

Buenos Aires, Noviembre 2021

CALICE BIOSCIENCES S.A.U.

ECyT-UNSAM

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

“Establecimiento de una línea de investigación y desarrollo aplicada al cultivo de tejidos de variedades medicinales de *Cannabis sp*”

CONTENIDO

- I- Tipo de proyecto
- II- Participantes
 - a- Integrantes de la empresa startup Cálice Biosciences S.A.U.*
 - b- Investigador responsable*
 - c- Asesores científicos*
- III- Resumen descriptivo del proyecto
- IV- Objetivos
 - a-Objetivo General*
 - b-Objetivos Específicos*
- V- Fundamentos del proyecto
- VI- Consideraciones técnicas
- VII- Cronogramas de actividades
- VIII- Metodología en detalle
- IX- Infraestructura, equipos y personal según actividades
 - a-Laboratorios*
 - b-Resumen descriptivo*
 - c-Origen del germoplasma*
- X- Volúmenes de trabajo y producción según actividades
- XI- Resultados tecnológicos esperados
- XII- Riesgos tecnológicos del proyecto
- XIII- Evaluación del mercado
- XIV- Medidas de seguridad
 - a-Seguridad edilicia y del personal*
 - b- Medidas de control y contención*
- XV- Bibliografía-Patentes

I-TIPO DE PROYECTO

Proyecto de investigación y desarrollo generado en un marco de colaboración público-privado.

II-PARTES INVOLUCRADAS

Parte Pública:

Escuela de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de San Martín (ECyT-UNSAM) ubicada en Yapeyú N° 2068, San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET, Godoy Cruz 2320, CABA.

Parte Privada:

*CALICE BIOSCIENCES S.A.U. (el “**emprendimiento**”) ubicada en Amenabar 2096 1ºB, CABA.*

a-Integrantes CALICE BIOSCIENCES S.A.U. y cargo.

Ramiro Olivera [1] (Emprendedor Biotecnológico- UNSAM)

-Co-fundador. Director General

Especialista en clonación animal, fundador en 2012 y Director hasta el 2018 de Kheiron S.A [2] empresa dedicada a la clonación comercial de equinos. Con una inversión de 20 millones de dólares la empresa logró varios hitos científicos y tecnológicos posicionándose como una de las más importantes del mundo de la clonación animal. En 2014 co-fundó y dirigió Taurón S.A [3], empresa dedicada a la producción *in-vitro* de embriones bovinos. En 2015 co-fundó y dirigió hasta el 2018 ProinVet Innovations S.A [4], empresa dedicada a la producción de productos farmacológicos de uso veterinario.

b-Investigador responsable:

Dr. Esteban Hernando [5], Investigador Asistente (CONICET), Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IBBA)- Fundación Instituto Leloir.

c-Asesores científicos

Dr. Marcelo Yanovsky, Investigador Principal (CONICET), Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IBBA)- Fundación Instituto Leloir.

Dr. Santiago Mora Garcia, Investigador Independiente (CONICET), Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IBBA)- Fundación Instituto Leloir.

Dr. Martin Aran, Investigador Adjunto (CONICET), Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IBBA)- Fundación Instituto Leloir.

Dra. Vanina Gisela Estrada, Investigadora Adjunta (CONICET), Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI), Bahía Blanca.

III-RESUMEN DESCRIPTIVO DEL PROYECTO

El presente proyecto tiene como objetivo desarrollar un *start-up* bajo un acuerdo de investigación que ya se encuentra aprobado por el CONICET dentro la ECyT-UNSAM, en un marco de colaboración público-privado.

Inicialmente, se creará una línea de investigación financiada íntegramente por el *start-up*, focalizada exclusivamente al entendimiento y mejoramiento de la fisiología y rendimiento de la planta de *cannabis sp*. El proyecto contempla el inicio de actividades con el establecimiento y puesta a punto de una plataforma de cultivo de tejidos a escala de laboratorio. La creación de este laboratorio permitirá establecer bases para estudios de micropropagación, criopreservación de germoplasma, detección de enfermedades y mejoramiento de los cultivos a través de secuenciación y edición genómica.

Creemos que los desarrollos generados en el marco del emprendimiento pueden tener una sinergia sin precedentes con todas las líneas de investigación que se llevan adelante en la UNSAM. La posibilidad de plantear objetivos comunes con los laboratorios de la Universidad constituye para nuestro proyecto una ventaja estratégica. Dichos laboratorios podrían abordar nuevas líneas de investigación en un campo poco explorado, y no tenemos dudas que esta interacción puede dar lugar a conocimientos totalmente novedosos y de gran impacto tanto académicos como aplicados. La posibilidad de generar un vínculo de colaboración a largo plazo con la UNSAM permitiría generar desarrollos patentables y publicables en revistas científicas, aumentando el valor tecnológico-productivo de los mismos y posicionando al emprendimiento como un referente de nuevas biotecnologías aplicadas al cannabis.

Nos encontramos ante una industria global con un gran potencial de crecimiento, que se encuentra casi en su momento de concepción, con una curva de demanda exponencial. Creemos que estamos en el momento justo, y con un equipo único en Argentina, que nos permitirá crear líneas de investigación que desarrollen biotecnologías aplicadas al cannabis, y generar valor en una industria que promete ser de gran relevancia a nivel global.

IV-OBJETIVOS DEL PROYECTO

a-Objetivo General

El objetivo general del presente proyecto es crear un *start-up* biotecnológico que lleve adelante una línea de investigación y desarrollo dedicada al estudio de diversas biotecnologías aplicadas a la planta de *Cannabis sp.* Para ello se aplicarán los más altos estándares científicos y tecnológicos, generando un vínculo sinérgico entre la empresa y todas las líneas de investigación que se desarrollan dentro del UNSAM.

b-Objetivos Específicos

- Generar conocimientos para crear cultivos estables de variedades medicinales de *Cannabis sp* no psicoactivas, con bajas concentraciones de THC y altas concentraciones de CBD (1:20).
- Crear protocolos para el cultivo *in-vitro* de tejidos meristemáticos y estudiar el *fitness* de las plantas generadas por micropropagación.
- Estudiar *in-silico* las bases moleculares asociadas a características de interés que permitan crear programas de mejoramiento en tiempos reducidos.
- Generar nuevos fenotipos mediante edición génica con CRISPR/Cas9 que puedan mejorar las cualidades actuales de las variedades utilizadas para el tratamiento de diversas patologías

V-FUNDAMENTOS

Estamos convencidos que los productos medicinales derivados del cannabis, pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de muchos pacientes que hoy no encuentran solución en los tratamientos convencionales. Creemos también firmemente que nuestro desarrollo acompañado de las líneas de investigación que se desarrollan dentro del UNSAM, pueden contribuir a generar nuevas variedades de plantas y extractos con diversas aplicaciones científicas y médicas a un bajo costo. Esto permitiría el acceso a estos productos a pacientes que hoy no pueden conllevar los gastos asociados a patologías complejas, y que actualmente

evidencian mejoras con los tratamientos a base de cannabis, como es el caso emblemático de la epilepsia refractaria.

