



La Plata, 28Diciembre2020

Coordinador

Dr. Marcelo Morante

Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales del Cannabis

Ministerio de Salud de la Nación

Estimado doctor Morante, en mi carácter de Prosecretario de Vinculación Tecnológica e investigador de la Universidad Nacional de La Plata, tengo el agrado de dirigirme a usted a fin de solicitarle, dar inicio al trámite y apertura del expediente correspondiente al proyecto titulado "*Proyecto Cooperativo y Multidisciplinario de Cultivo de Cannabis Terapéutico*" para su presentación en el Programa nacional que usted coordina, en la órbita del Ministerio de Salud de la Nación y en el marco de la ley 27.350 para la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados.

Esperando poder tener una respuesta favorable a este pedido, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Dr. Christian Weber

Proyecto Cooperativo y Multidisciplinario de Cultivo de Cannabis Terapéutico

A-Información del grupo de trabajo

Solicitante: Dr. Christian Weber

Razón social: Universidad Nacional de La Plata

Domicilio: calle 7 N 776, La Plata.

Representante Legal y/o apoderado:

- Nombre: Andreau Ricardo Hipólito y Erben Federico Mauricio
- DNI: 16.532.588 ; 24.732.696.
- Cargo en la institución: Decanos de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales UNLP y de la Facultad de Ciencias Exactas UNLP, respectivamente
- Correo electrónico: decano@agro.unlp.edu.ar; decanato@exactas.unlp.edu.ar
- Teléfono: 0221-4236758; 0221 422-6977
- Dirección: calle 60 y 119; calle 115 y 47

Responsable Técnico Titular:

- Nombre: Christian Weber
- Título Profesional: Doctor en Ciencias Agrarias, Especialista en Gestión de la Educación Superior e Ingeniero Agrónomo.
- Matrícula: 02566 Colegio de Ingenieros Agrónomos PBA
- DNI: 24704350
- Cargo en la Institución: Docente-Investigador, Prosecretario de Vinculación Tecnológica UNLP.
- Correo electrónico: cweber@ciop.unlp.edu.ar
- Teléfono: 221-4773501
- Dirección: Pasaje 8A N 17, La Plata.

Datos de la nómina del personal técnico autorizados a acceder al predio/invernáculo/lugar de guarda:

- Nombre: Jorge Esteban Colman Lerner
- Número de Documento: 26.429.446
- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~

- Nombre: Jorge Oswaldo Aranda Mosquera
- Número de Documento: 19.058.826
- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~

- Nombre: Lucila Elordi
- Número de Documento: 29.310.421
- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~

- Nombre: Emanuel Hernán Carbonell
- Número de Documento: 31.552.096
- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~

- Nombre: Federico Gaston Alonso Garcia
- Número de Documento: 4.283.564-5

- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~
- Nombre: Jessica Vanesa Susbielles Mas
- Número de Documento: 31.507.929
- Habilitado (tache lo que no corresponda): predio/invernáculo/~~lugar de guarda~~

Datos de la institución /empresas que proveyeron las semillas:

- Nombre: YULUKA HEALTH HOLDINGS
- Dirección: Creek Road 46, Richmond Hill, On, L4B3B2 CANADA
- Teléfono: +1-416-817-7686
- Correo electrónico: info@yulukahealth.com
- Nombre: INNOVATERRA LTDA
- Dirección: Uruguay 891 - Oficina 3, CP50000 – Salto, URUGUAY
- Teléfono: +(598) 99 027 226, +(598) 94 851 916
- Correo electrónico: info@innovaterra.com.uy

B-Antecedentes teóricos y marco de investigación:

