe mantenerse apartada, hasta su disposición final.

Ninguna semilla puede salir del ATMC sin un registro de transporte de material regulado (RC 8.02 MNK).

Limpieza final: Las ATMC deben limpiarse al final del turno de trabajo, verificando que no quede ningún material remanente sin identificar en el sitio y dejando constancia en el Registro de Limpieza de ATR (RC 8.01 MNK).

Cuando se abandona una ATMC todo el personal debe chequear su ropa y los zapatos para evitar el transporte accidental de semillas sueltas.

Todo empaque o sobre de almacenaje en desuso debe destruirse (por algún método de destrucción autorizado como quemado, molido o enterrado etc.).

Toda semilla sobrante sin destino debe ser registrada por el Responsable Agronómico en el RC 8.03 MNK (Balance de semillas de materiales regulados) y será apartada para disposición final por parte de MENELIK S.A.



IT 8.01 MNK – AREA DE TRABAJO CON MATERIAL CONTROLADO

1.3. – Plan de Respuesta a Incidentes

En el caso de no alcanzarse alguno de los requisitos detallados en el presente instructivo, deberá darse aviso de forma inmediata a los siguientes Contactos Clave:

Contactos Clave:

RESPONSABLE	TEL. DE CONTACTO
NICOLAS JELICICH	+549-2477-552920
LAURA GEAR	+549-11 6946 5265
ALAN SEVERINI	+549-2477-683828

En todos los casos,

- Informar inmediatamente al Responsable Agronómico (RA)
- Poner en Conocimiento via Telefónica en forma inmediata a los responsables del AVT
- Definir el Cierre del Area de Trabajo de Material Controlado (ATMC)
- Evitar el Ingreso de Personal NO AUTORIZADO al ATMC
- MANTENER IDENTIFICADO Y AISLADO TODO CONTENEDOR O LUGAR DONDE HUBIERA MATERIAL CONTROLADO
- En el caso de requerirse un traslado de semilla, dejar constancia en el RC 8.02 MNK - Registro de Transporte de Material Controlado
- Proceder a la Limpieza del Area de Trabajo de Material Controlado (ATMC) dejando constancia en el RC 8.01 MNK – Registro de Limpieza de ATMC
- El RA autorizará la continuidad de las actividades en el ATMC comunicando a los Contactos Clave la continuidad de la Operación.

Hoja de Aprobación

Confeccionó			Revisó			Aprobó		
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
17	09	2020	17	09	2020	17	09	2020
NICOLAS JELICICH			LAURA GEAR			LAURA GEAR		

Distribución de la Documentación:

- Sistema Informático
- Estación Experimental Agropecuaria Pergamino I.N.T.A.

Revisión

Fecha	Rev.	Modificaciones
17/09/20	00	Original

Índice
1.- Método Operativo

- 1.1- Nota al Transportista
- 1.2- Detalle de la carga

1.1- Nota al Transportista
Sr. TRANSPORTISTA:



RC 8.02 MNK – TRANSPORTE DE MATERIAL CONTROLADO

MENELIK S.A. le comunica que va a transportar.....de MATERIAL CONTROLADO en la República Argentina.

Bajo ningún concepto el material transportado debe ser descargado en ningún otro lugar que no sea el destino convenido. Si por algún motivo, se produjese la pérdida de MATERIAL CONTROLADO previo a la llegada a destino, Ud. debe comunicarse de manera urgente con los siguientes Contactos Clave:

RESPONSABLE	TEL. DE CONTACTO
NICOLAS JELICICH	+549-2477-552920
LAURA GEAR	+549-11 6946 5265
ALAN SEVERINI	+549-2477-683828

Se deberá informar en detalle el sitio/s dentro de la ruta de viaje en que produjo la pérdida. Luego delimitar correctamente el área del derrame y asegurarse de que no se desparrame que ni nadie se lleve parte del material regulado.

El remitente de la carga o un Responsable de MENELIK S.A. le indicará con la mayor brevedad posible cómo proceder. El área del derrame no debe ser abandonada hasta recibir esta indicación por parte del remitente o un responsable de MENELIK S.A.