La industria del cannabis medicinal es una industria en plena expansión a nivel global, con un gran interés del sector farmacéutico por generar nuevos productos y tecnologías. Nuestro desarrollo puede ser de gran atractivo para atraer inversión debido a que poseemos diversas ventajas competitivas con respecto a otros desarrollos similares en el resto del mundo, con personal científico altamente capacitado, y donde nuestra experiencia en el sector privado, habiendo desarrollado exitosamente estructuras productivas y científicas de alta complejidad, garantizan la viabilidad y conducción del proyecto.

En Argentina los costos de los desarrollos biotecnológicos son sustancialmente inferiores a los que se encuentran en otros países. Esto generaría una gran oportunidad para la creación de nuevos puestos de trabajo y personal altamente calificado en una industria donde cada vez más se requiere de trabajadores con conocimientos específicos en el área. A su vez, este emprendimiento es de gran atractivo debido a que el cannabis recién comienza a ser explorado científicamente en todo el mundo, brindando la posibilidad de generar publicaciones científicas de interés y de alto impacto, como también la posibilidad de patentar diversos procesos productivos o nuevas variedades de plantas.

En lo que refiere a la producción farmacéutica de cannabis medicinal, la micropropagación provee las vías para garantizar la reproducibilidad, trazabilidad, homogeneidad y estabilidad de cada lote de plantas producido. Creemos que esta técnica permitirá establecer las bases para las investigaciones propuestas en el marco del *start-up*, y sumado a los conocimientos previos de los integrantes de este proyecto en biotecnología se sentarán bases sólidas para la construcción de un emprendimiento que integrará en forma vertical todos los procesos necesarios para la obtención de extractos de cannabis medicinal con calidad y certificación GMP.

VI-CONSIDERACIONES TÉCNICAS

La industria en expansión del cannabis medicinal se ha visto en necesidad de buscar nuevos métodos de cultivo con el fin de producir un alto número de plantas, manteniendo la estabilidad y continuidad genética, evitando diversos patógenos y enfermedades. Tradicionalmente, la propagación de cannabis se lleva a cabo a través de semillas o a partir de esquejes de madres seleccionadas. El camino de las semillas consume bastante tiempo, los resultados son generalmente poco predecibles, y no permite un control total sobre la genética del cultivo. Inclusive la clonación por esquejes posee sus propios inconvenientes, como la propagación de enfermedades o la pérdida de fenotipos deseados, entre otros.

La planta de cannabis es dioica (posee flores unisexuales en distintos individuos) y se poliniza por la acción del viento. Para la producción de cannabinoides se prefiere plantas femeninas por varias razones:

- En comparación con las plantas masculinas, las plantas femeninas producen mayores cantidades de cannabinoides, exhibiendo las mayores concentraciones en las flores no fecundadas.
- El hecho de que la polinización sea por viento hace que en presencia de machos, las plantas femeninas generen una gran cantidad de semillas y produzcan menor cantidad de cannabinoides que las plantas no fecundadas.
- Si se cultivan varias genéticas diferentes al mismo tiempo, la polinización cruzada hace que se afecte la calidad y el perfil químico del producto final.

Para la producción de cannabis medicinal es esencial garantizar que todas las plantas empleadas sean femeninas y que su genética sea idéntica, asegurando que el perfil químico de sus extractos sea consistente y reproducible [6]. La micropropagación vegetal es al momento la única tecnología que permite cumplir esos estándares de producción. Mediante esta técnica se puede multiplicar rápidamente y en gran cantidad plantas de genéticas idénticas. Otras ventajas importantes de esta técnica es la posibilidad de mantener, regenerar y multiplicar genéticas elite completamente libre de enfermedades.

Desde hace tiempo se han propuesto dos aproximaciones experimentales para realizar la micropropagación de cannabis: la organogénesis directa y la organogénesis indirecta. En la organogénesis directa se emplean tejidos desarrollados que poseen propiedades meristemáticas, como se las yemas axilares y los meristemas apicales [7, 8]. Las mejores tasas de propagación fueron reportadas para fragmentos nodales conteniendo yemas axilares, obteniendo de 12 a 14 explantos por planta adulta, generando cada explanto entre 3 y 3,2 nuevos vástagos [9, 10]. El uso de marcadores moleculares de tipo *Single Sequence Repeat* (SSR) ha permitido demostrar que los explantos generados *in-vitro* con estas tecnologías son genéticamente estables (idénticos a las plantas madres) a lo largo de 30 ciclos de micropropagación. En comparación con las técnicas de organogénesis indirecta, la organogénesis directa no genera variaciones somato clonales. Estos explantos posteriormente se enraízan con un éxito del 85% y finalmente el 95% de las plantas restantes alcanzan su estadio reproductivo presentando las inflorescencias [8].

Por otro lado, la organogénesis indirecta consiste en la formación de callos a partir de tejidos como hojas, pecíolos o cotiledones. A partir de estos callos luego se pueden regenerar plantas adultas. Si bien las eficiencias de propagación empleando esta técnica siempre han sido inferiores a las reportadas para las técnicas de organogénesis directa [10], la obtención de callos es necesaria para llevar a cabo protocolos de transformación con *Agrobacterium tumefaciens* con el

fin de realizar ediciones génicas. Esto permitiría la utilización de herramientas como el sistema CRISPR-Cas9 para editar genes de interés logrando nuevas variedades con mejores rendimientos, nuevos perfiles químicos de metabolitos secundarios, ciclos de vida más cortos y mejor aprovechamiento de nutrientes, entre otras posibilidades.

VII-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Los objetivos se llevarán a cabo según las siguientes actividades, las cuales se desarrollarán en diferentes plazos temporales:

Actividad	Descripción
0	Compra de equipos e insumos. Establecimiento de instalaciones.
1	Puesta a punto del cultivo <i>indoor</i> de plantas madre a partir de semillas de variedades medicinales de <i>Cannabis sp</i> no psicoactivas, con bajas concentraciones de THC y altas concentraciones de CBD (1:20)
2	Puesta a punto del cultivo <i>in-vitro</i> de tejidos meristemáticos y análisis del <i>fitness</i> de las plantas generadas por micropropagación
3	Puesta a punto del cultivo vegetativo y de la producción de órganos florales en condiciones controladas
4	Estudio <i>in-silico</i> de bases moleculares asociadas a características de interés que permitan crear programas de mejoramiento en tiempos reducidos
5	Generación de nuevos fenotipos mediante edición génica con CRISPR/Cas9

Actividad	AÑO				
	1	2	3	4	5
0	X				
1	X	X			
2	X	X	X		
3	X	X	X		
4	X	X	X	X	
5	X	X	X	X	X

VIII-METODOLOGÍA EN DETALLE

8

Proyecto Público Privado ECyT-UNSAM y CÁLICE BIOSCIENCES S.A.U.