Resumen

La ley 27.350 se promulgó como resultado del intenso trabajo de usuarios del aceite de Cannabis para uso terapéutico en el tratamiento de diferentes patologías, como la epilepsia refractaria infantil, autismo, Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, etc., e incluso para el tratamiento de cuadros asociados a adicciones y depresión, entre otros. Actualmente, esta ley ya cuenta con una reglamentación y se han delimitado los aspectos relacionados con el cultivo de cualquier variedad de Cannabis en el territorio nacional. En este sentido, y tomando como referencia legislaciones y reglamentaciones de países como Canadá, Israel y Países Bajos, se propone iniciar un cultivo de Cannabis para fines terapéuticos, localizado en la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales de la Universidad Nacional de La Plata. En la actualidad en nuestra región se encuentra una gran variedad de germoplasma de Cannabis para uso médico o terapéutico de un alto valor para los usuarios que han encontrado en esta planta y sus derivados, una opción eficaz para aliviar numerosos síntomas y mejorar así su calidad de vida. Una vez se establezcan las condiciones iniciales de producción de las genéticas a utilizar, se desarrollará un proceso estandarizado de producción de material vegetal. Esta producción estará enmarcada en los principios de las buenas prácticas agronómicas y con estrictos controles de calidad que garanticen su inocuidad una vez implementados en la terapéutica y a disposición de todos aquellos usuarios que puedan utilizar las variedades producidas con fines terapéuticos. Es indispensable que las variedades utilizadas en este proyecto sean el punto de partida para el desarrollo del Cannabis en nuestra región a través del trabajo en conjunto y multidisciplinario que ubique una vez más a la universidad al servicio de los más necesitados y pueda generar conocimiento que logre ser transferido de la mejor manera a la población.

Justificación

Las plantas de Cannabis son el material de partida para una variedad de productos derivados tanto con fines recreativos como terapéuticos, como aceites, tinturas, resinas, cápsulas, cremas y muchos más. En la mayoría de los países donde se dispensa el Cannabis con fines terapéuticos como Canadá, Israel, Países bajos, España, Bélgica y algunos estados de EE.UU esta acción se realiza mediante prescripción facultativa a través de las farmacias. Argentina, actualmente se encuentra lejos de esta realidad; se accede al Cannabis terapéutico a través del autocultivo y en menor medida a través de la importación del aceite Charlotte's web de origen estadounidense, previo trámite en Registro Nacional de Usuarios de Cannabis RECANN y aprobación de la importación del aceite mediante trámite ante la ANMAT. Tanto el autocultivo de las plantas como el procesamiento del material vegetal se realizan de manera artesanal, sin controles ni protocolos estandarizados que garanticen la calidad y estabilidad del producto.

Los procesos de producción de Cannabis involucran procedimientos agrícolas e industriales, donde existe un elevado riesgo de contaminación, fallas, mal manejo y desviaciones que deben minimizarse mediante la estandarización y el debido control.

Los procedimientos e instrucciones de trabajo deben estar detallados, así como las calibraciones, controles de procesos y validaciones necesarios para garantizar un producto final que cumpla con los requerimientos y especificaciones para su efectividad y seguridad en el uso terapéutico.

Hasta la fecha la ley 27.350 cuenta con una reglamentación producto del continuo esfuerzo e iniciativa de los usuarios, llegando a un día histórico con la promulgación del decreto 883 de 2020 dejando un poco más claro el escenario legal y las reglas de juego para los usuarios, acercándose un poco más a la realidad. Se están delimitando los aspectos relacionados con el control de calidad de los aceites o preparados para uso terapéutico y el Registro Nacional de Usuarios de Cannabis RECANN junto con ANMAT están poniendo en marcha los protocolos de registro y acceso al cannabis, no solo autorizando la importación de un tipo de aceite solo con CBD y para una sola patología que es la Epilepsia Refractaria, ajustándose a la realidad de los usuarios y abriendo la posibilidad de tratar otras patologías en las que el cannabis tiene una acción terapéutica favorable para el manejo de sus síntomas.

Este sistema de producción de plantas de Cannabis propuesto permitirá a los profesionales de la salud y pacientes tener un control sobre el origen de los aceites usados, así como la certidumbre a la hora de ser incorporados en la terapéutica. El control de calidad se enmarcará dentro de la ley 27.350 donde se establece: "El Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados" y plantea entre otras cosas la "investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados". Por esta razón y basándonos en la experiencia del grupo de trabajo y de legislaciones y reglamentaciones de países avanzados en el Cannabis para uso terapéutico como Canadá, Israel y Países Bajos se propone desarrollar y validar las metodologías para la producción del material vegetal necesario que pueda asegurar la calidad de los preparados que a futuro sean implementados en la terapéutica y no genere riesgos para la salud del paciente.