.....
Firma del Remitente

.....
Firma del Transportista

.....
Aclaración

.....
Aclaración

.....
Cargo o Función

1.2 Detalle de la carga

DETALLE DE LA CARGA		
IDENTIFICACIÓN DE MATERIAL:		
DIRECCIÓN DESTINO DEL MATERIAL:		
CANTIDAD BULTOS:	PESO BRUTO:	PESO NETO:
NOMBRE DEL REMITENTE:		
NOMBRE DEL CHOFER:		
PATENTE DEL VEHÍCULO:		
RUTA PLANIFICADA:		
HORA DE SALIDA:	HORA ESTIMADA DE ARRIBO:	
FECHA:		

RECIBÍ CONFORME: SI NO

.....
Firma del Destinatario.....
Aclaración

Caracterización de distintos cultivares de *Cannabis sativa* L. con fines medicinales en la EEA INTA Pergamino

1 Responsables

- Alan Severini (INTA Pergamino)
- Natalia M. Prece (INTA Pergamino)
- Nicolás Jelich (Menelik S.A.)
- Laura Gear (Menelik S.A.)

2 Colaboradores

- Jimena Introna (INTA Pergamino)
- J. Andrés Llovet (INTA Pergamino)
- Verónica Monsutti (INTA Pergamino)

3 Introducción

3.1 Reseña

Cannabis sativa L. se ha cultivado desde hace miles de años para ser utilizada como alimento, medicamento, aceite, y fibra textil. El origen de esta planta se puede rastrear en China, desde donde llegó al resto del mundo (Chandra et al., 2017).

Se ha informado que el cannabis contiene más de 560 compuestos diferentes, de los cuales 120 son cannabinoides. Entre los cannabinoides, el cannabidiol (CBD) es uno de los compuestos principales con perfil farmacológico y con un enorme potencial terapéutico (Chandra et al., 2017).

El tratamiento de pacientes con epilepsia resistente o epilepsia refractaria incluye el empleo de anti-epilépticos, cirugía, dieta cetogénica y últimamente, estimulación vagal, transcraneal y musicoterapia entre otros. En los últimos años se ha publicado información acerca del efecto del empleo de aceites con contenido de cannabinoides en pacientes con epilepsia refractaria o epilepsia resistente demostrando mejoras en la calidad tanto de su propia vida como la de sus familias (Devilat et al., 2014). Las evidencias han ido incrementando a favor del tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes jóvenes con un nivel tolerable de efectos secundarios y de seguridad. No obstante ello se requiere mayor evidencia para la aplicación del cannabidiol en adultos o casos de epilepsia más comunes (Pickrell y Robertson, 2017).

3.2 Aspectos generales del cultivo

El desarrollo de la obtención de los aceites con cannabinoides ha llevado al estudio de la concentración y calidad de aceites esenciales de *Cannabis sativa* L. en diferentes variedades de plantas, evidenciándose una gran variabilidad a lo largo de los genotipos evaluados (Welling et al., 2016).

Los pasos metabólicos que resultan en la síntesis de cannabinoides se encuentran en la actualidad extensivamente en estudio, tanto a nivel molecular como a través del estudio a nivel fisiológico en los tricomas de las plantas con el objeto de contar con herramientas para maximizar el contenido de cannabinoides en detrimento del porcentaje de tetrahidrocannabinol (THC) dada su condición de alucinógeno (Ebersbach et al., 2018).

La adecuada elección de cultivares, junto a la optimización de las condiciones de cultivo, permitiría obtener aceites con perfiles de composición de cannabinoides más precisa.

El espectro lumínico en el que se cultivan las plantas de cannabis influencia la calidad y cantidad de metabolitos secundarios, encontrándose diferencias de contenido de THC en inflorescencias en función del tipo de luminarias (Hawley, 2018; Magagnini et al., 2018). Otros cannabinoides como el CBD y el cannabigerol mostraron cambios significativos en su concentración en condiciones de crecimiento con diferentes tipos de iluminación.

En adición a los factores lumínicos, los estudios reportan que la variedad y la densidad de plantas deben ser consideradas en el rendimiento del cultivo de cannabis (Vanhove et al., 2011).

