



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

Lanús, 12 DE MAYO DE 2021

VISTO, el expediente N° 385/21 correspondiente a la 3ª Reunión del Consejo Superior del año 2021; y,

**CONSIDERANDO:**

Que, la Universidad Nacional de Lanús tiene como premisa fundamental generar aportes científicos y culturales que contribuyan a solucionar las problemáticas de la región y de la comunidad;

Que, la Secretaría de Investigación y Posgrado (SIyP) a solicitud del Instituto de Salud Colectiva (ISCo) ha presentado el Proyecto para el diseño e instalación de Laboratorio de Producción de Aceite de Cannabis con Fines de Investigación;

Que, el citado Laboratorio estará radicado en el Instituto de Salud Colectiva dependiente de la SIyP y que tiene entre sus funciones elaborar y ejecutar proyectos y programas de investigación, de vinculación y de transferencia de conocimientos;

Que, asesoraron al ISCo en la elaboración del proyecto de Laboratorio el Dr. Luis E. Acosta y el Dr. Carlos A. Magdalena;

Que, el Laboratorio se encuadra en la Ley 27.350/2017 de "Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados";

Que, el Laboratorio será un ámbito para la formulación de investigaciones epidemiológicas, clínicas y para la implementación de programas científicos tendientes al mejoramiento de las bases de datos y la producción de conocimiento sobre el tema.

Que, el Objetivo del mismo es el de "*Desarrollar la ingeniería conceptual para la producción de aceite de cannabis sativa L confines de investigación*";

Que, el Laboratorio tendrá como Objetivos Específicos el de "*Estandarizar la formulación del aceite que cumpla con las normas de calidad; Establecer las condiciones generales del proceso; Determinar las especificaciones técnicas del proceso y el diseño del laboratorio y el de Realizar investigaciones clínicas, epidemiológicas y etnográficas*";

Que, la propuesta presenta los fundamentos científicos, sanitarios, económicos y sociales y que contempla un mapa de los "actores intervinientes" y un "marco normativo";

Que, asimismo, dicha propuesta incluyó una "Cadena del proceso" y un "análisis de costos";

Que, en virtud de lo expuesto y en atención a que los fines y los objetivos del mencionado Laboratorio resultan compatibles con los de esta Universidad, es procedente impulsar su creación;

Que, en su 3ª Reunión de 2021 este cuerpo ha tratado la propuesta y no ha formulado objeciones al mismo;

Que es atributo del Consejo Superior resolver sobre el particular, conforme lo establecido el Artículo 31, inciso c) del Estatuto de la Universidad Nacional de Lanús;

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani** 1



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

Por ello;

**EL CONSEJO SUPERIOR  
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS  
RESUELVE:**

**ARTICULO 1º:** Crear el Laboratorio de Producción de Aceite de Cannabis con Fines de Investigación, dependiente del Instituto de Salud Colectiva de la Secretaría de Investigación y Posgrado, cuyos objetivos y características se adjuntan en Anexo de treinta y dos (32) fojas que acompaña y forma parte de la presente resolución.

**ARTÍCULO 2º:** Regístrese, publíquese, comuníquese y archívese.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

**ANEXO**

## **Laboratorio de Producción de Aceite de Cannabis con Fines de Investigación**

### **Introducción**

El cannabis es una planta que ha mantenido una estrecha relación con los seres humanos, la utilización de su fibra para la producción de textiles se remonta al neolítico, mientras que aparece documentada como herramienta terapéutica en la farmacopea china 2700 años antes de cristo, también en los textos sagrados védicos fundamentales de la medicina ayurvédica, aproximadamente 800 años antes de cristo [1][2][3]. A principios del siglo XIX a través de estudios realizados en la India, el médico irlandés William O’Shaughnessy incorpora su uso en la medicina occidental, pasando rápidamente a formar parte de la farmacopea de diferentes países de Europa y Norteamérica [4][5][6][7]. La fortaleza de sus aplicaciones terapéuticas se centró en enfermedades reumáticas, cólera, tétano, epilepsia, dolores neuropáticos, neuralgia del trigémino, entre otras. El clímax del uso terapéutico del cannabis ocurrió en los inicios del siglo XX con la aparición de extractos comerciales producidos por diferentes laboratorios como Merck (Alemania), Burroughs-Wellcome (Inglaterra), Bristol-Myers Squibb, Parke-Davis, y Eli Lilly (Estados Unidos de Norteamérica) [7]. El avance de la medicina moderna, y con ella el establecimiento de un modelo biomédico que se torna hegemónico como medio de cura y control de las enfermedades [8] llevó tanto a médicos como a la población en general a abandonar paulatinamente el cannabis como herramienta terapéutica, en busca de una nueva medicina denominada de carácter científico. Es más, el fortalecimiento de la biomedicina como modelo médico hegemónico [8] consolidó el abandono de buena parte de la fitomedicina, asignándole valoraciones negativas, entendiéndola como parte de la

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

brujería o del chamanismo.

Tanto en nuestro país como a nivel internacional se observa un fenómeno desde comienzos del Siglo XXI, y en particular en la segunda década, que involucra la recuperación del valor estratégico de la planta *cannabis sativa L*, que incluye las formas sativas/sativa, sativa/indica/formas autoflorescentes, Ruderalis, y el cáñamo. Este fenómeno se acentúa con una puesta en valor desde el año 2015 y se potencia aún más a la fecha. Las conocidas bondades medicinales y su uso industrial en su historia milenaria, vuelven con gran fortaleza a instalarse con necesidad de políticas públicas desde los estados y la gobernanza de los mismos y su utilización como recurso valioso y estratégico.

### **Objetivo general**

Desarrollar la ingeniería conceptual para la producción de aceite de cannabis sativa L con fines de investigación.

### **Objetivos específicos**

- Estandarizar la formulación del aceite que cumpla con las normas de calidad.
- Establecer las condiciones generales del proceso.
- Determinar las especificaciones técnicas del proceso y el diseño del laboratorio.
- Realizar investigaciones clínicas, epidemiológicas y etnográficas.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

## **1-Fundamentos:**

### **1.1-Médico Científico**

Sistema endocannabinoide.

El sistema endocannabinoide (SEC) se define como un sistema endógeno de señalización, aparece hace 600 millones de años en la evolución, encontrándose ampliamente distribuido en los vertebrados y algunos invertebrados [9] [10]. Evolutivamente representa un elemento muy importante en la regulación de funciones vitales que involucran al sistema endócrino, nervioso e inmunológico [11]. Los elementos que componen al SEC incluyen a los receptores cannabinoides y a los ligandos endógenos con su maquinaria de síntesis y degradación [12].

En la actualidad se reconocen tres tipos de cannabinoides, los fitocannabinoides sintetizados por la planta cannabis, los endocannabinoides producidos por algunos seres vivos y los cannabinoides sintéticos generados en el laboratorio [11].

La producción de endocannabinoides dentro del sistema nervioso central (SNC) ocurre en las neuronas postsinápticas, principalmente como producto del metabolismo del ácido araquidónico [13]. A diferencia de los neurotransmisores clásicos, los endocannabinoides son sintetizados a demanda, no se almacenan en vesículas, y ejercen sus funciones de manera específica en el sitio de liberación. Su función principal involucraría la supresión de la transmisión sináptica, independientemente de la naturaleza de la transmisión y la duración [12][14].

La señalización del SEC incluye redes de modulación de la fisiología general del organismo; regula procesos en todos los estadios de vida, tiene una amplia distribución tisular, celular y subcelular, por lo que participa en numerosos procesos fisiológicos centrales y periféricos de vital importancia, como ser, el apetito y la ingesta, la sensación de dolor, el estado de ánimo, la transmisión sináptica, la neuroprotección, la nocicepción, el control motor, la memoria y el

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

aprendizaje, el miedo, el desarrollo neuronal, la inflamación, la liberación y acción hormonal, la sensibilidad a la insulina, la función cardiovascular, respiratoria y reproductiva, la modulación del sistema inmune; la formación ósea, el metabolismo energético y adiposo; las funciones celulares, como la arquitectura celular, la proliferación, la motilidad, la adhesión y la apoptosis, entre muchos otros [12][13][15].

Los avances logrados en la investigación del SEC ponen de manifiesto la potencialidad de dicho sistema como una posible diana terapéutica para una gran cantidad de enfermedades.

Debido a la naturaleza lipofílica de los cannabinoides, inicialmente se pensó que estos compuestos ejercían sus efectos biológicos de manera no selectiva, a través de la alteración de la fluidez de la membrana celular [16]. Sin embargo, luego del descubrimiento de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y la subsecuente aparición de varios cannabinoides sintéticos, se pudo identificar y caracterizar el primer receptor, al que se llamó receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), ubicado principalmente en el SNC y en los órganos periféricos [14][13]. Posteriormente se identificó al receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) el cual se encuentra pobremente representado en el SNC, localizado principalmente en tejidos periféricos relacionados con el sistema inmune [17]. Actualmente se han identificado otros receptores relacionados con el sistema endocannabinoide, como los metabotrópicos GPR55, 19, 18 y 30, los ionotrópicos TRPs (Transient Receptor Potential) y los nucleares PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) [12].