Marco teórico

El cannabis para uso terapéutico se referencia en la Farmacopea Nacional Argentina desde la segunda edición (Ley 10.983) aprobada en 1919 y publicada en 1921, hace referencia a la planta como cáñamo indiano, Nombre científico Cannabis Indicae describiendo las características de las flores, contenido de sesquiterpenos como el cannabeno y una resina tóxica que contiene un producto oleoso rojizo llamado en su momento cannabinol. En esta misma edición indica la forma de preparación del extracto alcohólico del cáñamo y sus dosis máximas por dosis y por 24 horas. En la tercera edición de la Farmacopea Nacional Argentina (Ley 12.729) aprobada en 1941 y publicada en 1943 y la cuarta edición (Decreto 4944 en 1955) se amplía la información del Cannabis como terapéutico herbal, de la droga y el extracto. Años después, dada su inclusión en la lista de estupefacientes, su monografía deja de incluirse en la Farmacopea Argentina.

Los principios activos de la planta de cannabis se denominan fitocannabinoides, se conocen unos 113 y están concentrados en las flores. Son compuestos terpenofenólicos de 21 átomos de carbono y que han sido encontrados únicamente en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides más conocidos y estudiados son el delta-9-tetrahidrocannabinol o tetrahidrocannabinol (THC), que es el de mayor efecto psicoactivo y a él se debe su clasificación como "Droga", el cannabidiol (CBD), que no tiene efectos psicoactivos, el cannabinol (CBN) y otros cuyos efectos no son del todo conocidos aún (CBC, CBG, THCV, etc.). Mientras el THC se utiliza para tratar la falta de apetito, dolor, glaucoma entre otros, el CBD tiene las mayores propiedades antitumorales, analgésicas y antiinflamatorias. Existen variedades de planta cuyo contenido es alto en CBD y bajo en THC y son las más usadas con fines médicos. Las flores de la planta hembra de cannabis contienen una cantidad de THC diez veces mayor que las hojas, mientras que los tallos y semillas tienen niveles mucho más bajos. A su vez los fitocannabinoides se los puede encontrar en su forma neutra (THC, CBD, CBN, etc.) o en su forma ácida (THC-A, CBD-A, etc.).

El aceite de cannabis es el producto más utilizado con fines medicinales por lo que en los últimos años, se ha hecho muy popular en ciertos países debido al movimiento para legalizar el cannabis. Este aceite es el producto resinoso y pegajoso que se obtiene al eliminar el solvente de los extractos que contienen los fitocannabinoides de las flores (cogollos) de la planta y que se preparan con diferentes solventes (butano, alcohol isopropílico, etanol o hexano). Su contenido de THC y CBD puede variar según la variedad del vegetal y las condiciones de elaboración. Al ser estos productos derivados de una planta que es sometida a procesos de cultivo y procesamiento industrial, semi industrial o artesanal, existen circunstancias que pueden favorecer la incorporación involuntaria de sustancias no deseadas. Hasta el momento existen algunas normas que pueden servir de guía como la Farmacopea europea en su capítulo dedicado al control de calidad de productos herbales o en su homóloga la Farmacopea americana en su monografía para productos herbales usados en la terapéutica, sin embargo, es pertinente que se establezca en nuestro país los lineamientos dedicados a todos los procesos que deben intervenir en la producción del Cannabis con fines terapéutico y en la producción de Cáñamo industrial.

Los productos herbales incorporados en la terapéutica son sustancias a las cuales se les debe prestar particular atención ya que al pasar la mayor parte de su producción en

contacto con la tierra y en casos de producción extensiva, pueden estar expuestos a pesticidas o sustancias similares que, puedan resultar nocivas al momento de utilizar su biomasa para el consumo terapéutico.