Con el propósito de incrementar el rendimiento de cannabis por metro cuadrado, Backer et al. (2019) demostraron que alteraciones en la densidad de plantas, cambios en la duración del periodo de floración, empleo de distintos tipos de luminarias, diferentes regímenes de fertilización y la manipulación de la intensidad lumínica fueron factores determinantes en la acumulación de CBD. Estas alteraciones en el sistema productivo tuvieron a su vez respuesta diferencial en función de la variedad empleada.

Caplan et al. (2019) demostraron que el estrés hídrico controlado puede considerarse como una práctica efectiva para maximizar tanto el peso seco de las inflorescencias como el rendimiento en contenido de cannabinoides, aunque los resultados varían en función de la variedad empleada.

Cabe adicionalmente citar otros factores de importancia como la temperatura, humedad relativa, circulación del aire, fertilización, tipo de sustrato, pH y conductividad eléctrica, siendo todos ellos críticos para el óptimo crecimiento de cannabis (Eichhorn Bilodeau et al., 2019).

3.3 Situación actual

La incorporación de los aceites de cannabinoides en forma regulada por los gobiernos permitiría la reducción del daño por ejemplo de opioides, alcohol, tabaco y de otras sustancias ilícitas (Lucas et al., 2019).

La producción “casera” y el consumo de aceite de cannabis con fines terapéuticos por parte de la población, son factores que contribuyen a que sea indispensable una rápida intervención de parte del Estado. En los últimos años, y desde su legislación en Argentina, la industria del cannabis es un

sector económico en constante crecimiento. El país está experimentando un gran auge de empresas que se han instalado con el objetivo de fortalecer este mercado incipiente.

A través de la investigación y el desarrollo se pretende dar respuesta a los consumidores de cannabis medicinal, los cuales se beneficiarán ante la posibilidad de acceder con mayor facilidad a un producto seguro, controlado y de calidad elaborado bajo las estrictas normas establecidas por ley.

La empresa Menelik S.A. tiene como objetivos generar conocimientos en articulación con el Estado para el estudio e investigación médica y científica de la planta de *Cannabis* y sus derivados con fines medicinales, en un todo conforme a las previsiones de la Ley Nacional N° 27350 y su decreto reglamentario.

En este sentido, el proyecto apunta a la obtención de aceites provenientes del *Cannabis* de máxima pureza con fines medicinales, lo cual requiere de una construcción del conocimiento en cuanto al manejo del cultivo y el impacto que las diferentes prácticas producen en la calidad de los fitopreparados.

3.4 Objetivo general

Identificar variedades de *Cannabis sativa* L. que en condiciones controladas de manejo logren una producción de cannabinoides segura y de calidad homogénea para la elaboración de aceite con fines terapéuticos.

3.5 Objetivos específicos

1. Instalar y poner a punto la infraestructura necesaria para el desarrollo del proyecto.
2. Establecer un protocolo de seguridad para la actividad dentro de las instalaciones conforme a la Ley.
3. Establecer un protocolo de manejo del cultivo para estandarizar el proceso de selección de nuevas variedades para asistir al mejoramiento genético.
4. Elaborar un protocolo de producción, cultivo y secado de flores que permita maximizar el contenido de CBD en aceite para tratamiento medicinal.
5. Formar profesionales en el cultivo de *Cannabis* con fines medicinales y consolidar un equipo de trabajo en la EEA Pergamino con capacidad de atender las demandas locales y regionales de este cultivo.

4 Objetivo específico 1

Instalar y poner a punto la infraestructura necesaria para el desarrollo del proyecto.

4.1 Resultado esperado

Infraestructura habilitada dentro del predio de la EEA Pergamino, para la producción del cultivo de *Cannabis* y el desarrollo de las actividades enmarcadas en el proyecto dentro del marco normativo de la Ley Nacional 27350 y las reglamentaciones correspondientes.

4.2 Actividades propuestas

El proyecto se realizará dentro del predio de la EEA Pergamino, en un sector cercano al Laboratorio Regional (lat. $-33^{\circ}53'$, long. $-60^{\circ}33'$). Las actividades propuestas se desarrollarán en una cámara de cultivo con condiciones controladas de temperatura, iluminación artificial con espectro controlado mediante espectroradiómetro, medición de temperatura de color y niveles de iluminación. La locación fue seleccionada de manera estratégica en función de los requerimientos de energía eléctrica, agua, desagües y seguridad que la actividad requiere (Fig. 1).