Buenos Aires, Noviembre 2021

Confidencial - Prohibido su uso y distribución

Actividad I: *Puesta a punto del cultivo indoor de plantas madre a partir de semillas de variedades medicinales de Cannabis sp no psicoactivas, con bajas concentraciones de THC y altas concentraciones de CBD (1:20).*

Se establecerán cultivos de plantas madres a partir de semillas provenientes del banco genético establecido, cuya genética tiene un perfil de expresión de THC de alrededor del 0.5-1% y de CBD del 15-20%. Estos perfiles de metabolitos secundarios (quimiotipo) son los más empleados para el tratamiento de epilepsia refractaria, entre otras patologías. Dichas madres servirán como donantes de explantos y esquejes para su multiplicación y utilización en el resto de las actividades propuestas. Las semillas seleccionadas serán germinadas *in-vitro* en condiciones estériles, para garantizar su máximo poder germinativo y evitar la propagación de diversos patógenos en los cultivos generados posteriormente. Las plantas así producidas serán luego cultivadas *ex-vitro* en cámara de cultivo y se probarán distintas variables de temperatura, humedad y fotoperiodo que las mantenga continuamente en estado vegetativo. Se utilizará un sistema de riego hidropónico y se evaluarán diversos tipos y concentraciones de nutrientes que permitan generar cultivos estables. Se evaluarán también diversos sustratos como fibra de coco o lana de roca, y se estudiará la dinámica de los cultivos en estos sustratos.

Finalmente, se llevará a cabo una caracterización completa de metabolitos secundarios (cannabinoides, terpenos y flavonoides) para estudiar el efecto de las distintas variables de cultivo sobre el quimiotipo de las plantas. Esto permitirá establecer las condiciones de cultivo óptimas en las cuales se obtenga un rendimiento óptimo del genotipo elite, estableciendo un quimiotipo de referencia.

Actividad II: *Puesta a punto del cultivo in-vitro de tejidos meristemáticos y callos, y análisis del fitness de las plantas generadas por micropropagación.*

Se realizará la puesta a punto de la esterilización de explantos obtenidos de las plantas madre en cultivo (Actividad I) siguiendo inicialmente un protocolo estándar, y ajustando las concentraciones de diversos agentes desinfectantes y antibióticos para lograr un establecimiento exitoso. Una vez puestas a punto las introducciones de dichos explantos en condiciones de esterilidad, se realizará un estudio de condiciones de cultivo *in-vitro*. Como parte de dicho estudio se evaluarán combinaciones de medios de cultivo, agentes gelificantes, y balances hormonales.

Se rusticarán los explantos generados *in-vitro* evaluando distintos parámetros como humedad relativa, temperatura, nutrición e intensidad lumínica. Los sustratos elegidos serán los mismos utilizados en la Actividad I. Una vez concluido

este proceso, se analizará el porcentaje de plantas exitosamente rusticadas, así como parámetros fisiológicos generales de intercambio neto de CO₂, tasa de fotosíntesis, concentración de clorofila, biomasa húmeda y biomasa seca, entre otros. Estos valores serán contrastados con los observados en plantas cultivadas en condiciones normales *ex-vitro*.

Se realizará la puesta a punto de generación de callos seleccionando distintos tipos de tejido de partida y evaluando el balance de hormonas necesario para generar que células maduras se desdiferencien adquiriendo capacidades pluripotenciales. A su vez, se estudiará en qué condiciones de temperatura, fotoperiodo y calidad lumínica dichos callos exhiben una mayor tasa de crecimiento. Finalmente se evaluarán las condiciones de cultivo *in-vitro* para regenerar plantas a partir de callos.

Se llevará a cabo una caracterización completa de metabolitos secundarios (cannabinoides, terpenos y flavonoides) de plantas producidas *in-vitro* a partir de explantes y callos para analizar el impacto de estos procesos sobre el quimiotipo de las plantas.

Se desarrollarán protocolos de criopreservación de dichos callos para su almacenamiento en nitrógeno líquido (-196°C) o en ultra-freezers (-80°C). Se tendrán en cuenta distintas variables de formulación de soluciones crioprotectoras, así como diseños de protocolos de congelamiento rápido y de descongelamiento.

Se procederá también a estudiar las condiciones de co-cultivo de callos con *Agrobacterium tumefaciens* que permitan llevar adelante la infección del tejido de modo que transcurra con éxito la integración al genoma vegetal con construcciones plasmídicas de interés, seleccionando las células transformadas mediante el uso de antibióticos. En la etapa inicial empleará un plásmido portando la Proteína Verde Fluorescente (*Green Fluorescent Protein, GFP*) de la medusa *Aequorea victoria*. El uso de la *GFP* nos permitirá evaluar el éxito de la transformación y selección de los callos transgénicos mediante observación del tejido en un microscopio de fluorescencia. La posibilidad de generar y transformar callos de *Cannabis sp.* permitirá emplear herramientas de edición génica para generar nuevas variedades de Cannabis con características mejoradas, como ser altos rendimientos, nuevos perfiles de metabolitos secundarios y uso más eficiente de nutrientes, entre otras posibilidades.

Actividad III: *Puesta a punto del cultivo vegetativo y de la producción de órganos florales en condiciones controladas.*

Se generarán a partir de explantos rusticados en la Actividad II, plantines que serán cultivados en cámara de cultivo en condiciones similares a las establecidas para las plantas madres de la Actividad I. Se determinará el tiempo óptimo de cultivo, la nutrición, y la densidad por metro cuadrado de dichos plantines en estado

vegetativo para posteriormente pasarlos a un estadio de floración. Para ello se pasarán a cámaras de cultivo con distinto fotoperiodo, en donde se evaluarán diversas condiciones que afecten a la productividad en términos de la cantidad de inflorescencias, su peso seco, y su perfil de metabolitos secundarios. Para ello se evaluarán distintos parámetros como intensidad y tipo de luz (alta presión de sodio, LEDs), tiempo de cultivo, así como el requerimiento y formulación de nutrientes a medida que avanza la maduración de los órganos florales. Una vez cosechados, estos serán secados en cámaras de condiciones controladas a evaluar, para luego ser utilizados en las actividades de extracción y purificación de metabolitos para concluir la caracterización del quimiotipo de las inflorescencias.