La presencia de metales pesados en la planta de cannabis como en otro tipo de plantas se produce cuando estos están presentes en el sustrato en el cual se hace el cultivo o del agua que es utilizada para su riego. Es ya conocido que las plantas bioacumulan los metales pesados, razón por la cual es necesaria su identificación y cuantificación, así como los niveles permitidos o de tolerancia en la planta y/o sus derivados.

Los derivados del cannabis como los aceites son el producto del procesamiento de las flores del cannabis después de la cosecha y el secado, Estos procesos implican la manipulación de las flores y por tanto existe un alto riesgo de crecimiento o contaminación de microorganismos patógenos. Estos factores hacen necesario el estudio de la presencia o ausencia de estos microorganismos para garantizar la inocuidad del producto y por tanto disminuir el riesgo para la salud que estos puedan ocasionar, en especial en aquellos pacientes en tratamiento oncológico o inmunosuprimidos.

El 22 de septiembre del 2017 se aprobó la ley 27.350, conocida como ley de uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados, reglamentada por el decreto 883/2020. El punto principal de esta reglamentación establece que «las acciones de promoción y prevención deben estar dirigidas a las personas que, por padecer una enfermedad bajo parámetros de diagnósticos específicos y clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se les prescriba como modalidad terapéutica el uso de las plantas de Cannabis y sus derivados».

En la actualidad nuestro país no cuenta con una regulación que proporcione la información correspondiente a los niveles permitidos o los diferentes perfiles de fitocannabinoides en la planta de cannabis usada con fines terapéuticos o en algunos de sus derivados como los aceites. Es necesario que estos productos incorporados en la terapéutica proporcionen, como todo terapéutico, toda la información necesaria para que el personal de la salud la recomiende o administre según sea el caso, con total tranquilidad. Con el vacío metodológico actual y dado lo nuevo de esta terapéutica en nuestro país, es necesaria la puesta a punto de los parámetros mínimos a tener en cuenta en una sala de cultivo para una producción estandarizada de la planta de cannabis, así como para el cáñamo industrial.

En este contexto y ante la ausencia de una producción pública de la planta de cannabis y por tanto de sus derivados, es necesaria la implementación de un cultivo en condiciones controladas de producción en cada una de sus etapas, que asegure la calidad de los preparados y ayude a la capacitación de los usuarios y profesionales de la salud en todas las etapas del proceso productivo.

Objetivo general

Desarrollar un cultivo cooperativo de Cannabis terapéutico, con fines de investigación que sirva de punto de partida para el desarrollo de la temática en nuestra región.

Objetivos específicos

1. Cumplimentar las disposiciones legales ante el INASE, INTA y ANMAT que sean necesarias para el correcto funcionamiento y manejo técnico del cultivo.
2. Delimitar los procesos de producción que serán utilizados en el cultivo desde el ingreso de las cepas hasta el secado y procesamiento del material vegetal producido.
3. Establecer los principios de un sistema de control de calidad en cannabis.
4. Incorporar dos cepas de Cannabis terapéutico estabilizadas para realizar la puesta a punto del cultivo e iniciar el proceso de caracterización y estandarización de las cepas.
5. Iniciar el ciclo de producción y estandarización de los procesos de cultivo de dos cepas de cannabis doble propósito, terapéutico e industrial estabilizadas.

C. Marco metodológico

1. Selección de las cepas terapéuticas

I. HempINTERRA 18-01(Donación genética Uruguay)

- a. Nombre científico: *Cannabis sativa* L.
- b. Nombre común: CAÑAMO
- c. Centro/s de origen: INNOVATERRA LTDA.
- d. Datos de identidad del material: N°Registro 2018167 (INASE URUGUAY)
 - Variedad: CAÑAMO
 - Germoplasma: Semilla Feminizada
 - Origen: URUGUAY
 - Sexo: FEMINIZED
 - Código interno de identificación: INTERRA 18-01
 - Límite máximo de expresión de THC y CBD: 15% cbd 0.8 % thc

La Asociación Civil INDECANN tendrán el “Derecho de Obtentor” con registro en el INASE de la variedad genética INTERRA 18-01, donación de la empresa INNOVATERRA LTDA. para el uso exclusivo con fines de investigación, a su vez INDECANN cooperará con el equipo técnico de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales y el de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP en las prácticas agrícolas en el desarrollo de la variedad y la puesta a punto de los métodos de extracción.