Figura 1: Ubicación propuesta para la cámara de cultivo dentro del predio de la EEA Pergamino.

Debido a que se encuentra dentro del predio de INTA Pergamino, al puesto de control de entrada, que cuenta con personal de INTA durante la jornada laboral y con personal de la Policía Federal (de 5 pm a 7 am), se sumarán medidas de seguridad en el área de trabajo propiamente dicha basados en las recomendaciones del Ministerio de Seguridad:

- Se procederá a cercar perimetralmente la cámara de cultivo y de secado con un cerco olímpico que incluirá un portón de entrada de vehículos para el ingreso del personal habilitado, insumos y vehículos de gran porte ante eventualidades (ambulancias, bomberos).
- Se instalará un sistema de video vigilancia y reflectores, además de un control de acceso digital.

5 Objetivo específico 2

Establecer un protocolo de seguridad para la actividad dentro de las instalaciones conforme a la Ley.

5.1 Resultados esperados

Protocolo de seguridad de las actividades dentro de las instalaciones habilitadas.

5.2 Actividades propuestas

Definición de Area de Trabajo de Materiales Controlados (ATMC) con su respectivo Instructivo IT 8.01 MNK – Area de Trabajo con Material Controlado, el mismo contiene el detalle de pasos de un Plan de Contingencia y la trazabilidad basada en las siguientes acciones:

- Establecer un Registro de Limpieza (RC 8.01 MNK – Limpieza de ATMC)
- Establecer un seguimiento de manipuleo y transporte de Material Controlado (RC 8.02 MNK – Transporte de Material Controlado)
- Establecer un Balance de Masa de la semilla empleada (RC 8.03 MNK – Balance de Semillas de Materiales Controlados)

Los documentos se presentan como Anexo.

6 Objetivo específico 3

Establecer un protocolo de manejo del cultivo para estandarizar el proceso de selección de nuevas variedades con el fin de asistir al mejoramiento genético.

6.1 Resultados esperados

Protocolo de manejo del cultivo para estandarizar el proceso de selección de nuevas variedades para asistir al mejoramiento genético y contar en el largo plazo con germoplasma adaptado a las condiciones locales.

6.2 Actividades propuestas

Se celebrará un convenio de Investigación y Desarrollo entre INTA y la Empresa Menelik S.A que contemple los Términos de Uso de Material Genético, Confidencialidad y Derechos de Propiedad Intelectual entre INTA y Menelik S.A. para la generación de información en el marco del presente proyecto. Se iniciará el plan de trabajo con dos genotipos que serán importados por Menelik S.A. siguiendo las normativas establecidas por INASE en la resolución 59/2019 y sus anexos. Los mismos fueron elegidos en función de dar cumplimiento a los objetivos del proyecto (Tabla 1).

Tabla 1: Características principales de las variedades de *Cannabis sativa* L. a ser importadas por Menelik S.A.

Variedad	THC (%)	CBD (%)	Perfil terpenos	Tiempo germinación (días)	Tiempo siembra-floración (d)	Altura (m)	Comentarios	Origen
A	< 0.2	2	Pinene - Caryophyllene -Humulene	7 a 10	70	2	Una variedad estabilizada, cultivada con fines textiles desde 1960s. Valorada por productores de CBD debido a su interesante perfil de cannabinoides.	I N F M P of Poznan, Poland
B	< 0.2	1.5-2	Pinene - Caryophyllene -Humulene	7 a 10	48	1.7	Ídem, con menor tiempo a floración y menor estatura de planta.	I N F M P of Poznan, Poland

Para la importación de las semillas, se seguirán los pasos previstos por el “Programa Nacional para el estudio y la investigación del uso medicinal de la planta de *Cannabis*, sus derivados y tratamientos no convencionales”, en la órbita del Ministerio de Salud. A tal efecto Menelik S.A. contará con todas las habilitaciones de INASE, SENASA y ADUANA/AFIP.