### **Receptores CB1 y CB2. Ubicación**

**CB1:** Principalmente en la presinapsis de las neuronas del SNC, son más abundantes en los ganglios de la base, cerebelo, neocórtex, hipocampo, amígdala e hipotálamo, áreas relacionadas con el aprendizaje la memoria, funciones cognitivas, el dolor, la percepción sensorial y visceral, la

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



## *Universidad Nacional de Lanús*

### **RCS N° 086/21**

coordinación motora, funciones endócrinas. En concentraciones más bajas también se encuentra en el sistema inmune, sistema nervioso periférico, testículos, páncreas, intestino delgado, próstata, útero, médula ósea y endotelio vascular. Se puede observar una estrecha relación entre la distribución del receptor y los efectos asociados a los cannabinoides. Los receptores CB1 son los responsables de la actividad psicoactiva del cannabis [10] [18][19][12] [15][20] .

**CB2:** Se encuentran principalmente en estructuras relacionadas al sistema inmune, línea linfocítica y mielocítica, bazo. En menor medida en corazón, huesos, endotelio, hígado y páncreas. Dentro del SNC se encuentran en astrocitos y microglía, aumentando unas 100 veces en procesos inflamatorios. Se postula que el receptor CB2 es el responsable de las propiedades neuromoduladoras del cannabis [20] [21][22][23].

#### **Activación, vías de señalización.**

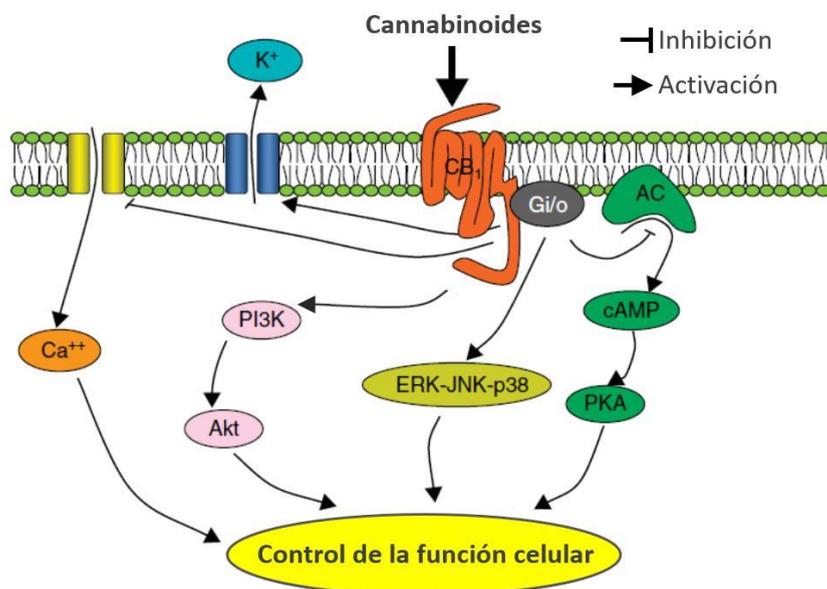
Los receptores CB1 y CB2 se encuentran asociados a la membrana plasmática, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína  $G_{i/o}$ , caracterizados por poseer 7 dominios transmembrana en su estructura [18] . Su activación dispara varias vías de señalización celular que involucran, la inhibición reversible de la adenilato ciclasa (AC) lo que se traduce en una disminución de la producción de AMPc, la activación de la vía de las quinasas activadas por mitógenos (ERK, JNK y P38), y la vía de la PI3K-Akt, estas últimas involucradas en procesos de proliferación y supervivencia celular (figura 1) [12][18][16]. Es exclusivo de la activación del receptor CB1 la inhibición de la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC), responsables de la liberación de neurotransmisor; y la modificación de la conductancia de potasio ( $K^+$ ) favoreciendo su salida a través de los canales GIRK, hiperpolarizando la membrana celular [14]. El efecto producido a nivel de la conductancia de estos iones implica reducción de la actividad neuronal.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



Universidad Nacional de Lanús

RCS N° 086/21



**Figura 1.** Mecanismos de señalización intracelular como consecuencia de la activación del receptor CB1. Adaptado de Javier Fernández Ruiz, Rev Neurol 2012.

### Endocannabinoides síntesis y degradación, mecanismo de acción.

Los endocannabinoides son derivados de cadenas poliinsaturadas de ácidos grasos, son producidos en la postsinapsis luego de la activación neuronal. Los dos cannabinoides más importantes son el 2-araquidonilglicerol (2AG) biosintetizado a partir del diacilglicerol (DAG) por acción de la diacilglicerol lipasa  $\alpha$  (DAGL $\alpha$ ), y la N-araquidoniletanolamida (EAE) también conocida como anandamida, biosintetizada a partir de la N-acil-fosfatidiletanolamida (NAPE) por acción de la fosfolipasa D selectiva de N-acil-fosfatidiletanolamida (NAPE-PLD) [11][12]. Dada su naturaleza lipídica, los endocannabinoides, principalmente del 2-AG atraviesan la membrana y viajan de manera retrógrada activando al receptor CB1 ubicado en las terminales presinápticas. La activación del receptor CB1 reduce la liberación de neurotransmisor (NT). El exceso de 2-AG en el espacio sináptico es captado por mecanismos aún no del todo dilucidados, se propone la activación de un transportador de alta afinidad, mecanismos de difusión pasiva, complejos asociados al

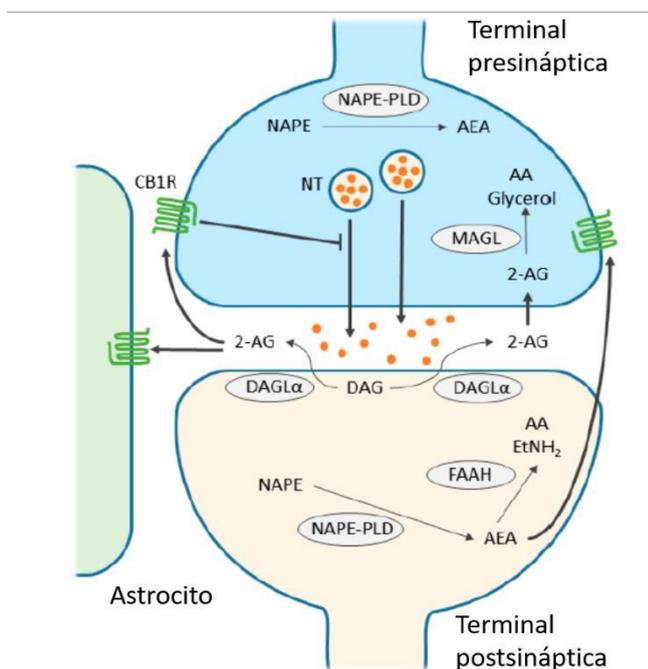
**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

colesterol y endocitosis. Una vez incorporado en la presinapsis el 2-AG es degradado a ácido araquidónico (AA) y glicerol por acción de la monoacilglicerol lipasa (MAGL). Por otro lado, la AEA sintetizada en la postsinapsis es capaz de activar a los receptores CB1 intracelulares y además viajar de manera retrógrada. La degradación de la AEA a ácido araquidónico y etanolamida (EtNH<sub>2</sub>) está mediada por la acción de hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) [12][11][17]. (figura 2



**Figura 2.** Esquema simplificado mostrando la vía de señalización retrograda en una sinapsis, las vías de síntesis y degradación de los endocannabinoides. Adaptado de Zou et al, Int j Mol Sci. 2018.

Fuera de SNC, los cannabinoides actúan a través de los mismos receptores, pero sus efectos varían dependiendo del tipo celular sobre el cual ejerce su efecto, bajo ciertas circunstancias el receptor puede cambiar su proteína G acoplada de G<sub>i/o</sub> a G<sub>s</sub> la cual estimula la síntesis de AMPc o G<sub>q</sub> cuya activación recluta a la fosfolipasa C que produce un aumento de los niveles intracelular de calcio y activa a la proteína dependiente de calcio (PKC) [18]. Dependiendo del ambiente la actividad del receptor CB1 pueden promover la sobrevida o estimular la muerte celular [24].

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

Vías de administración.

Los fitocannabinoides son compuestos heterocíclicos, terpenofenólicos de carácter hidrofóbico, se utilizan diluidos en aceite que es su vehículo de administración más común[25][26].

Su forma de administración habitualmente recomendada es la vía sublingual, y transmucosa (retrolabial), dado que se absorbe rápidamente y elude el circuito enterohepático.