Esta variedad genética, es una planta híbrida destina a la producción para uso terapéutico con excelentes resultados en las producciones realizadas en Uruguay, es una cepa con una alta concentración de CBD y muy baja de THC, los resultados arrojados en la biomasa obtenida pueden observarse en la Figura 1 y las Tablas 1 y 2.



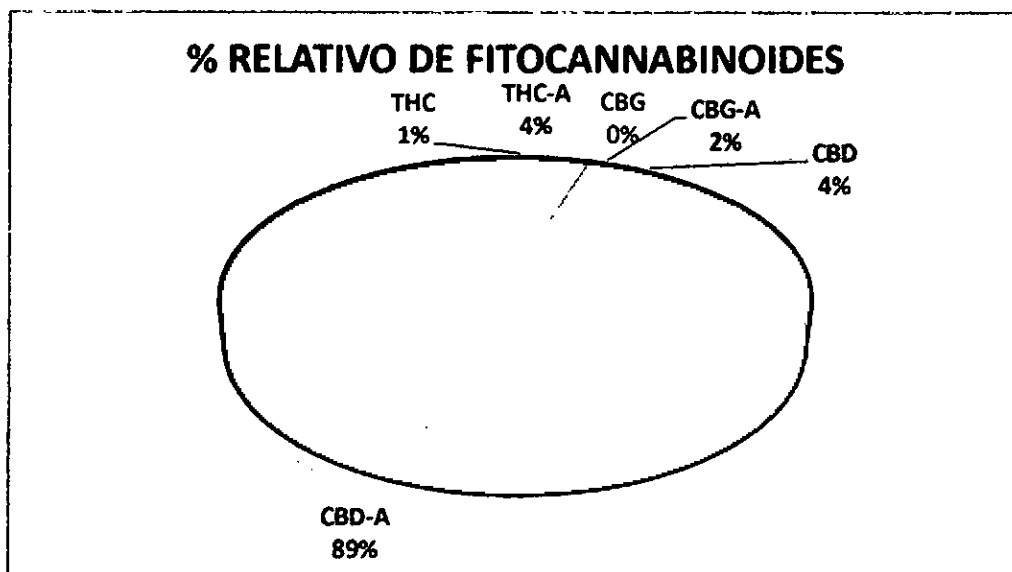


Figura 1. Perfil de fitocannabinoides de la cepa INTERRA 18-01 expresado en % relativo de fitocannabinoides. Análisis realizado por la técnica de HPLC-DAD (Fuente Innovaterra LTDA)

Tabla 1. Contenido total de Fitocannabinoides expresado en %p/p realizado mediante la técnica de HPLC-DAD

Contenido total de Fitocannabinoides	%P/P
CBD	16,4
THC	0,824
CBG	0,419

Tabla 2. Perfil de terpenos de la cepa Hempfedtoni expresado en % relativo mediante la técnica de GC-FID

Terpeno	%relativo
Alfapineno	13.9
Canfeno	-
Betapineno	6.10
Beta Myrceno	51.1
Delta 3 Careno	-
Alfa Terpineno	-
p-Cymeno	-
d-Limoneno	-
Ocimeno	-
Gamma-Terpineno	-
Terpinoleno	0.120
Linalol	0.989
Isopulegol	0.331
Geraniol	-
Beta-Carofileno	2.01
Alfa-Humuleno	-

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

01/20/2017 10:00 AM

Nerolidol	-
Guaiol	4.35
Alfa-Bisabolol	7.23
Eucaliptol	6.56

Estas características la convierten en una variedad genética de importante valor en aspectos terapéuticos donde por legislación o terapéutica no sea necesario el uso de THC, permitiendo un campo de cobertura en la investigación más amplio y variado.