Actividad IV: *Estudiar in-silico las bases moleculares asociadas a características de interés que permitan crear programas de mejoramiento en tiempos reducidos.*

Se realizarán análisis bioinformáticos *in-silico* de genes blanco para realizar ediciones genéticas sobre las plantas establecidas en la Actividad I, las cuales deben poseer una relación THC/CBD en un rango 1:20. Se identificarán genes cuya inactivación por edición génica con CRISPR-Cas9 dé como resultado una disminución en la síntesis de THC y/o se vea favorecida la síntesis de CBD. Se buscarán en base de datos las secuencias genómicas de las enzimas implicadas en estas vías. Con esta información se procederá al diseño de las herramientas de ADN recombinante para llevar a cabo la edición génica de dichas enzimas. A su vez, se harán modelados matemáticos de las vías de síntesis de THC y CBD con el fin de analizar cuáles enzimas son mejores blancos a silenciar para favorecer un aumento de CBD y/o una disminución de THC. Esta actividad no implica el uso de plantas de Cannabis ni sus derivados.

Actividad V: *Generación de nuevos fenotipos mediante edición génica con CRISPR/Cas9.*

Se realizarán eventos de edición génica sobre los cultivos obtenidos en la Actividad I, con el fin obtener nuevos fenotipos que den lugar a extractos que puedan ser utilizados para el tratamiento de la epilepsia refractaria de formas más eficientes. Esta actividad será posible gracias a que se contará con la puesta a punto de la transformación de callos (Actividad II), el análisis *in-silico* para la selección de blancos y el diseño de herramientas de ADN recombinante (Actividad VI). Se realizarán las transformaciones de callos con las herramientas de ADN recombinantes diseñadas, y luego se seleccionarán aquellos callos en los cuales los eventos de transformación sean exitosos. Se tomarán muestras de los callos transformantes para realizar una secuenciación de productos de amplificación mediante PCR (*Amplicon sequencing*) para verificar la ocurrencia de los eventos de edición. En una primera instancia se buscará la edición de genes que codifican enzimas determinantes de la síntesis de THC. Posteriormente se desarrollarán nuevos blancos de mejoramiento por silenciamiento mediante edición génica. Se

sentarán las bases de nuevos desarrollos modulando con mayor precisión las vías de síntesis de metabolitos secundarios para generar variedades con bajo-THC/alto-CBD y a su vez perfiles de cannabinoides menores que sean promisorios para el tratamiento de la epilepsia refractaria y otras patologías. Finalmente, sobre las nuevas variedades editadas genéticamente se realizarán caracterizaciones fenotípicas, genotípicas, moleculares y quimiotípicas. De este modo se seleccionarán aquellas variedades que puedan ser patentadas/registradas y utilizadas en nuevos desarrollos.

IX-INFRAESTRUCTURA Y PERSONAL SEGÚN ACTIVIDADES

a-Laboratorio de cultivo de tejidos y plantas (Actividad I, II y III)

Personal técnico: 1

Infraestructura: Laboratorio de 15 m²

Seguridad: Control de acceso electrónico. Cámaras de seguridad

Laboratorio de Biología Molecular y Bioinformática (Actividad IV y V)

Personal técnico: 1

Infraestructura: Laboratorio de 10 m²

b-Resumen descriptivo

Total personal directivo	2
Total personal técnico	2
Total superficie necesaria (aprox)	30 m ²

c-Origen del germoplasma

Las semillas necesarias para ser utilizadas en el proyecto serán obtenidas a partir del banco de semillas estadounidense Trilogene Seeds (<https://trilogenseeds.com>), el cual ya posee los permisos correspondientes para exportar semillas a Argentina.

X-VOLÚMENES DE TRABAJO SEGÚN ACTIVIDADES

12

Proyecto Público Privado ECyT-UNSAM y CÁLICE BIOSCIENCES S.A.U.

Buenos Aires, Noviembre 2021

Confidencial - Prohibido su uso y distribución

Laboratorio cultivo de plantas (Actividad I y III)

Semillas a importar: 200

Superficie cultivo plantas madre: 2 m²

Plantas madre en cultivo: 10 (rotación cada 2 meses)

Superficie cultivo vegetativo: 3 m²

Plantines en cultivo vegetativo: 30 (4 semanas crecimiento, 4/5 cultivos por año)

Superficie floración: 10 m²

Plantas en floración: 20 (8 semanas por cultivo, 4/5 cultivos por año)

Laboratorio cultivo de tejidos (Actividad II)

Cantidad de explantos: 150 por cultivo en cajas de cultivo de tipo Magenta (4/5 cultivos por año).

Cantidad de explantos a rusticar: 40 en bandejas multiwell de 55cc (4/5 cultivos por año).

Cantidad de callos a generar: 400 por año en cajas de cultivo de tipo Magenta.

***Aclaración:** Todos los excedentes de plantas, materia vegetal, explantos, semillas, flores, extractos, concentrados, destilados, etc, que no sean utilizados para la puesta a punto de los procedimientos o investigación en cualquiera de las etapas planteadas, serán destruidos según los protocolos correspondientes.

XI-RIESGOS TECNOLÓGICOS DEL PROYECTO

El presente proyecto pretende generar y mejorar tecnologías aplicadas a la micropropagación y cultivo de variedades de Cannabis elite de interés medicinal. Varias de estas tecnologías son conocidas y ya están siendo aplicadas en varios países donde la industria del cannabis se encuentra plenamente desarrollada. Por tal motivo, creemos que nuestro proyecto no presenta mayores riesgos de viabilidad tecnológica, y dadas las nuevas normativas en Argentina, las condiciones para el desarrollo de esta actividad a nivel medicinal e industrial, podrían llegar a ser sumamente relevantes para la economía del país.

XII-RESULTADOS TECNOLÓGICOS ESPERADOS

Se espera generar los conocimientos necesarios para llevar a cabo el cultivo y la micropropagación de plantas elite de *Cannabis sp* de interés medicinal, logrando resultados similares a los reportados en bibliografía y por otros emprendimientos

científicos y comerciales existentes en diversos países. El desarrollo de investigación en este área permitiría mejorar los protocolos actuales, obteniendo mejores rendimientos en los cultivos, y en la calidad y cantidad de metabolitos secundarios producidos por las plantas generadas. Por último, las tecnologías de biología molecular y edición génica permitirán acelerar procesos de selección y creación de nuevas características fenotípicas generando valor a través de la producción de desarrollos publicables y/o patentables.