Si no es posible dicha vía, se utiliza la vía oral, inclusive con los alimentos es amigable su administración, aunque el volumen de absorción es del 15% al 20% comparado con la vía sublingual. Otras vías de administración es por la mucosa rectal que pasa rápidamente al torrente sanguíneo, y el volumen de absorción, así como la mayor rapidez de acción es similar a la sublingual (presentación en forma de supositorios) [5][26].

La vía inhalatoria, muy usada terapéuticamente especialmente en adultos jóvenes, en rescate de dolor, dada su rápida acción analgésica y atenuación sustancial de la percepción nociceptiva no es una vía habitual en pediatría. El tiempo de la acción de esta vía se da a los 2 minutos y luego cae rápidamente entre la hora y hora y media luego del rescate [26][27][28][29].

Actualmente se encuentran disponibles los siguientes productos de la industria farmacéutica:

Marinol®: Dronabinol. Comprimido THC sintético. Origen E.E.U.U. Aprobado por la F.D.A.

Cesamet®: Nabilona. Comprimido de THC sintético. Origen E.E.U.U. Aprobado por la F.D.A.

Sativex®: Nabiximols. Solución para pulverización bucal, extracto de THC y CBD vegetal. Origen Gran Bretaña. Aprobado en Europa y Canadá, entre otros, no aprobado por la F.D.A. Epidiolex®: Extracto oleoso CBD vegetal. Aprobado por la F.D.A.

Epifractan®: Extracto oleoso de CBD y trazas de otros fitocannabinoides. Origen Uruguay.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

#### Farmacocinética.

Una vez absorbidos, casi la totalidad pasa al torrente sanguíneo fijándose en las proteínas plasmáticas. Alcanzan los tejidos altamente vascularizados, como el corazón, el hígado, y se fijan en gran proporción al tejido adiposo. En el hígado se metaboliza el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) el principal componente psicoactivo del cannabis, en 11-hidroxi-THC que es doblemente psicoactivo y duradero en su acción. Previo a su eliminación sufre procesos de modificación molecular que involucran oxidación, hidroxilación y conjugación. Se estima que antes de su eliminación por las heces casi el 70% del cannabis ingresado, el 30 % restante se elimina por la orina. El cannabidiol (CBD) se metaboliza en el hígado y sufre un proceso de hidroxilación a 7-hidroxi-CBD, en este caso no se conoce que esa transformación hepática implique potenciación de su acción farmacodinámica [30][28].

#### Farmacodinamia.

Hasta el momento se han identificado dos receptores cannabinoides: el CB1 y el CB2 y se han identificado tres familias de endocannabinoides (anandamida, 2-araquinodil-glicerol y éter de 2-araquinodil-gliceril) con efectos similares a los del THC [13]. Los endocannabinoides se sintetizan por hidrólisis de fosfolípidos de las membranas de las neuronas y otras células cerca de su lugar de acción y se degradan rápidamente, lo que sugiere que podrían actuar como intermediarios metabólicos moduladores de varias actividades biológicas [12]. En el sistema nervioso se comportan mayoritariamente como neuromoduladores inhibidores de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores. Se han relacionado con la dopamina (actividad motora y secreción de hormonas adenohipofisarias), la adrenalina, la serotonina, el glutamato y el GABA (mecanismos de aprendizaje y memoria) y los péptidos

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

opioides (dolor y mecanismos de recompensa) [16][31]. También se ha sugerido que pueden activar la fosfolipasa A2 y la síntesis de ácido araquidónico y actuar sobre el receptor vaniloide de la capsaicina, acciones potencialmente relacionadas con mecanismos de analgesia y el último con los efectos cardiovasculares de los endocannabinoides [32]. Las funciones fisiológicas precisas del sistema cannabinoide no son del todo conocidas pero varios estudios sugieren que participaría en la regulación de varias funciones del sistema nervioso central y periférico (coordinación y control del movimiento, aprendizaje, memoria y creatividad, respuesta al estrés y el dolor, regulación del sueño, de la temperatura corporal, del apetito y mecanismos que determinan el reflejo de succión y crecimiento de los recién nacidos)[11], el sistema inmunológico (efecto inmunomodulador de incremento de algunas respuestas humorales y celulares) [33] [34], el aparato cardiovascular (regulación de la presión arterial) [35] y la reproducción (fertilidad durante la preimplantación) [36]. En la actualidad se está investigando su papel en la neuroprotección (traumatismos o lesiones vasculares cerebrales), la proliferación celular, en la circulación (regulación de la presión arterial en situaciones patológicas y acontecimientos cardiovasculares), en el aparato digestivo, en la formación del hueso y en el ejercicio.

#### Aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides.

Los usos potencialmente beneficiosos pueden verse en muchas enfermedades, debido a que casi todos los órganos y sistemas tienen receptores donde ejercen su acción los diferentes compuestos presentes en planta de cannabis [12][11].

El uso terapéutico del cannabis generará los siguientes efectos: Sensación de euforia, relajación y sedación, efecto analgésico y antiinflamatorio, estimulación del apetito, reducción de náuseas y vómitos, acciones favorables sobre el tono muscular y la coordinación motora,  
**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

anticonvulsivante, disminución de la presión intraocular, hipotermia, acciones sobre el aparato respiratorio tales como broncodilatación, efectos cardiovasculares como hipotensión y taquicardia, efectos neuroendocrinos como disminución en la liberación de distintas hormonas sexuales e incremento en la liberación de hormonas relacionadas con las respuestas al estrés, efectos inmunomoduladores: en dosis bajas estimula las respuestas del sistema inmunológico, en dosis altas, las disminuye, efectos antiproliferativos, es decir, impide el crecimiento de algunos tumores.

Por lo tanto, las siguientes enfermedades son susceptibles de ser tratadas con cannabis: anorexia, ansiedad y depresión, artritis y artrosis, asma, hipertensión, epilepsia, trastorno del espectro autista, déficit atencional con hiperactividad, diabetes, distonía, espasticidad, dolor, inflamación, movimientos anormales, glaucoma, enfermedades gastrointestinales (Crohn, colitis ulcerosa, colon irritable), náuseas y vómitos, cáncer.

## **1.2-Sanitarios**

Los avances logrados en la investigación del SEC ponen de manifiesto la potencialidad de dicho sistema como una posible diana terapéutica para una gran cantidad de enfermedades, incluso las difíciles de tratar como ser las que llevan a desintegración del sujeto y también a la del círculo familiar, como ser: la epilepsia refractaria, el autismo, la fibromialgia, el dolor crónico, dolor oncológico y no oncológico, visceral, neurítico, neuropático, las migrañas, las enfermedades inflamatorias intestinales, entre muchas otras [37] [11].

El acceso a la fitoterapia cannábica, con su acción multi target, en sujetos polimedicados permite además la reducción del consumo de medicamentos y de todos los efectos secundarios generados por el consumo de los mismos, los cuales en muchas ocasiones terminan siendo más deletéreos que los síntomas asociados a la patología de base [38][39][40][41][42][43].

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

### **1.3- Fitoterapia**

Las variedades de la planta del cannabis contienen alrededor de 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales aproximadamente 60 forman parte de la familia de los fitocannabinoides [44]. Los más estudiados desde un punto de vista terapéutico son el Delta-9- tetrahidrocannabinol (THC) predominantes en las plantas sativas y el Cannabidiol (CBD) predominantes en las plantas índicas, aunque cada vez hay más estudios que muestran el potencial interés médico de otros cannabinoides como por ejemplo el Cannabinol (CBN), de la Tetrahidrocannabivarina (THCV) o del Cannabigerol (CBG) [45][46]. En la planta, los fitocannabinoides se encuentran en sus formas ácidas (llamadas THCA, CBDA, y así respectivamente). En este estado, el THCA, por ejemplo, no tiene efecto psicoactivo. Mediante una reacción física, por aplicación de calor o luz, los fitocannabinoides se oxidan perdiendo un grupo carboxilo (se descarboxilan) y pasan a su forma neutra, que sí tiene actividad psicoactiva, estos cambios en la estructura molecular de los fitocannabinoides modula la interacción con los receptores y su respuesta biológica [47][48].