II. Hemp Hope (Donación genética Colombia)

- a. Nombre científico: Cannabis sativa
- b. Nombre común: Cañamo
- c. Centro/s de origen: YulukaHealth Holdings
- d. Datos de identidad del material: Registró En ICA en trámite
 - Variedad: Hope
 - Germoplasma: Semilla Feminizada
 - Origen: Colombia
 - Sexo: Feminized
 - Código interno de identificación: Hope
 - Límite máximo de expresión de THC y CBD: 0,082% THC y 2,101% CBD

Esta genética es una genética de cannabis terapéutico con potencial para ser utilizada como cepa doble propósito, con un excelente rendimiento de acuerdo con los cultivos realizados en Colombia con relación a la producción de fibra y semillas. La misma tiene una altura promedio en cultivos intensivos de 3,50 y 4 metros de altura, lo que la posiciona dentro de las genéticas producidas en la actualidad con rendimientos similares a los del sudeste asiático y Turquía, y la diferencia de las producidas por ejemplo en Italia.

Al mismo tiempo tiene un 2% de CBD, en los estudios realizados en la biomasa obtenida, lo que para este tipo de cepas es alto, y permitiría en cultivos intensivos el desarrollo de productos derivados que utilizan este cannabinoide. La selección de esta cepa en el marco de nuestra investigación se propone para analizar, desarrollar y evaluar los procesos y rendimientos que puede tener esta cepa en la producción de fitocannabinoides en otras formas de presentación como: alimentos (animal y humano) derivados de la semilla y las flores de la planta y otros que se vienen investigando en el mundo. Esta genética se encuentra actualmente en el último proceso de revisión para el otorgamiento de los certificados fitosanitarios que otorga el gobierno de Colombia, un país que se ha ganado un lugar a nivel mundial en los controles realizados a sus semillas, asegurando la calidad de estas.

2. Selección de plantas madre

El objetivo primordial de esta selección es la obtención de las plantas madres de acuerdo con sus características fenotípicas que nos darán los clones para cultivar y obtener la resina para extracción, estos clones los obtendremos a través de un proceso de reproducción agámica vía esquejes que nos permitirá obtener una producción estable tanto para el cultivo como para la extracción de resinas, con valores regulares y reproducibles en el tiempo.

Las plantas de cannabis tienen la característica de ser machos, hembras o hermafroditas, y a su vez los factores de stress pueden determinar el sexo de las mismas, la ventaja de obtener madres es que todas sus descendencias serán del mismo sexo (femeninas). Las madres con las correctas labores culturales tienen un promedio de vida no menor a los 4 años.

Se comenzará el proceso de madres con la siembra por semillas, de cada variedad, realizaremos una siembra de 40 semillas, dando la posibilidad de poder elegir las mejores representantes de cada variedad, las que muestran mayor vigor, mejor formación fenotípica. Esta población irá disminuyendo por aquellas semillas que no empiecen el proceso de germinación, luego se irán apartando los ejemplares que se vean retrasados en el crecimiento o con algún carácter que consideremos negativo. Al llegar al momento del sexado, se harán esquejes del total de la población, que serán sometidos al proceso de floración, hasta obtener nuestro plantel definitivo de madres que será de 4 por cada variedad.

El sustrato a utilizar será homogéneo, libre de patógenos, se implementará una mezcla de turba, perlita, compost, lombricompost, vermiculita pinocha y tierra. Todos los sustratos deben ser nuevos y certificados como libres de patógenos, para no tener inconvenientes en la germinación y en el desarrollo de los primeros estadios vegetativos. Se optará realizar una producción en maceta, lo cual nos da cierto margen, para ir optimizando los cuidados en el recinto, el método de trabajo entre los distintos actores que llevarán a cabo la producción, y un reaseguro (resguardo) por algún problema energético.

El primer estadio será llevado en macetas de 1 litro, cuando obtengamos el desarrollo de los primeros 3 nudos, pasaremos a una maceta de 4 litros, hasta obtener un total de 6 nudos, donde realizaremos el esquejado de las mismas para llevar a un proceso de floración y poder distinguir entre machos y hembras, a esta etapa esperamos llegar con un plantel de 28 plantas por variedad, teniendo en cuenta el poder germinativo y cualquier otra limitante.