XIII-EVALUACIÓN DE MERCADO

El mercado mundial de cannabis se está expandiendo a una tasa sin precedentes con creciente aceptación de los beneficios económicos, médicos y de los nuevos desarrollos en diversos mercados que ocurren diariamente. El tamaño global de la industria del cannabis se estima que actualmente es de USD 150 billones y se espera que supere los USD 272 billones para el 2028 [11]. El tamaño potencial de países que actualmente permiten la importación de cannabis medicinal es de aproximadamente 200.000 kg/Año. Según datos de tres países modelo en términos de legalización de cannabis (Canadá, Holanda e Israel), se estima que un 0,17% de la población será un paciente usuario de cannabis medicinal, y cada paciente tendrá un consumo promedio diario de 1,06 g de inflorescencias secas [12]. Esto representa en Argentina, con una población de 45 millones de habitantes, un total de casi 80 mil pacientes con un consumo promedio anual de 30 toneladas de cannabis, sólo para uso medicinal.

XIV-Medidas de seguridad:

a-Seguridad edilicia y del personal

El predio del ECyT-UNSAM localizado dentro del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) cuenta con doble control y registro de acceso tanto en la zona de ingreso principal, como en la zona de ingreso vehicular y peatonal. El INTI cuenta con un circuito cerrado de cámaras de seguridad y serenos que están operativos las 24hs. Todos los laboratorios, y áreas comunes, cuentan con detectores de humo, extintores, alarmas de incendio, y están habilitadas por las autoridades de seguridad municipales y de bomberos. Todo el personal dentro del INTI, debe poseer contrato con aseguradoras de riesgo de trabajo.

b-Medidas de control y contención

El desarrollo de las actividades del proyecto cuentan con las siguientes medidas de control y contención:

-Para el control y registro de las actividades dentro de las instalaciones, se utilizará un “Libro de Actividades” y un “Libro de Existencias”. Ambos serán prefoliados y rubricados, los cuales permanecerán en las instalaciones, estando a disponibles a las autoridades regulatorias que así lo requieran. Los libros serán llevados de manera actualizada, completa con las actividades y existencias en forma diaria, sin raspaduras; faltantes ni enmiendas sin salvar.

-Libro de Actividades: En el mismo, el Investigador Responsable asentará todas las actividades relacionadas con el manejo de las plantas que se realicen dentro de las instalaciones, incluyendo, entre otras: un registro de ingreso de materiales de manera correlacionada con el Libro de Existencias; operaciones con las plantas, incluyendo recorte de hojas; tomas de muestras para análisis o pruebas; embolsado de inflorescencias; cosecha; destrucción del material. La descripción será clara y detallada, indicándose la localización y la identidad de los materiales manipulados. Se incluirá en el mismo la nómina del personal técnico autorizado para trabajar en las instalaciones, la que se actualizará indicando fecha de alta y baja de cada técnico autorizado, así como de los visitantes ocasionales.

-Libro de Existencias: En el mismo, el Investigador Responsable registrará periódicamente todas las existencias de materiales, incluyendo: ingresos (altas), indicando origen, y egresos (bajas) de material regulado, incluyendo el nombre y rótulo de cada material, la fecha de ingreso/egreso de los materiales, y su localización dentro de las instalaciones; la cantidad de plantas ingresada/egresada y la producción de material de propagación.

-Las actividades expuestas en este proyecto que involucren la manipulación, acondicionamiento, o muestreo de materia vegetal, se llevarán a cabo dentro de habitaciones, cámaras de cultivo y equipamientos sin comunicación directa con el exterior, que forman una unidad constructiva o están dentro de un laboratorio.

-Solo podrá ingresar en los cuartos de cultivo y espacios destinados específicamente al proyecto, personal autorizado y debidamente registrado. Las entradas a dichas instalaciones poseerán control de acceso y registro electrónico.

-Dentro del laboratorio de cultivo, se utilizarán cámaras específicamente diseñadas para el cultivo *indoor* de diversas especies vegetales, las cuales serán equipadas con sistemas de iluminación, riego, ventilación y filtrado del aire con filtros de carbón activado, que limitan la expulsión de olores y partículas fuera de dichas cámaras.

-Todo material vegetal, tales como plantas, muestras, material propagativo y descartes serán manejados bajo condiciones que garanticen que los mismos no

sean liberados al medio y sólo serán tratados según lo autorizado en el protocolo de manejo.

-Todo el material vegetal generado en este proyecto, permanecerá en todo momento dentro de las instalaciones habilitadas. El transporte del material vegetal entre áreas se realizará en envases herméticos sellados y rotulados de acuerdo a las condiciones establecidas en los procedimientos de tratamiento del material.

-Dentro del laboratorio y las cámaras de cultivo, los materiales serán identificados en todo momento, con el mismo rótulo que figura en el libro de existencias a fin de garantizar la trazabilidad desde su origen.

-Las instalaciones cuentan con un lugar físico donde se almacenarán las semillas. Las mismas estarán identificadas y segregadas de cualquier otro material vegetal no regulado. Las semillas se almacenarán en tubos tipo Corning de 15 ml con rosca, rotulados e identificados del mismo modo que indica o figura en el libro de existencias.

-El material vegetal de descarte así como los sustratos utilizados en los cultivos, serán dispuestos en recipientes rotulados para residuos y luego tratados/inactivados en autoclave a 120°C por 20 minutos. Los restos serán descartados en bolsas rojas para la posterior disposición final como residuos peligrosos, tratados por la empresa especializada a designar

-Todos los insumos de cultivo como macetas, mangueras, regadores, bandejas, etc, serán lavados con agua y agentes de limpieza, y luego reutilizados. Los sustratos serán inactivados mediante autoclave a 120°C por 20 minutos.

-Ocasionalmente, y bajo constancia en el Libro de Actividades, podrán ingresar a las instalaciones habilitadas para el proyecto, personas ajenas a las actividades establecidas en los protocolos de trabajo (Directivos o evaluadores de las entidades involucradas, soporte técnico), siempre y cuando estén acompañadas por personal autorizado.

-Se presentarán dos informes por año al INASE, informando el registro y avance de actividades y los registros de Libros de Actividades y Existencias.

XV-BIBLIOGRAFÍA – PATENTES

1- <https://www.linkedin.com/in/olivera-biotech>

2- www.kheiron-biotech.com

3- www.tauron-biotech.com

4- www.proinvet.com

5- <https://www.linkedin.com/in/carlos-esteban-hernando-42112a46>

6- Télam, A. (2019). "Cannabis medicinal: instalarán en Jujuy el primer centro de producción legal de la Argentina." from <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/cannabis-medicinal-ministerio-seguridad-habilito-produccion-jujuy-nid2217370>.