Además de los fitocannabinoides contenidos en la planta, existen otros compuestos químicos con potencial terapéutico, destacando especialmente los terpenos, a los que se le atribuyen parte de las propiedades organolépticas del cannabis [49]. Otras familias de compuestos de la planta del cannabis como los flavonoides, alcaloides, fitosteroles, etc. que prácticamente no han sido estudiadas todavía. La presencia de una cantidad tan elevada de diferentes compuestos puede ser una fuente de posibles interacciones farmacológicas entre los propios constituyentes, tanto de forma sinérgica como antagónica. Estudiando estas interacciones se ha podido observar que, en términos de eficacia y tolerabilidad, los resultados de los tratamientos con preparados de la planta completa han sido más prometedores frente al uso de cannabinoides aislados [50][51]. Este efecto fue descrito

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

por primera vez por Raphael Mechoulam en 1998, denominándolo efecto “séquito” o “entourage” [52]. El mejor ejemplo descrito hasta el momento es el de la pareja THC-CBD. El CBD aumenta la distribución y biodisponibilidad del THC (aumentando así su efecto terapéutico), aumenta su vida media en el organismo (inhibiendo su metabolización en el hígado por inhibición del citocromo p450) y reduce sus efectos adversos (el CBD tiene una potente actividad ansiolítica y antipsicótica y reduce la metabolización del THC a 11-hidroxi-THC, un producto de la degradación del THC con propiedades psicoactivas mucho más potentes que el THC)[53]. Aunque existen pocos estudios sobre este tema, se cree que el efecto séquito no se debe solamente a interacciones entre los diferentes cannabinoides, sino también a la interacción funcional entre cannabinoides y componentes no cannabinoides de la planta como los terpenos y flavonoides, entre otros [49].

Las bases fisiopatológicas que fundamentan la fitoterapia cannábica se sostienen principalmente en dos hechos; el complejo polimolecular funcional presente en la planta de cannabis y la amplia distribución, tisular, celular y subcelular de los receptores sensibles a la modulación.

#### **1.4-Económico**

La reducción del consumo de medicamentos implicaría un ahorro directo para el estado, como ocurre en los países desarrollados los medicamentos ingresan a la argentina con precios exorbitantes, la mayoría de ellos no representa un avance terapéutico significativo. El resultado es un aumento de riesgos para los pacientes y una sobrecarga para los sistemas de financiación públicos y privados [54].

En los Estados Unidos de Norte América, utilizando datos trimestrales a partir de las recetas de Medicaid (programa social de atención sanitaria para familias y personas con recursos limitados)  
**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



## *Universidad Nacional de Lanús*

### **RCS N° 086/21**

en el período 2007-2014, investigadores de la Universidad de Georgia, EEUU, han constatado la asociación entre las leyes médicas de cannabis y el número medio de recetas prescritas a los beneficiarios de Medicaid. Encontraron que el uso de MEDICAMENTOS recetados era más bajo en los estados con leyes médicas de cannabis que en aquellos sin dichas leyes en cinco de las nueve amplias áreas clínicas que estudiaron. Calcularon que si todos los estados hubieran tenido una ley de cannabis medicinal en 2014, el ahorro total podría haber sido de mil millones de dólares [41]. Como se mencionó anteriormente el acceso a la fitoterapia cannábica permite la reducción del consumo de medicamentos [38][39][40][41][42][43], incluso se lo ha asociado con una reducción de los costos médicos relacionados a la obesidad [55] y una disminución en el ausentismo laboral [56].

Según datos publicados por la organización mundial de la salud entre 2015 y 2050 el porcentaje de habitantes del planeta mayores a 60 años se duplicará, pasando de 12% al 22% y con esto la demanda de consumo de medicamentos asociados al dolor crónico en adultos. Se espera además que el 80 % de esas personas mayores vivan en países con ingresos limitados

[57]. Los ancianos sufren una mayor incidencia de patologías dolorosas, por lo que se deben establecer estrategias de tratamiento adecuadas para su evaluación y manejo, se estima que aproximadamente el 80% de los adultos mayores de 65 años presenta dolor asociado a una enfermedad crónica [58][59][60]. Este contexto supone desafíos que permitan garantizar sistemas sanitarios acordes a los cambios demográficos futuros, esto le otorga especial relevancia a la iniciativa.

Se estima que en la argentina el 30 % del presupuesto se destina a medicamentos, lo cual representa un 10% del PBI, que equivale a 1000.000.000 de dólares anuales.

### **1.5-Social**

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

En la actualidad somos testigos de un aumento del conocimiento no profesional sobre el cannabis en el saber colectivo, principalmente impulsado por su potencial terapéutico en estrategias de autoatención [8] [61]. Son los saberes no expertos, desarrollados por personas y colectivos no profesionales los que han motorizado el desarrollo de la terapéutica cannábica en la Argentina [61], que incluso en medio de tensiones y rechazos han traccionado a la biomedicina a realizar investigaciones que aporten al reconocimiento del valor terapéutico del cannabis [57][56][55][52][51][50][49]. De hecho, el interés de familiares y/o usuarios que encontraron alivio y mejora en su calidad de vida, junto con algunos profesionales de la salud, forjaron las condiciones necesarias para que en nuestro país se sancionara en 2017 la ley 27.350 de "Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados". Resulta fundamental dar respuesta a las urgentes demandas sociales de individuos y organizaciones sociales por el acceso a productos en base a cannabis, seguros y controlados y a precios accesibles (y no de dudosa procedencia, calidad, toxicidad, como son los productos que circulan en el medio local en el presente)

### **1.6-Derecho a la salud**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la salud como un completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedades, este concepto termina siendo una figura retórica, una tautología, que en el contexto actual, suena aún más vacío de sentido.

La Salud es un derecho humano básico y no puede tratarse como mercancía, limitando el acceso en función de la capacidad de pago. Si entendemos que la salud es un derecho, los medicamentos tiene que dejar de ser una mercancía para transformarse en un bien social. Por lo tanto, la accesibilidad debe estar garantizada por el Estado mediante la producción pública de

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

medicamentos.

En su libro Teoría social y salud, el Dr. Floreal Ferrara define a la eficiencia en relación a la salud como la disponibilidad de bienes y servicios sanitarios para toda la población al más bajo costo [62]. Para cumplimentar tal eficiencia, el producto a obtener deberá ser eficaz, es decir, más útil y beneficioso que nocivo o inútil. Debe ser capaz de alcanzar los objetivos y propósitos requeridos y debe hallarse disponible para todos, o bien podérselo aplicar, brindar, a todos los que deben beneficiarse con dicho producto.

La fitoterapia cannábica, surge como una demanda de la población que se ha volcado, en la mayoría de los casos, a un modelo de auto atención, que ha dado respuestas a todo tipo de sintomatologías [61]. Este modelo de auto atención pone a prueba los conceptos tradicionales del modelo médico hegemónico obligando a los profesionales de la salud a una actualización de conocimientos, en el mejor de los casos, o descalificar por prejuicio puro sin considerar el relato del que consulta.

Todo este movimiento que surge impulsado por la necesidad frente a una carencia de respuesta del sistema de salud a los usuarios, choca con un discurso médico que avala el uso de medicamentos muchas veces inútiles e ineficaces, cuando no mortales, impulsados por una publicidad mentirosa. Muchas veces los médicos transforman ese mensaje en su propio discurso, frente al enfermo, y lo entregan como instrumento final de la relación médico paciente.

## **2- Producción científica, capacitación y desarrollo tecnológico**

La Universidad Nacional de Lanús a través de sus áreas de cooperación y formación de posgrado, permitirá la capacitación de profesionales de diferentes disciplinas y la comunidad

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

misma, y su posibilidad que ese conocimiento sea multiplicado ya sea en el área de atención a la salud, o en las etapas agronómicas, como en la etapa de manufactura de derivados de la planta de cannabis en todas las presentaciones posibles para su uso medicinal terapéutico.

Complementariamente, el laboratorio buscará vincular al Instituto de Salud Colectiva con organizaciones sociales para colaborar en la vinculación entre clínica y epidemiología a partir del mejoramiento de las bases de datos y las historias clínicas que las mismas organizaciones y asociaciones llevan adelante (epidemiología popular), retomando sus datos, procedimientos, experticias para robustecerlas a partir de la sistematización científica e inaugurar líneas de investigación clínica sobre uso terapéutico de cannabis según tipos de malestar, población blanco, etc.; además, se realizarán estudios socioantropológicos sobre prácticas y experiencias de atención a partir del uso de productos derivados del cannabis.

Finalmente, el Laboratorio implicará un desarrollo de tipo tecnológico que involucra el diseño y la puesta en marcha del laboratorio necesario para la producción de derivados del cannabis con fines de investigación.

### **3-Mapa de actores**

#### **3.1-Socios estratégicos**

Deben fortalecerse las políticas públicas que implementen asociaciones estratégicas entre el ISCo y cooperativas surgidas de los cultivadores, la formalización de su saber ya adquirido en el marco universitario, y en el área de producción de materia vegetal.

En las alianzas sinérgicas aparecen áreas del estado que podrían implicarse en forma asociativa que serían estratégicas. El Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) con su conocimiento de suelos, el reaseguro por las características ambientales, meteorológicas, y el **FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

cuidado de la bioseguridad las plantas y las tierras de cultivo es un actor muy importante. El apoyo del El Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) en proyectos de investigación, el Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva (MinCyT) para el desarrollo tanto de piniciativas de investigación, como infraestructura de laboratorios donde en el ISCo pueda producir y hacer sus propios controles de calidad con las cromatografías de análisis de sus productos, son indispensables en esta etapa de construcción. Cooperativismo/Universidad Pública/CONICET/MinCyT, junto al INTA aparecen como áreas con un potencial sinérgico en la posibilidad de multiplicar conocimiento como llevar a la producción en escala de derivados de la planta de Cannabis para sus usos terapéuticos/medicinales.