Posteriormente según su sexo y las características que creamos preponderantes para mantener en producción elegiremos nuestro plantel de madres, realizando un tercer trasplante, a un recipiente de unos 35 litros, que nos permita obtener un correcto desarrollo vegetativo de la planta, para ser esquejada de manera sistemática (mensual). Las macetas que utilizaremos son las de autopoda de raíz.

El proceso y la elección del plantel de madres, es fundamental para el desarrollo del proyecto, ya que pueden mantenerse en producción estable de esquejes por un periodo promedio de 4 años dando las mejores características para sus hijas. En el transcurso de estos 4 años, debemos darles las condiciones ambientales para mantener el estado vegetativo, las prácticas culturales para tener una madre

fuerte (poda de raíces, correcta poda para esquejado, suplementos minerales, y correcta desinfección de los elementos utilizados para evitar contaminación cruzada de patógenos).

3. Desarrollo y delimitación del cultivo bajo cubierta

Se partirá de un salón de cultivo de 5 x 10m, dividido en 3 partes como se muestra a continuación:

Espacio de madres

Espacio de vegetación

Espacio de floración

En el espacio de salón de madres se llevará a cabo el proceso de enraizamiento de los esquejes, en un aeroclonador, para obtener las condiciones de humedad alta que favorecen el enraizamiento y las condiciones de temperatura alrededor de los 22 grados centígrados y la luz adecuada (puede ser de tubos fluorescentes).

El salón de madres y la etapa vegetativa comparten el fotoperiodo de 18 horas de luz diarias, la calidad de la luz es un factor fundamental, junto con la cantidad de horas de esta, debemos brindar la cantidad de horas de luz en el espectro fotosintéticamente activo. Estos recintos se mantendrán separados para disminuir los riesgos de contagio de enfermedades y plagas. Se estima la etapa vegetativa en 30-40 días, cuando la planta alcanza los 20-30 centímetros se pasa a la siguiente etapa.

El espacio de floración tendrá un fotoperiodo de 12 horas, y una calidad de luz óptima para esta etapa, una humedad que ronde entre el 40% y el 60%, es clave la humedad en esta etapa para no tener problemas de hongos en las flores de las plantas hembra y una temperatura que esté entre los 20-26°C. Las plantas se ubicarán en macetas de 16 litros, cada tanda que entre en floración será de 30 plantas por variedad.

El espacio de floración es de 60 días aproximadamente, por lo cual, en esta parte del salón tendremos 2 tandas en estado de floración, unas tendrán 60 días y las otras 30 desde iniciado el ciclo. El espacio de madres tendrá 10 metros cuadrados, el de vegetación 10 metros cuadrados y el de floración 30 metros cuadrados.

Para todos los puntos anteriores debemos minimizar los riesgos de contaminación, que pueden producirse a través del operario en la indumentaria y las herramientas, será indispensable tener herramientas para cada sector, y ropa de trabajo adecuada que solo se utilice en estos espacios.

De cada espacio se tendrá el cuidado de no tener "contaminación de luz", según cada sector, la "contaminación" la podemos tener en cuenta tanto por falta de esta o por exceso. A su vez se procurará que las divisiones permitan el

correcto reflejo de la luz de las lámparas para perder la menor eficiencia lumínica posible en cada recinto.

Otro factor importante del salón de cultivo es su correcta renovación de gases, lo cual permite mantener el lugar con menor cantidad de carga de patógenos, y que permita el correcto intercambio de gases de la planta con el medioambiente. Para lo cual se utilizará un extractor que tenga la capacidad de sacar la totalidad del volumen de aire de la habitación en 5 minutos y ventiladores que ayuden al correcto movimiento del aire en el recinto.

El riego es otra parte fundamental de las instalaciones, utilizar riego por goteo será la manera más simple para realizarlo y nos permite fertilizar en la misma operación. A su vez se contempla la posibilidad de realizar riegos manuales por imprevistos, y es una de las tareas diarias de la sala de cultivo, así como el monitoreo constante del riego.