7- <http://www.garrahan.gov.ar/octubre-2018/octubre/el-garrahan-realiza-el-primer-estudio-de-uso-de-cannabis-medicinal-para-los-casos-mas-graves-de-epilepsia-en-pediatria>

8- <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/cannabis-medicinal-ministerio-seguridad-habilito-produccion-jujuy-nid2217370>.

9- Lata, H., S. Chandra, N. Techen, I. A. Khan and M. Elsohly (2016). In vitro mass propagation of *Cannabis sativa* L.: A protocol refinement using novel aromatic cytokinin meta-topolin and the assessment of eco-physiological, biochemical and genetic fidelity of micropropagated plants.

10- Lata H, Chandra S, Khan I, Elsohly MA (2009) Thidiazuron-induced high-frequency direct shoot organogenesis of *Cannabis sativa* L. *In Vitro Cell Dev Biol Plant* 45:12–19.

11- <https://www.bloomberg.com/press-releases/2019-06-26/why-cannabis-cultivation-and-extraction-verticals-should-increase-in-importance-in-coming-years>

12- https://mgcpharma.com.au/wp-content/uploads/2016/03/mgc_whitepaper_final-sml.pdf



REPUBLICA ARGENTINA - MERCOSUR
REGISTRO NACIONAL DE LAS PERSONAS
MINISTERIO DEL INTERIOR Y TRANSPORTE

DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD

Apellido / Surname
OLIVERA

Nombre / Name
RAMIRO

Sexo / Sex
M

Nacionalidad / Nationality
ARGENTINA

Ejemplar
C

Fecha de nacimiento / Date of birth
22 MAY / MAY 1981

Fecha de emisión / Date of issue
10 AGO / AUG 2015

Fecha de vencimiento / Date of expiry
10 AGO / AUG 2030

FIRMA IDENTIFICADO / SIGNATURE



REHAPER EMBROID 002

Documento / Document

28.815.131

Trámite Nº / Of. ident.
**00392285898
9005**



28815131



CERTIFICACIÓN DIGITAL DE
REPRODUCCIONES
LEY 404



21023110200100

1 Buenos Aires, **10 de Junio de 2021**, en mi carácter de escribano
2 **Adscripto** del Registro Notarial **231** de la Ciudad de Buenos Aires,
3 CERTIFICO que la reproducción que antecede y firmo digitalmente es
4 COPIA FIEL de su original que tengo a la vista doy fe. Se expide el
5 presente, que para su vigencia deberá ser presentado antes del **8 de**
6 **Septiembre de 2021** ante la **Administración Federal de Ingresos**
7 **Públicos (A.F.I.P.)** a requerimiento de **CALICE BIOSCIENCES S.A.U.**

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25



El Colegio de Escribanos de la Ciudad de Buenos Aires valida el carácter de escribano de SOLANET Miguel Ricardo, Matrícula 5438 y que al día de la fecha se encuentra en el ejercicio de su función notarial. La presente no juzga sobre el contenido y forma del documento. Buenos Aires, 10/06/2021 12:07:12.-

CONVENIO DE ASISTENCIA TECNICA

Entre el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, denominado en adelante el “**CONICET**”, representado en este acto por su Gerente de Vinculación Tecnológica, Sergio Romano, con domicilio en Godoy Cruz Nro. 2290 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Fundación Instituto Leloir, denominado en adelante “**FIL**”, representada en este acto por su Presidenta, Vanesa Gottifredi, con domicilio en Av. Patricias Argentinas 435 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por una parte; y CALICE BIOSCIENCES SAU, 30-71717828-5, denominada en adelante la “**CONTRAPARTE**”, representada en este acto por su Director Titular y Presidente, Sr. Ramiro OLIVERA, con domicilio en Amenabar 3551, Piso 4º, Dto. "B", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, por la otra; y en conjunto denominadas las “Partes”, acuerdan celebrar el presente convenio, en adelante el “Convenio”, el cual se sujetará a las siguientes cláusulas y condiciones:

ANTECEDENTES.

N/A.

PRIMERA. OBJETO.

A través del presente Convenio, la CONTRAPARTE solicita a CONICET y FIL la prestación de una asistencia técnica cuyo objeto es establecer protocolos de última generación en materia de cultivo de tejidos vegetales de variedades medicinales de Cannabis sp para sentar las bases de un programa de mejoramiento vegetal en la empresa solicitante.

A este fin, las Partes acuerdan llevar adelante el Plan de Trabajo que se adjunta al presente como Anexo I.

SEGUNDA. LUGAR DE TRABAJO.

CONICET y FIL designan a su Unidad Ejecutora Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBBA), con domicilio en Av. Patricias Argentinas 435, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, para llevar adelante las tareas objeto del presente Convenio.

TERCERA. REPRESENTANTES TÉCNICOS.

Con el fin de establecer canales permanentes y fluidos de comunicación para el cumplimiento del presente Convenio, las Partes designan los siguientes representantes técnicos:

Por CONICET y FIL: Dr. Carlos Esteban Hernando, Investigador Asistente, ehernand@agro.uba.ar, 1141859629

Por la CONTRAPARTE: Lic. Federico Bagnato, fbagnato@calicebiotech.com, 1151184175



CUARTA. APORTES DE LAS PARTES.

Los aportes de las Partes se detallan en el Anexo II del presente Convenio.

QUINTA. OBLIGACIONES DE CONICET.

a. El CONICET y FIL se obligan a cumplir con el objeto del presente Convenio y desarrollar las tareas previstas en el Plan de Trabajo acordado en el Anexo I. CONICET y FIL no están obligados a realizar tareas distintas de aquellas que expresamente se establecen en el Anexo I, no representando este convenio, de manera alguna, un compromiso de realizar tareas adicionales a las mencionadas en dicho anexo. De estar la CONTRAPARTE interesada en la ejecución de tareas no incluidas en el presente convenio, o si las mismas deben necesariamente realizarse por cuestiones no imputables a CONICET y FIL, éstas serán objeto de un acuerdo por separado entre las Partes o bien de una adenda al presente Convenio, según corresponda.

b. Aportar los recursos humanos detallados en el Anexo I.

c. Suministrar el lugar físico y la utilización del equipamiento existente con el objeto de desarrollar las tareas previstas en este convenio.

d. Presentar en tiempo y forma, a través de su Representante Técnico, los informes detallados en el Plan de Trabajo.

SEXTA. OBLIGACIONES DE LA CONTRAPARTE.

a. Cumplir con el objeto del presente Convenio conforme el Plan de Trabajo acordado en el Anexo I.

b. Suministrar los aportes necesarios para la ejecución de las tareas objeto del presente, de acuerdo la Cláusula Cuarta y Anexo II.

c. Pagar el monto acordado en la Cláusula Séptima.