### 3.2-Actores en conflicto

Los Actores ya presentes en el país de las Multinacionales Farmacéuticas, o Sociedades formadas para armado de sus productos con insumos que son provistos del exterior, como la importación de esos productos, con diferentes nombres de fantasía, se constituyen en un Actor presente, cuyas especialidades (al menos tres) ya estarían en curso su aprobación como Forma PHARMA, por el ANMAT. Estos productos constituyen instalar en el mercado Interno, con valores no solo dolarizados, sino que carentes de una relación lógica en la estructura de costos productos que se venden en red de Farmacias en 500 dólares, obteniendo rentabilidades de 1000%, cuando en países de origen tienen un 35% los cuales les generan aun así un de capital calculado en miles de millones de dólares. Además, esos productos no se corresponden con el concepto del llamado Efecto Sequito Cooperativo de la Planta, que solo lo da la presencia de todo el complejo polimolecular respetando el uso integral de la misma. El uso adaptado a formas Pharma desvirtúa el conocimiento y aplicación de sus bondades terapéuticas que mejoran síntomas graves, al mismo tiempo, en enfermedades crónicas complejas, que involucran alto nivel de sufrimiento y

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

padecimiento y que requieren la presencia de todos los constituyentes de ese complejo polimolecular funcional de cannabinoides, terpenos y flavonoides. Ese Actor está presente en nuestro país, como así las tradicionales farmacéuticas que podrían ver comprometidos su poder de acumulación de riqueza, con la reducción de ventas de sus tradicionales productos con la aplicación de la fitoterapia cannábica complementaria.

#### **4- Cooperación y vinculación**

Transitamos una época dominada por políticas neoliberales que han llevado a la destrucción y desintegración del tejido industrial, la desarticulación del aparato productivo, la emergencia alimentaria, sanitaria, social y laboral. En estos tiempos de pandemia, que agrava la situación precedente, aparece en la planta de *cannabis sativa L* y los insumos emergentes de la misma una posible oportunidad que involucre la reconstrucción de economías sustentables, con aporte invaluable a los interrogantes que nos interpelan, para bienestar en el desarrollo humano, generación de puestos de trabajo intensivo, reindustrialización con agregado en la cadena de valor, soberanía alimentaria y soberanía Sanitaria, energética e industrial.

En esta realidad resulta fundamental el rol del estado y las alianzas sinérgicas que se puedan establecer para una planificación al corto, mediano y largo Plazo. En este contexto debe ponerse en valor el conocimiento que atesoran los cultivadores de Cannabis, que en décadas de prohibicionismo salvaguardaron y perfeccionaron este saber. Saber que se multiplico con la aparición en escena de colectivos de familiares que en la búsqueda angustiada de mejoría de calidad de vida encontraron en la planta respuestas que el ni estado ni la medicina tradicional pudieron ofrecer.

Recientemente a través de la resolución N.º 59/2019 el instituto Nacional de Semillas (INASE) establece las condiciones para las actividades de producción, difusión, manejo y acondicionamiento que se lleven a cabo en invernáculos y/o predios de seguridad con *cannabis*  
**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

*sativa L* en la republica argentina [63]. En este Horizonte aparecen emprendedores de la pequeña y mediana Industria (Pymes), con el interés de desarrollo de plantaciones de Cannabis, que ya tienen un conocimiento adquirido y en su constitución a profesionales que responden a su razón y objeto social, que pone el énfasis en su aplicación terapéutica. Estos actores sociales que ya tienen conocimiento adquirido también pueden participar de emprendimientos mixtos desde el estado y privados, junto al cooperativismo y organizaciones sociales de cultivadores y familiares en una asociación virtuosa y sinérgica. El rol de los cultivadores resulta fundamental en la construcción de la cadena de valor, son en la actualidad los que tienen el conocimiento más acabado de todo el ciclo de la planta, desde su siembra a la cosecha. Su organización en cooperativas como posibles proveedores de la materia vegetal a las áreas específicas del estado debería ser considerada.

## **5- Marco legal**

El presente se adecuará en función de los estatutos y reglamentos vigentes de la UNLA, en lo particular se busca crear un laboratorio de producción de derivados del cannabis con fines de investigación, para poner a disposición de organizaciones sociales, usuarios, empresas, productos seguros y controlados en términos de calidad y toxicidad.

El Laboratorio se justifica y enmarca en:

- 1) la Ley 27.350/2017, "Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados", de su reglamentación a través del Decreto Reglamentario 883/2020, que establecen un marco regulatorio nacional 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.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

### **RCS N° 086/21**

- 2) el proyecto de ley del poder ejecutivo de la PBA, que propicia la modificación de la ley 14.924 y la creación de la Agencia Provincial del Cannabis como entidad autárquica (Exp PE-12/20-21).
  
- 3) la proliferación de más de 20 ordenanzas municipales (sólo en la Provincia de Buenos Aires, esta tendencia se extiende por toda la república) que regulan el uso medicinal del cannabis contemplando en algunos casos la producción estatal en cultivos comunitarios, producciones cooperativas (Hurlingham, San Vicente, General Lamadrid).

## **6- Cadena del proceso**

### Proceso de producción

El proceso de producción del extracto oleoso de *cannabis sativa L* se detalla en la figura 1, involucra:

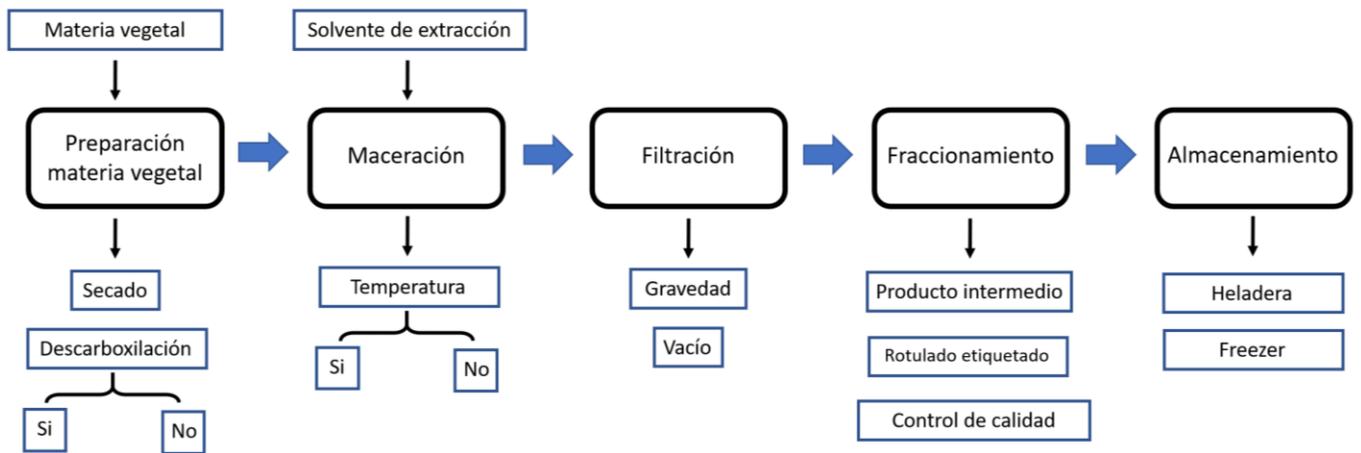
1. Preparación de la materia vegetal para la posterior extracción de los principios activos.
2. Maceración (extracción de los principios activos en aceite de oliva)
3. Filtración para lograr separación de la materia vegetal y el aceite con los principios activos
4. Fraccionamiento en producto intermedio o gotero definitivo
5. Control de calidad
6. Almacenamiento en frío.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



Universidad Nacional de Lanús

RCS N° 086/21



**Figura 1.** Detalle de la cadena del proceso de producción de extractos de cannabis sativa L.

### Preparación de la materia vegetal

En caso de ser necesario la materia vegetal debe ser sometida a un proceso de secado para la eliminación del agua presente. A su vez, dependiendo del producto final buscado la cannabinoides presentes en la materia vegetal pueden someterse o no al proceso de descarboxilación (ver página 14). La temperatura y los tiempos estipulados [64] para el proceso se muestran en la siguiente tabla:

| Tipo de Cannabinoid | Temperatura (°C) | Tiempo (min) |
|---------------------|------------------|--------------|
| TH                  | 110              | 30           |
| CB                  | 110              | 30           |

En este paso se realizará el proceso de homogenización de la materia vegetal con posteriores controles de calidad, que involucran la detección de metales pesados, agrotóxicos, microorganismos patógenos, residuos biológicos. Se realizará también la cuantificación de los perfiles de cannabinoides y terpenos.