A los efectos de garantizar la repetibilidad de los datos obtenidos y considerando la pureza varietal se consideró satisfacer esta condición como factor adicional en la elección del material. En tal sentido las variedades listadas en la Tabla 1 presentan condiciones de estabilidad genética y homogeneidad, habiendo sido seleccionadas por su bajo contenido de THC y moderada producción de CBD. A su vez, las mismas presentan diferencias en su tiempo a floración y altura final, variables cuya correlación con la producción de CBD será analizada. Las semillas de estas variedades serán sembradas en macetas de 20 L de capacidad rellenas con un sustrato de suelo.

La semilla empleada se encuentra certificada bajo Normas AOSCA como garantía adicional de calidad de la muestra de estudio.

7 Objetivo específico 4

Elaborar un protocolo de producción, cultivo y secado de flores que permita maximizar el contenido de CBD en aceite para tratamiento medicinal.

7.1 Resultados esperados

Manual de producción del cultivo de *Cannabis sativa* que permita maximizar el contenido de CBD en aceite para uso medicinal.

7.2 Actividades propuestas

A partir del establecimiento de la cámara de cultivo se evaluará el comportamiento de diferentes condiciones de fertilización en las dos variedades de cannabis mencionadas.

Los tratamientos de fertilización serán: estándar (T1) y estándar + micronutrientes biológicos (T2). Quedarán entonces establecidos cuatro tratamientos en total.

Se realizará un diseño estadístico en bloques completamente aleatorizados con seis repeticiones (i.e. 24 unidades experimentales).

En cada tratamiento, se realizarán las siguientes evaluaciones:

- Desarrollo fenológico de las plantas según escala (Mishchenko et al., 2017; Spitzer-Rimon et al., 2019).
- Número de flores por planta.
- Peso seco de flores.
- Total de aceite obtenido
- Porcentaje de CBD en aceite.

8 Objetivo específico 5

Formar profesionales en el cultivo de *Cannabis* y consolidar un equipo de trabajo en la EEA Pergamino con capacidad de atender las demandas locales y regionales de este cultivo.

8.1 Resultados esperados

Formación de referentes (profesionales, técnicos y apoyos) en el manejo “indoor” del cultivo de *Cannabis* con la facultad de articular y fortalecer lazos con otros actores del sector público-privado y ser formadores de recursos humanos en la temática.

8.2 Actividades propuestas

Inicialmente, se capacitará en la Universidad de Davis, a un profesional del grupo de trabajo a través del curso Hemp Breeding and Seed Production, Seed Biotechnology Center, UC Davis. El mismo es de prestigio internacional por ser uno de los pocos que se realizan en este tema y por ser dictado por una universidad de prestigio como lo es UC Davis.

Los temas que se tratan en el curso son:

- Perspectiva histórica, tendencias y el futuro del desarrollo de variedades de *Cannabis*
- Acceso a germoplasma, diversidad genética, zigosis
- La biosíntesis de metabolitos secundarios en *Cannabis*
- Esquemas de breeding de *Cannabis*
- Patógenos en *Cannabis*
- Estrategias de selección, ciclado de generaciones y desarrollo y aplicación de marcadores moleculares
- Bases fisiológicas para la alteración del sexo de las plantas y la producción de semillas
- Estrategias de breeding para semillas feminizadas
- Producción de semilla feminizada, de alto contenido de cannabinoides e insensible al fotoperíodo (ciclo corto)
- Esquemas de certificación de semillas y estado de *Cannabis*
- Herramientas de protección intelectual en mejoramiento vegetal
- Protección de patentes en *Cannabis*

9 Cronograma anual de actividades

Se plantea en la Tabla 2 el cronograma de actividades.

Tabla 2: Cronograma de actividades propuesto. Los números en columnas designan meses desde el comienzo del proyecto.

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Siembra	X											
Crecimiento vegetativo		X	X									
Inducción floral				X	X							
Cosecha y secado						X						
Determinaciones de laboratorio							X	X				

10 Bibliografía

Backer, R., Schwinghamer, T., Rosenbaum, P., McCarty, V., Eichhorn Bilodeau, S., Lyu, D., Ahmed, M.B., Robinson, G., Lefsrud, M., Wilkins, O., Smith, D.L., 2019. Closing the Yield Gap for Cannabis: A Meta-Analysis of Factors Determining Cannabis Yield. *Frontiers in Plant Science* 10, 495. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00495>