SEPTIMA. PRECIO – FORMA DE PAGO.

a. Como contraprestación a las tareas a realizarse en virtud del presente Convenio, la CONTRAPARTE abonará a CONICET y FIL a suma de pesos setecientos cincuenta y seis mil seiscientos sesenta y siete, \$ 756.667.-

b. El pago se efectuará de la siguiente forma y una vez cumplida la condición que en cada caso se indica:

I. A la firma de este convenio la suma de pesos cero, \$ 0.-

II. Contra el cumplimiento de la Etapa 1 la suma de pesos treinta y siete mil ochocientos treinta y tres con treinta y cinco centavos, \$37.833,35, equivalente a un 5% del total facturado a contra entrega del 1er Informe, a realizar a los 3 meses de la fecha de firma del presente convenio

III. Contra el cumplimiento de la Etapa 2 la suma de pesos setenta y cinco mil seiscientos sesenta y seis con setenta centavos, \$75.666,70, equivalente a un 10% del total facturado a contra entrega del 2do Informe, a realizar a los 16 meses de la fecha de firma del presente convenio.

IV. Contra el cumplimiento de la Etapa 3 la suma de pesos ciento trece mil quinientos con cinco centavos, \$113.500,05, equivalente a un 15% del total facturado a contra entrega del 3er Informe, a realizar a los 20 meses de la fecha de firma del presente convenio.

V. Contra el cumplimiento de la Etapa 4 la suma de pesos ciento cincuenta y un mil trescientos treinta y tres con cuarenta centavos, \$151.333,40, equivalente a un 20% del total facturado a contra entrega del 4to Informe, a realizar a los 24 meses de la fecha de firma del presente convenio.

VI. El saldo restante contra el cumplimiento de la Etapa 5, la suma de pesos trescientos setenta y ocho mil trescientos treinta y tres con cincuenta centavos, \$378.333,50, equivalente a un 50% del total facturado, una vez finalizado el presente convenio..-

OCTAVA. AUSENCIA DE EROGACIONES PARA EL CONICET.

El presente Convenio no implicará erogaciones de ninguna naturaleza a cargo de CONICET y FIL.

NOVENA. ADMINISTRACION DE LOS FONDOS.

Para la administración de la totalidad de los fondos que constituyen el precio pagado por la CONTRAPARTE, CONICET y FIL designan a la INIS BIOTECH, en adelante la "UVT", con domicilio en Ramos Mejía 1018, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina [Mail: servicios@inisbiotech.com.ar; teléfono 1152387500 int. 4003, que actuará como Unidad de Vinculación Tecnológica conforme los términos de la Ley N° 23.877 y la Resolución N° 3214/09 del Directorio del CONICET.

En tal sentido, emitirá por cuenta y orden de CONICET y FIL, facturas en pesos argentinos a la CONTRAPARTE, de acuerdo a lo acordado en la Cláusula Séptima del presente Convenio.

Convenio aprobado por Res. 1051/2019. IF-2019-18855617-APN-GVT#CONICET IF-2021-66636612-APN-GVT#CONICET

DECIMA. MORA - INTERESES.

La falta de pago en tiempo y forma de los montos previstos en la Cláusula Séptima hará incurrir a la CONTRAPARTE en mora de pleno derecho, por el sólo vencimiento de los plazos y sin necesidad de preaviso ni intimación judicial y/o extrajudicial de ninguna naturaleza.

Asimismo, las Partes convienen especialmente que todas las obligaciones dinerarias que sean pagadas fuera de término devengarán un interés moratorio equivalente al valor diario que surja de aplicar una vez la tasa de interés pasiva del Banco de la Nación Argentina por cada día de retraso y hasta la fecha de efectivo e íntegro pago.

DECIMO PRIMERA. PROPIEDAD INTELECTUAL – PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS.

a. Cada Parte continúa siendo propietaria de sus propios conocimientos previos, de su know-how y/u otros resultados, protegidos o no, sea que estos hayan sido obtenidos con anterioridad a la firma de este Convenio, o desarrollados o adquiridos con independencia de las tareas previstas en el mismo.

b. La propiedad sobre los resultados que se generen a partir de la ejecución de los trabajos de asistencia técnica objeto del presente pertenecerán a:

OPCION A CONICET y sus Instituciones Académicas/de ciencia y Tecnología Asociadas (según cuando corresponda por convenio marco)

OPCION B las partes conforme el aporte inventivo efectuado por cada una de ellas. (Ley 24.481 y complementarias)

c. Se entenderá por propiedad de los resultados de investigación a los efectos del presente Convenio a aquellos que sean susceptibles de protección por la legislación de patentes de invención o por otro tipo de registro legal, o aquellos resultados que no sean protegibles legalmente por patentes o por otro tipo de registro pero que puedan ser utilizados en el proceso productivo y adquieran por ello importancia económica.

d. Las Partes acuerdan que el CONICET y FIL podrán disponer de toda información científica que surja con motivo de la realización de la presente asistencia técnica para ser aplicada a futuros estudios e investigaciones científicas, como así también a los trabajos y desarrollos de sus investigadores. En particular, la CONTRAPARTE autoriza a CONICET y FIL a realizar las publicaciones científicas que considere.

e. En los trabajos publicados constarán los autores, su grado de participación, así como el hecho de que el trabajo a publicar se origina en el presente Convenio.

DECIMO SEGUNDA. GARANTÍAS.

CONICET y FIL se comprometen a llevar adelante las tareas a su cargo con la mayor diligencia debida, sin perjuicio de lo cual CONICET y FIL no garantizan el resultado de las mismas.

Asimismo, CONICET y FIL no garantizan la exclusividad de las tareas a su cargo en favor de la CONTRAPARTE.

La CONTRAPARTE, por su parte, declara y garantiza cumplir con toda la normativa vigente y aplicable a la industria en la que se desempeña, incluyendo pero sin limitar a legislación en materia regulatoria.

DECIMO TERCERA. INDEMNIDAD. SEGUROS.

Cada una de las Partes se compromete a mantener indemne a la otra respecto de cualquier reclamo judicial o extrajudicial que sus respectivos recursos humanos iniciaren contra la parte empleadora correspondiente, como consecuencia o relacionado con la ejecución del presente Convenio.

Asimismo, la CONTRAPARTE se compromete a mantener indemne a CONICET y FIL respecto de cualquier reclamo judicial o extrajudicial que los consumidores, proveedores y/o clientes en general iniciaren contra la CONTRAPARTE con relación a los servicios relacionados con las tareas objeto del presente Convenio que la CONTRAPARTE prestare a terceros o bien en relación a los productos que la CONTRAPARTE comercializare como resultado de dichas tareas.