## *Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

### Maceración

Es la operación fundamental del proceso, involucra el contacto entre la materia vegetal y el solvente, en la cual se extraen los principios activos de la planta. El proceso de macerado se ve influenciado por las siguientes variables; temperatura, el tiempo de maceración, la agitación y la relación entre gramos de flores/aceite de oliva.

- 1- **Temperatura de maceración:** La temperatura constituye una variable crítica de control en el proceso de maceración, el suministro de energía externa (calor) permite una aceleración del proceso de extracción. Se definen entonces dos tipos de procesos de maceración, en frío y en calor; en el caso de la maceración en calor la temperatura debe ser estrictamente controlada ya que altas temperaturas pueden causar daños irreversibles en la materia prima, el solvente y por consiguiente al producto terminado.
- 2- **Tiempo de maceración:** El tiempo de maceración varía en función del agregado de energía externa, de este modo se define un intervalo de 4 h a 80 ° C en la maceración en caliente, y 30 días en el macerado en frío (temperatura ambiente)
- 3- **Relación materia vegetal/solvente:** La relación definida para el proceso de extracción es de 1 gr/25 ml.

### **Detalle del proceso de maceración**

**Maceración en frío:** La maceración en frío se realizará en frascos de vidrio, sin la aplicación de energía externa, de la siguiente manera:

1. Selección y procesado del material vegetal.
2. Introducción del material vegetal en los recipientes de vidrio.
3. Agregado del solvente de extracción.
4. Sellado del recipiente.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**



*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

5. Agitación.
6. Cumplido los 30 días de maceración se debe proceder al proceso de filtración.

**FIRMAN: JARAMILLO, Francisco Pestanha, Daniel Rodriguez Bozzani**

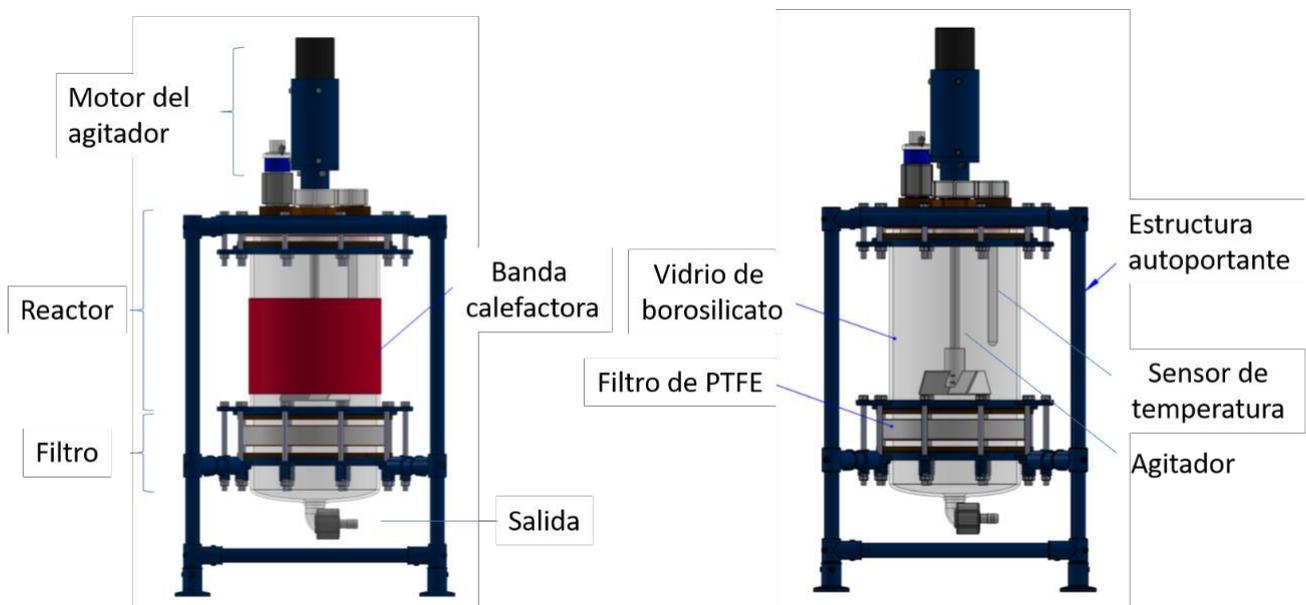


*Universidad Nacional de Lanús*

**RCS N° 086/21**

**Maceración en calor:** La maceración en calor se realizará aplicando energía a través de una fuente de calor externa un equipo reactor (figura 2), de la siguiente manera:

1. Selección y procesado del material vegetal.
2. Descarboxilación
3. Introducción del material vegetal en el macerador.
4. Agregado del solvente de extracción.
5. Sellado del recipiente.
6. Selección de los parámetros de extracción; 80 °C por 4 horas
7. Agitación.
8. Cumplido las 4 horas de maceración se deben destapar y dejar reposar media hora antes de pasar a la filtración.



**Figura 2.** Esquema del macerador. En el esquema de la izquierda se observa la banda calefactora de silicón que permite el control de la temperatura de extracción, por arriba el motor del agitador, por debajo se observa el sistema de filtración. A la derecha se puede observar el brazo del agitador y el sensor de temperatura.