Caplan, D., Dixon, M., Zheng, Y., 2019. Increasing Inflorescence Dry Weight and Cannabinoid Content in Medical Cannabis Using Controlled Drought Stress. *HortScience* 54, 964-969. <https://doi.org/10.21273/HORTSCI13510-18>

Chandra, S., Lata, H., Khan, I.A., ElSohly, M.A., 2017. Cannabis Sativa L.: Botany and Horticulture, en: Chandra, S., Lata, H., ElSohly, M.A. (Eds.), Cannabis Sativa L. - Botany and Biotechnology. Springer International Publishing, Cham, pp. 79-100. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_3

Devilat, M., Manterola, C., Moya, J.L., 2014. Tratamiento Compasivo y de Acompañamiento Con Cannabis En Niños Con Epilepsia Resistente: Una Presentación de 2 Pacientes y Revisión de La Literatura. *Rev Chil Epilepsia* 14, 6-17.

Ebersbach, P., Stehle, F., Kayser, O., Freier, E., 2018. Chemical Fingerprinting of Single Glandular Trichomes of Cannabis Sativa by Coherent Anti-Stokes Raman Scattering (CARS) Microscopy. *BMC Plant Biology* 18, 275. <https://doi.org/10.1186/s12870-018-1481-4>

Eichhorn Bilodeau, S., Wu, B.-S., Rufyikiri, A.-S., MacPherson, S., Lefsrud, M., 2019. An Update on Plant Photobiology and Implications for Cannabis Production. *Frontiers in Plant Science* 10, 296. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00296>

Hawley, D., 2018. The Influence of Spectral Quality of Light on Plant Secondary Metabolism and Photosynthetic Acclimation to Light Quality (PhD Thesis). University of Guelph.

Lucas, P., Baron, E.P., Jikomes, N., 2019. Medical Cannabis Patterns of Use and Substitution for Opioids & Other Pharmaceutical Drugs, Alcohol, Tobacco, and Illicit Substances; Results from a Cross-Sectional Survey of Authorized Patients. *Harm Reduction Journal* 16, 9. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0278-6>

Magagnini, G., Grassi, G., Kotiranta, S., 2018. The Effect of Light Spectrum on the Morphology and Cannabinoid Content of Cannabis Sativa L. *Medical Cannabis and Cannabinoids* 1, 19-27. <https://doi.org/10.1159/000489030>

Mishchenko, S., Mokher, J., Laiko, I., Burbulis, N., Kyrychenko, H., Dudukova, S., 2017. Phenological Growth Stages of Hemp (Cannabis Sativa L.): Codification and Description According to the BBCH Scale. *Žemės ūkio mokslai* 24.

Pickrell, W.O., Robertson, N.P., 2017. Cannabidiol as a Treatment for Epilepsy. *Journal of Neurology* 264, 2506-2508. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8663-0>

Spitzer-Rimon, B., Duchin, S., Bernstein, N., Kamenetsky, R., 2019. Architecture and Florogenesis in Female Cannabis Sativa Plants. *Frontiers in Plant Science* 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00350>

Vanhove, W., Van Damme, P., Meert, N., 2011. Factors Determining Yield and Quality of Illicit Indoor Cannabis (Cannabis Spp.) Production. *Forensic Science International* 212, 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.06.006>

Welling, M.T., Liu, L., Shapter, T., Raymond, C.A., King, G.J., 2016. Characterisation of Cannabinoid Composition in a Diverse Cannabis Sativa L. Germplasm Collection. *Euphytica* 208, 463-475. <https://doi.org/10.1007/s10681-015-1585-y>

Hoja de Aprobación

Confeccionó			Revisó			Aprobó		
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
17	09	2020	17	09	2020	17	09	2020
NICOLAS JELICICH			LAURA GEAR			LAURA GEAR		

Distribución de la Documentación:

- Sistema Informático
- Estación Experimental Agropecuaria Pergamino I.N.T.A.

Revisión

Fecha	Rev.	Modificaciones
17/09/20	00	Original

Índice

1.- Método Operativo

- 1.1. – Chequeo de Limpieza de Área de Trabajo con Material Controlado
- 1.2. – Definiciones

1.1.- Chequeo de Limpieza de Área de Trabajo con Material Regulado

Todo el personal de MENELIK S.A. e INTA en el marco del Convenio de Vinculación Tecnológica, involucrado en las tareas con Material Controlado debe haber recibido entrenamiento en manejo de material controlado y comprendido el entrenamiento específico acerca de la naturaleza del material, su manejo adecuado, plan de contingencias e instrucciones y documentos.