Cada una de las Partes se compromete a contar con las coberturas de seguro legalmente obligatorias de acuerdo a las actividades de su competencia. Estos seguros deberán cubrir a los agentes de CONICET y FIL en los sitios donde se lleven a cabo la ejecución de las tareas de la presente asistencia técnica.

DECIMO CUARTA. PROHIBICIÓN DE CESIÓN DE DERECHOS.

Las Partes no podrán ceder a terceros los derechos derivados del presente Convenio, sin el consentimiento previo de la otra Parte.

DECIMO QUINTA. DIVISIBILIDAD.

Si alguna de las disposiciones del presente convenio fuera considerada inválida, ilegal o inexigible, en la medida en que lo permita la legislación aplicable:

a. Las demás disposiciones de la presente permanecerán en plena fuerza y efecto y serán interpretadas de modo tal que cumplan con la intención de las Partes en forma tan cercana como sea posible.

b. Las Partes acuerdan emplear sus mejores esfuerzos para negociar una disposición, en reemplazo de la disposición considerada inválida, ilegal o inexigible, que sea consistente con la intención original de las Partes y la legislación aplicable.

DÉCIMO SEXTA. PROPIEDAD DE LOS BIENES.

Los bienes muebles e inmuebles de las Partes afectados a la ejecución del presente Convenio que se destinen al desarrollo de los planes de trabajo, o los que pudieran agregarse y/o utilizarse en el futuro, continuarán en el patrimonio de la parte a la que pertenecen, o con cuyos fondos hubiesen sido adquiridos, salvo determinación en contrario manifestada formalmente.

DÉCIMO SEPTIMA. INDIVIDUALIDAD

El presente Convenio no constituye ningún tipo de sociedad, asociación o relación de dependencia o empleo entre las Partes del mismo, y por lo tanto, las Partes no serán consideradas solidariamente responsables por ninguna cuestión de responsabilidad civil o laboral en las que hayan incurrido individualmente.

DÉCIMO OCTAVA. UTILIZACIÓN DE LOGOS, NOMBRES, MARCAS Y/O EMBLEMAS.

La CONTRAPARTE deberá utilizar el logo, nombre, marca y/o emblema de CONICET y FIL en toda publicación o actividad de difusión de las tareas y/o resultados del presente convenio. En los casos que los fines perseguidos sean comerciales, se deberá además hacer una evaluación económica del uso del logo, nombre, marca y/o emblema de CONICET conforme a lo establecido en la resolución 794/15, que se negociará en la respectiva licencia.-

DECIMO NOVENA. CONFIDENCIALIDAD.

Sin perjuicio de lo previsto en la Cláusula 11.d, las Partes se comprometen a:

a. No revelar a terceros ninguna información técnica sensible relacionada con el objeto del presente, sea con fines comerciales o científicos, ya sea anterior o subsiguiente a la firma del presente.

b. Mantener estricta confidencialidad acerca de los trabajos que se realicen durante toda la vigencia del Convenio y por hasta un plazo de 5 años posteriores al vencimiento del presente.

c. Tomar las medidas necesarias para que el personal que tuviera acceso a tal información no la revele a terceros y la mantenga estrictamente confidencial, asumiendo en forma personal quien así no obrare, la responsabilidad civil y/o penal que le fuera aplicable.

d. Acordar por escrito qué aspectos de la información desarrollada podrán divulgarse o publicarse y en qué forma.

VIGÉSIMO. DURACION. PRORROGA.

El presente Convenio tendrá una vigencia de 24 meses contados a partir de la fecha de firma, pudiendo prorrogarse por acuerdo escrito de las Partes.

VIGÉSIMO PRIMERA. RESCISION - RESOLUCIÓN SIN EXPRESIÓN DE CAUSA.

Las Partes acuerdan que será causal de rescisión de este Convenio el incumplimiento de las obligaciones asumidas por alguna de las Partes.

El presente Convenio puede ser resuelto sin expresión de causa por cualquiera de las Partes mediante un aviso previo, por medio fehaciente, realizado con una anticipación no menor a los treinta (30) días de la fecha en que se pretende su resolución. La resolución no dará derecho a reclamar indemnización de ninguna naturaleza a ninguna de las Partes.

En caso de existir trabajos en curso de ejecución las Partes se comprometen a mantener en vigencia el Convenio hasta la finalización de las actividades previstas en la medida en que cuenten con suficientes recursos asignados.

VIGÉSIMO SEGUNDA. SOLUCIÓN DE CONTROVERSIAS.

Ante cualquier controversia derivada de la aplicación o interpretación del presente convenio, las Partes se comprometen a agotar las medidas tendientes a poner fin al conflicto a través de sus representantes técnicos, en caso de no poder arribar a un acuerdo se someterán a los Tribunales Federales de la Capital Federal.

VIGESIMO TERCERA. COMUNICACIONES – NOTIFICACIONES.

A todos los efectos del presente Convenio, las Partes constituyen domicilio en:

CONICET

Godoy Cruz 2290

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

At. Sergio Gastón Romano – Gerente de Vinculación Tecnológica

Referencia: CONVENIO DE ASISTENCIA TECNICA ENTRE CONICET – FIL – CALICE
BIOSCIENCES SAU



FIL

Av. Patricias Argentinas 435

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

At. Vanesa Gottifredi – Presidenta

Referencia: CONVENIO DE ASISTENCIA TECNICA ENTRE CONICET – FIL – CALICE
BIOSCIENCES SAU

CALICE BIOSCIENCES SAU

Amenabar 3551, Piso 4, Dpto "B"

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

At. Ramiro Olivera - Presidente

Referencia: CONVENIO DE ASISTENCIA TECNICA ENTRE CONICET – FIL – CALICE
BIOSCIENCES SAU

O donde lo comuniquen fehacientemente en el futuro. Las comunicaciones se considerarán efectivamente cursadas y efectuadas cuando sean recibidas por el destinatario.

En prueba de conformidad se firman 3 ejemplares de un mismo tenor y a un solo efecto, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los ____ días del mes de _____ del año ____.-



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-66636612-APN-GVT#CONICET

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 23 de Julio de 2021

Referencia: AT CONICET - FIL - CALICE BIOSCIENCES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.23 16:59:51 -03:00

JUAN MANUEL PEREDO
Asesor Administrativo
Gerencia de Vinculación Tecnológica
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

RAMIRO
OLIVERA

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.07.23 16:59:52 -03:00



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

Hoja Adicional de Firmas
Convenio

Número:

Referencia: Asistencia Técnica Calice Biologics - CONICET

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.23 15:41:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.23 15:41:33 -03:00



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: PROYECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.