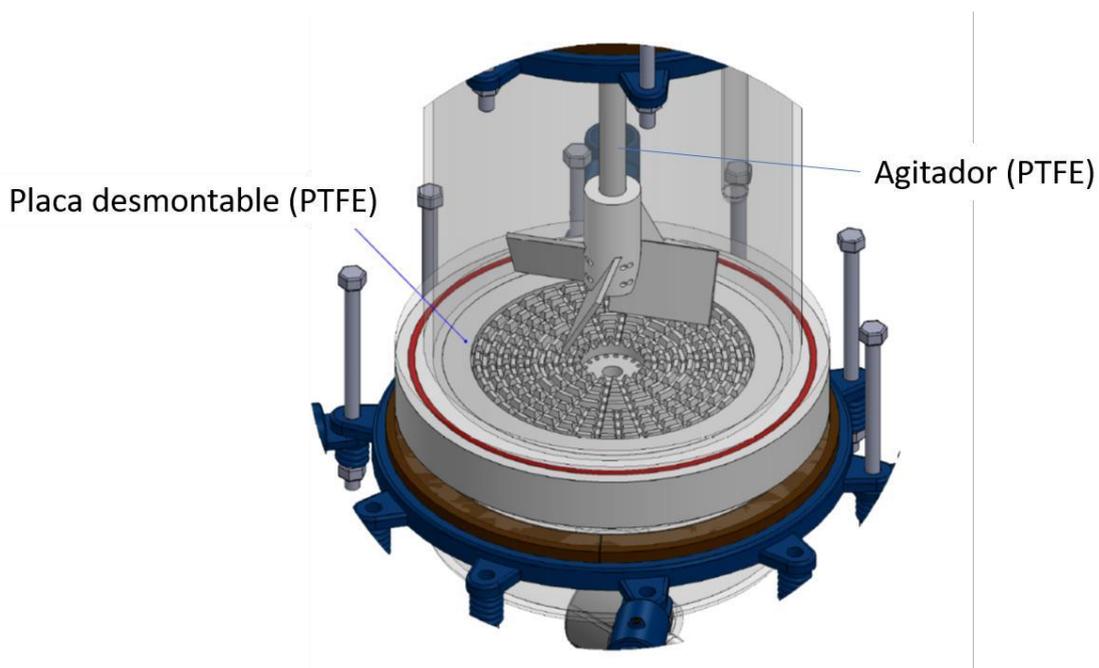


## Universidad Nacional de Lanús

RCS N° 086/21

### Filtración-recolección

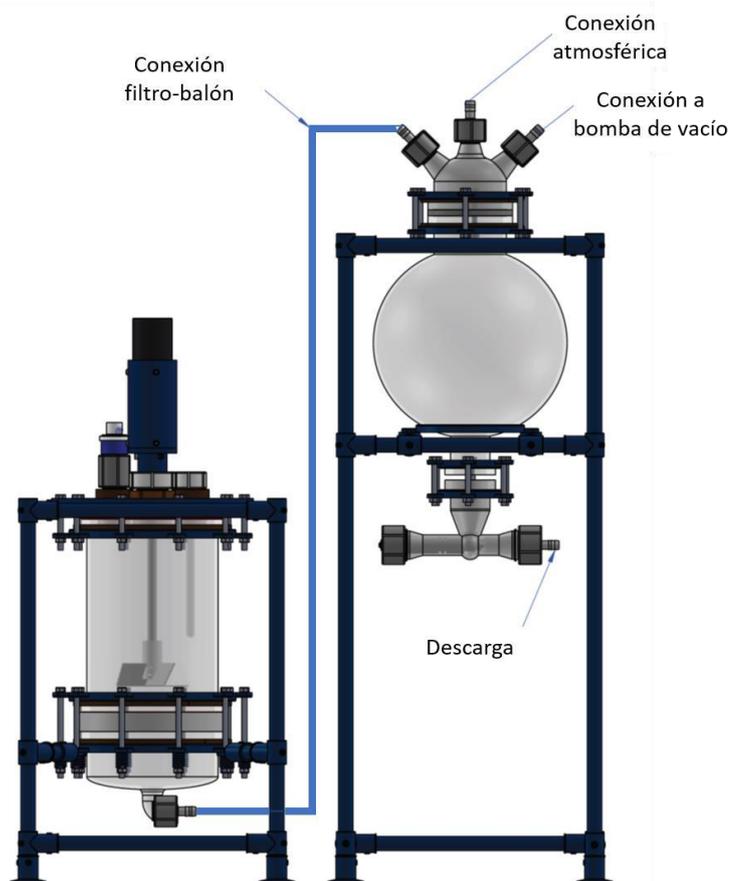
El filtrado involucra la separación del solvente de extracción de la materia vegetal, este proceso se realiza a través de un filtro de celulosa ubicado sobre una placa fenestrada desmontable de politetrafluoroetileno (PTFE) en la base del macerador (figura 3), la salida del filtro se conecta a un balón donde se recolecta el solvente de extracción para su posterior fraccionamiento (figura 4).



**Figura 3.** Esquema del sistema de filtrado. La figura muestra el filtro sobre el cual se monta el equipo reactor, consta de una placa desmontable de PTFE, sobre la cual se coloca un filtro de celulosa.



*Universidad Nacional de Lanús*



**Figura 4.** Esquema del sistema recolección. A través de la acción de una bomba de vacío el solvente de extracción es transportado desde el reactor, pasando por el filtro hacia el balón de recolección.

### Fraccionamiento

El pasaje del solvente de extracción filtrado al balón de recolección se produce a través de una bomba de vacío, en la base del balón se encuentra un drenaje que permite la recolección del solvente para su fraccionamiento en el producto intermedio, o en el producto final.



## *Universidad Nacional de Lanús*

- Producto intermedio: Botellas de color caramelo de 1 litro de capacidad.
- Producto final: Goteros de color caramelo de 20 o 30 ml de capacidad.

Para el llenado de los goteros se utiliza una máquina de llenado manual por bajada de pistón con una precisión de  $\pm 1$  ml (figura 5).



**Figura 5.** Máquina llenadora manual. Con capacidad de llenado de 3 ml a 50 ml, la regulación del llenado es mediante un tope mecánico el cual regula el recorrido de un embolo empujado por un pistón.

### Control de calidad

Durante el proceso de fraccionamiento se tomarán las muestras necesarias para evaluar las propiedades físico químicas del producto y realizar las mediciones cromatográficas necesarias para determinar la concentración de los principios activos presentes en el solvente.



*Universidad Nacional de Lanús*

Almacenamiento en frío

El producto intermedio y/o el producto final será conservado en frío a 4 °C en heladeras o a -20 °C en freezer.

## 8-Bibliografía:

- [1] S. Pisanti and M. Bifulco, “Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 6. Wiley-Liss Inc., pp. 8342–8351, 01-Jun-2019, doi: 10.1002/jcp.27725.
- [2] M. Touw, “The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet,” *J. Psychoactive Drugs*, vol. 13, no. 1, pp. 23–34, 1981, doi: 10.1080/02791072.1981.10471447.
- [3] C. Casacuberta *et al.*, *Aporte universitario al Debate Nacional sobre Drogas*. Montevideo: Udelar. CSIC, 2012.
- [4] M. B. Bridgeman and D. T. Abazia, “Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting,” 2017.
- [5] G. D. Ko, S. L. Bober, S. Mindra, and J. M. Moreau, “Medical cannabis – The Canadian perspective,” *Journal of Pain Research*, vol. 9. Dove Medical Press Ltd., pp. 735–744, 30-Sep-2016, doi: 10.2147/JPR.S98182.
- [6] E. B. Russo, “History of cannabis as medicine: Nineteenth century Irish physicians and correlations of their observations to modern research,” in *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*, Springer International Publishing, 2017, pp. 63–78.
- [7] A. W. Zuardi, “History of cannabis as a medicine: A review,” *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 28, no. 2. Associação Brasileira de Psiquiatria, pp. 153–157, 2006, doi: 10.1590/S1516-44462006000200015.
- [8] E. L. Menéndez, *Morir de alcohol: saber y hegemonía médica*. Distrito Federal, México : Alianza Editorial, 1990, 1990.
- [9] J. M. Mcpartland and P. Pruitt, “Sourcing the Code: Searching for the Evolutionary Origins of Cannabinoid Receptors, Vanilloid Receptors, and Anandamide.”
- [10] F. Shahbazi, V. Grandi, A. Banerjee, and J. F. Trant, “Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: The Story so Far,” *iScience*, vol. 23, no. 7. Elsevier Inc., 24-Jul-2020, doi: 10.1016/j.isci.2020.101301.



*Universidad Nacional de Lanús*

- [11] J. A. R. Atance, *Efectos terapéuticos de los cannabinoides*, Primera. Madrid: Reprografía Digital y Servicios CEMA,S.L. C/ Resina, 13-15, nave 2-5 Madrid 28021, 2017. [12] S. Zou and U. Kumar, “Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 3. MDPI AG, 13-Mar-2018, doi: 10.3390/ijms19030833.
- [13] H. C. Lu and K. MacKie, “An introduction to the endogenous cannabinoid system,” *Biological Psychiatry*, vol. 79, no. 7. Elsevier USA, pp. 516–525, 2016, doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
- [14] A. Busquets-Garcia, J. Bains, and G. Marsicano, “CB 1 Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 43, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 4–20, 01-Jan-2018, doi: 10.1038/npp.2017.206.
- [15] R. J. Silver, “The Endocannabinoid System of Animals,” *Animals*, vol. 9, no. 9, p. 686, Sep. 2019, doi: 10.3390/ani9090686.
- [16] P. Reggio, “Endocannabinoid Binding to the Cannabinoid Receptors: What Is Known and What Remains Unknown,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, no. 14, pp. 1468–1486, Mar. 2010, doi: 10.2174/092986710790980005.
- [17] J. Fernández-Ruiz, “Cannabinoid drugs for neurological diseases: What is behind?,” *Revista de Neurologia*, vol. 54, no. 10. Revista de Neurologia, pp. 613–628, 2012, doi: 10.33588/rn.5410.2011689.
- [18] A. Howlett, L. Blume, and G. Dalton, “CB1 Cannabinoid Receptors and their Associated Proteins,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 17, no. 14, pp. 1382–1393, Mar. 2010, doi: 10.2174/092986710790980023.
- [19] J. Hirvonen *et al.*, “Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB 1 receptors in chronic daily cannabis smokers,” *Mol. Psychiatry*, vol. 17, no. 6, pp. 642–649, Jun. 2012, doi: 10.1038/mp.2011.82.
- [20] K. Mackie, “Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system,” *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 168, no. 168, pp. 299–325, 2005, doi: 10.1007/3-540-26573-2\_10.
- [21] A. Dhopeswarkar and K. Mackie, “CB2cannabinoid receptors as a therapeutic target-what does the future hold?,” *Mol. Pharmacol.*, vol. 86, no. 4, pp. 430–437, Oct. 2014, doi: 10.1124/mol.114.094649.
- [22] B. Bie, J. Wu, J. F. Foss, and M. Naguib, “An overview of the cannabinoid type 2 receptor system and its therapeutic potential,” *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 31, no.