TODO EL PERSONAL DEBE VERIFICAR AL COMIENZO DE CADA TURNO QUE NO LLEVA GRANOS O SEMILLAS, PARTES VEGETATIVAS NI EN SU CALZADO NI EN SU ROPA. PLANILLA A ARCHIVAR

DIA	FECHA	TURNO	INICIALES OPERADOR	FIRMA
DOMINGO		MAÑANA		
DOMINGO		TARDE		
LUNES		MAÑANA		
LUNES		TARDE		
MARTES		MAÑANA		
MARTES		TARDE		
MIERCOLES		MAÑANA		
MIERCOLES		TARDE		
JUEVES		MAÑANA		
JUEVES		TARDE		
VIERNES		MAÑANA		
VIERNES		TARDE		
SABADO		MAÑANA		
SABADO		TARDE		

Elementos a VERIFICAR: Sobres – Bandejas – Bolsas – Mesas de Trabajo – Piso – Asientos -

Hoja de Aprobación

Confeccionó			Revisó			Aprobó		
Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año
17	09	2020	17	09	2020	17	09	2020
NICOLAS JELICICH			LAURA GEAR			LAURA GEAR		

Distribución de la Documentación:

- Sistema Informático
- Estación Experimental Agropecuaria Pergamino I.N.T.A.

Revisión

Fecha	Rev.	Modificaciones
17/09/20	00	Original

Índice
1.- Método Operativo
1.2.- Balance de semillas GM

El Balance de semilla debe mantenerse actualizado y finalizarse cuando se llegue a la etapa de Disposición Final de La Semilla por parte de MENELIK S.A.

BALANCE DE SEMILLAS DE MATERIALES CONTROLADOS	
<i>SEMILLA RECEPCIONADA (1)</i>	
FECHA Y HORA DE RECEPCION:	
ESPECIE:	
CULTIVAR:	
N° DE EXPEDIENTE:	
PAIS DE ORIGEN DE LA SEMILLA:	
FECHA DE INGRESO AL PAIS:	
ESTADO DE LOS EMBALAJES:	
CANTIDAD DE BULTOS RECIBIDOS:	
PESO BRUTO RECIBIDO:	
PESO NETO DECLARADO:	
CHOFER/RESPONSABLE DE ENTREGA:	
DETALLE DEL TRANSPORTE:	
LUGAR DE RECEPCION:	

RC 8.03 MNK – BALANCE DE SEMILLAS DE MATERIAL CONTROLADO

LUGAR DE ALMACENAMIENTO:			
RESPONSABLE DE RECEPCION:			
SEMILLA ENSOBRADA A SEMBRAR (2)			
<i>FECHA</i>	<i>LOCALIDAD</i>	<i>CANTIDAD (KG)</i>	<i>RESPONSABLE</i>
SEMILLA REMANENTE DEL AREA DE TRABAJO DE MATERIAL CONTROLADO (3)			
<i>FECHA</i>	<i>CANTIDAD (KG)</i>		<i>RESPONSABLE</i>
SEMILLA SEMBRADA (4)			
<i>FECHA</i>	<i>LOCALIDAD</i>	<i>CANTIDAD (KG)</i>	<i>RESPONSABLE</i>
SEMILLA REMANENTE DE SIEMBRA (5)			
<i>FECHA</i>	<i>LOCALIDAD</i>	<i>CANTIDAD (KG)</i>	<i>RESPONSABLE</i>
BALANCE DE SEMILLAS (1 – 2 – 3 – 4 – 5):			
DISPOSICIÓN FINAL DE LA SEMILLA:			
<i>FECHA</i>	<i>LOCALIDAD</i>	<i>CANTIDAD (KG)</i>	<i>RESPONSABLE</i>
FORMA DE DESTRUCCIÓN Y DESTINO FINAL:			

Firma y aclaración del Responsable del Reporte:.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Creacion de documento, peticion desde Expediente Electrónico EX-2021-29538394- -APN-DD#MS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.