*Universidad Nacional de Lanús*

4. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 407–414, 01-Aug-2018, doi: 10.1097/ACO.0000000000000616.
- [23] C. Turcotte, M. R. Blanchet, M. Laviolette, and N. Flamand, “The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 73, no. 23. Birkhauser Verlag AG, pp. 4449–4470, 11-Jul-2016, doi: 10.1007/s00018-016-2300-4.
- [24] S. A. Rieder, A. Chauhan, U. Singh, M. Nagarkatti, and P. Nagarkatti, “Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression,” *Immunobiology*, vol. 215, no. 8. NIH Public Access, pp. 598–605, Aug-2010, doi: 10.1016/j.imbio.2009.04.001.
- [25] ANMAT, “Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos terapéuticos de los cannabinoides,” *Ministerio de Salud de la Nación, Argentina*, 2016. [Online]. Available: [http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS\\_Cannabinoides.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf). [Accessed: 30-Mar-2020].
- [26] H. J. VanDolah, B. A. Bauer, and K. F. Mauck, “Clinicians’ Guide to Cannabidiol and Hemp Oils,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 94, no. 9. Elsevier Ltd, pp. 1840–1851, 01-Sep-2019, doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003.
- [27] C. Larsen and J. Shahinas, “Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials,” *J. Clin. Med. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 129–141, 2020, doi: 10.14740/jocmr4090.
- [28] F. Grotenhermen, “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids,” *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 42, no. 4. Clin Pharmacokinet, pp. 327–360, 2003, doi: 10.2165/00003088-200342040-00003.
- [29] T. R. Spindle *et al.*, “Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users,” *Drug Alcohol Depend.*, vol. 211, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107937.
- [30] M. A. Huestis, “Human cannabinoid pharmacokinetics,” *Chemistry and Biodiversity*, vol. 4, no. 8. NIH Public Access, pp. 1770–1804, 2007, doi: 10.1002/cbdv.200790152.
- [31] C. García, C. Palomo-Garo, Y. Gómez-Gálvez, and J. Fernández-Ruiz, “Cannabinoid–dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 173, no. 13. John Wiley and Sons Inc., pp. 2069–2079, 2016, doi: 10.1111/bph.13215.
- [32] L. M. Borgelt, K. L. Franson, A. M. Nussbaum, and G. S. Wang, “The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis,” *Pharmacotherapy*, vol. 33, no. 2, pp. 195–209, Feb. 2013, doi: 10.1002/phar.1187.



*Universidad Nacional de Lanús*

- [33] J. L. Croxford and T. Yamamura, “Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases?,” *Journal of Neuroimmunology*, vol. 166, no. 1–2. J Neuroimmunol, pp. 3–18, Sep-2005, doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.04.023.
- [34] O. Almogi-Hazan and R. Or, “Cannabis, the endocannabinoid system and immunity—the journey from the bedside to the bench and back,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 12. MDPI AG, pp. 1–17, 02-Jun-2020, doi: 10.3390/ijms21124448.
- [35] V. E. Mendizábal and E. Adler-Graschinsky, “Cannabinoids as therapeutic agents in cardiovascular disease: A tale of passions and illusions,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 151, no. 4. Wiley-Blackwell, pp. 427–440, 02-Jun-2007, doi: 10.1038/sj.bjp.0707261.
- [36] G. Cacciola *et al.*, “Cannabinoids and reproduction: A lasting and intriguing history,” *Pharmaceuticals*, vol. 3, no. 10. MDPI AG, pp. 3275–3323, 2010, doi: 10.3390/ph3103275.
- [37] A. Bekker, “Cannabis use and non-cancer chronic pain,” *The Lancet Public Health*, vol. 3, no. 10. Elsevier Ltd, p. e468, 01-Oct-2018, doi: 10.1016/S2468-2667(18)30178-6.
- [38] P. Lucas, E. P. Baron, and N. Jikomes, “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*, vol. 16, no. 1. BioMed Central Ltd., 28-Jan-2019, doi: 10.1186/s12954-019-0278-6.
- [39] S. S. Stith, J. M. Vigil, I. M. Adams, and A. P. Reeve, “Effects of Legal Access to Cannabis on Scheduled II–V Drug Prescriptions,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–64.e1, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.017.
- [40] J. M. Corroon, L. K. Mischley, and M. Sexton, “Cannabis as a substitute for prescription drugs - A cross-sectional study,” *J. Pain Res.*, vol. 10, pp. 989–998, May 2017, doi: 10.2147/JPR.S134330.
- [41] A. C. Bradford and W. D. Bradford, “Medical Marijuana laws may be associated with a decline in the number of prescriptions for medicaid enrollees,” *Health Aff.*, vol. 36, no. 5, pp. 945–951, May 2017, doi: 10.1377/hlthaff.2016.1135.
- [42] B. J. Piper *et al.*, “Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep,” *J. Psychopharmacol.*, vol. 31, no. 5, pp. 569–575, May 2017, doi: 10.1177/0269881117699616.
- [43] N. Zaller, A. Topletz, S. Frater, G. Yates, and M. Lally, “Profiles of Medicinal Cannabis Patients Attending Compassion Centers in Rhode Island,” *J. Psychoactive Drugs*, vol. 47, no. 1, pp. 18–23, Jan. 2015, doi: 10.1080/02791072.2014.999901.



*Universidad Nacional de Lanús*

- [44] Z. Atakan, "Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals," *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, vol. 2, no. 6. SAGE Publications, pp. 241–254, 2012, doi: 10.1177/2045125312457586.
- [45] P. Morales, D. P. Hurst, and P. H. Reggio, "Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture," *Progress in the chemistry of organic natural products*, vol. 103. NIH Public Access, pp. 103–131, 01-Jan-2017, doi: 10.1007/978-3-319-45541-9\_4.
- [46] T. E. Gaston and D. Friedman, "Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy," *Epilepsy and Behavior*, vol. 70, no. Pt B. Academic Press Inc., pp. 313–318, 01-May-2017, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.016.
- [47] M. M. Lewis-Bakker, Y. Yang, R. Vyawahare, and L. P. Kotra, "Extractions of Medical Cannabis Cultivars and the Role of Decarboxylation in Optimal Receptor Responses," *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 4, no. 3, pp. 183–194, Sep. 2019, doi: 10.1089/can.2018.0067.
- [48] J. M. McPartland, C. MacDonald, M. Young, P. S. Grant, D. P. Furkert, and M. Glass, "Affinity and Efficacy Studies of Tetrahydrocannabinolic Acid A at Cannabinoid Receptor Types One and Two," *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 87–95, Jan. 2017, doi: 10.1089/can.2016.0032.
- [49] E. B. Russo, "Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects," *British Journal of Pharmacology*, vol. 163, no. 7. Wiley-Blackwell, pp. 1344–1364, Aug-2011, doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x.
- [50] F. A. Pamplona, L. R. Da Silva, and A. C. Coan, "Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis," *Frontiers in Neurology*, vol. 9, no. SEP. Frontiers Media S.A., 12-Sep-2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00759.
- [51] S. Blasco-Benito *et al.*, "Appraising the 'entourage effect': Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 157, pp. 285–293, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.025.
- [52] S. Ben-Shabat *et al.*, "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 353, no. 1, pp. 23–31, Jul. 1998, doi: 10.1016/S0014-2999(98)00392-6.
- [53] D. L. Boggs, J. D. Nguyen, D. Morgenson, M. A. Taffe, and M. Ranganathan, "Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Î " 9-Tetrahydrocannabinol," *Neuropsychopharmacology*, vol. 43, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 142–154, 01-Jan-2018, doi: 10.1038/npp.2017.209.
- [54] M. Cañas, H. O. Buschiazso, and M. A. Urtasun, "Therapeutic value and price of the new



*Universidad Nacional de Lanús*

- pharmaceuticals commercialized in Argentina: Are they worth what they cost?,” *Salud Colect.*, vol. 15, no. 1, pp. e1962–e1962, Mar. 2019, doi: 10.18294/sc.2019.1962.
- [55] J. J. Sabia, J. Swigert, and T. Young, “The Effect of Medical Marijuana Laws on Body Weight,” *Heal. Econ. (United Kingdom)*, vol. 26, no. 1, pp. 6–34, Jan. 2017, doi: 10.1002/hec.3267.
- [56] D. F. Ullman, “The Effect of Medical Marijuana on Sickness Absence,” *Health Econ.*, vol. 26, no. 10, pp. 1322–1327, Oct. 2017, doi: 10.1002/hec.3390.
- [57] “OMS,” 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>. [Accessed: 05-Feb-2018].
- [58] H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher, “Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment,” *Eur. J. Pain*, vol. 10, no. 4, p. 287, 2006, doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- [59] A. Javier de Andrés, B. Juan Pablo Acuña, and S. Alicia Olivares, “Dolor en el paciente de la tercera edad,” *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 25, no. 4, pp. 674–686, Jul. 2014, doi: 10.1016/s0716-8640(14)70089-6.
- [60] E. Ickowicz, “Pharmacological management of persistent pain in older persons,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 57, no. 8. J Am Geriatr Soc, pp. 1331–1346, Aug-2009, doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
- [61] M. Cecilia Díaz, “Convertirse en especialista en cultivo y uso terapéutico de cannabis. Contextos, conocimientos y formas de asesoramiento entre activistas cannábicos en Argentina,” *REDES*, vol. 26, no. 50, pp. 209–233, Jul. 2020, doi: 10.48160/18517072re50.15.
- [62] “Ferrara, Floreal. Teoría social y salud. . | CEDINPE - Centro de Documentación e Investigación acerca del Peronismo.” [Online]. Available: <http://cedinpe.unsam.edu.ar/content/ferrara-floreal-teoría-social-y-salud>. [Accessed: 29-Mar-2021].
- [63] “Texto completo| Argentina.gob.ar.” [Online]. Available: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-59-2019-320532/texto>. [Accessed: 24-Mar-2021].
- [64] M. Wang *et al.*, “Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry,” *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 262–271, Jan. 2016, doi: 10.1089/can.2016.0020.