Desde el proceso de germinación hasta la etapa final de sexado y selección, transcurrirán 4-5 meses, esto permitirá tener un plantel de madres estables y comenzar los ciclos productivos sucesivos. A su vez permitirá tener un primer plantel de esquejes que se llevarán a floración y darán la primera tanda de producción.

En el transcurso de esta primera etapa se pondrá a punto el salón de cultivo, en sus 3 espacios: Espacio de madres, Espacio de vegetación y Espacio de floración. Se regularán las condiciones del recinto, para ajustar la calidad lumínica y los factores ambientales que sean óptimos para cada etapa, optimizando el circuito de recirculación de aire y extracción de este, la temperatura y la humedad de los espacios.

Se determinará la trazabilidad de las distintas variedades para observar su comportamiento, y desarrollo, así como su comportamiento ante plagas y enfermedades, la reacción que tienen a las distintas fertilizaciones y las labores culturales diarias. Al terminar un ciclo de cultivo se cosecharán las florescencias (cogollos) el material vegetal restante que no sea utilizado para las extracciones de fitocannabinoides, será llevado a un proceso de compostaje, los contenedores y línea de riego serán esterilizados para su reutilización y el sustrato será donado, para ser utilizado en cultivos hortícolas. Se debe considerar que, al ser una producción con altos requerimientos de energía externa, se debe poner especial atención, en todos los procesos de reciclado y reutilización de cada uno de los materiales y subproductos.

Método de propagación

La implementación del método de propagación a través de esquejes se basa en la experiencia del grupo de trabajo en estas condiciones, sin embargo, sería interesante sumar la técnica de cultivo in-vitro, aprovechando las

características y conocimientos del lugar de trabajo y de su personal, obteniendo un medio de cultivo y la posibilidad de conseguir explantes que puedan prosperar en la producción. Esto se justifica en el gran valor de obtener cepas de cultivo, que nos den parámetros de resinas óptimos, y que sean reproducibles.

Iluminación

Es un factor clave, ya que es el que más influye en el estado productivo de la planta, permitiendo extender su etapa vegetativa en el caso de las madres o acelerando el proceso de floración en los esquejes. Una selección errónea o problemas de iluminación harán perder meses de producción y/o productividad, por ejemplo, la falta de luz en las madres por un periodo mayor de 48 horas conllevará a un nivel de stress que causará la entrada en la etapa de floración de esta, lo cual dificultará el correcto enraizado de esquejes, y nos obligará a entrar en un proceso re-vegetativo y una pérdida de meses en la producción de plantas para la producción. Otro aspecto a tener en cuenta en el estrés lumínico es el hermafroditismo. No solo es el fotoperiodo un factor fundamental, sino también la calidad de este, se deberán dar las condiciones para obtener todo el potencial de las cepas seleccionadas, por lo cual se deberá brindar una correcta intensidad de luz en el correcto espectro fotolumínico. Los valores necesarios son: en estado de floración entre 35000 y 50000 lúmenes y en el estado vegetativo entre 15000 y 20000 lúmenes. Estos lúmenes se calculan de acuerdo con la superficie de cada uno de los espacios, dando como resultado la dotación de las lámparas necesarias para la producción.

Ventilación

El salón de cultivo cuenta con las condiciones adecuadas para la renovación del total del volumen del recinto en 5 minutos, eso es lo recomendado para mantener las mejores condiciones sanitarias y el correcto intercambio de gases de la planta para todos sus procesos fisiológicos., contando con un sistema de circulación a través de ventiladores en los espacios definidos generando un circuito de ventilación interna.

Para obtener una producción más estandarizada las plantas se mantendrán en contenedores con sustrato sobre la opción de hidroponía, por la dependencia de este último de la energía eléctrica, Es algo a tener en cuenta para su implementación en etapas, por lo tanto, comenzar por los contenedores, dará tiempo de gracia ante posible complicaciones y ajustes en la nutrición de las plantas.

La etapa de puesta a punto y estandarización de las plantas se basará en la obtención de madres para la producción de esquejes, que luego den la mayor cantidad de resinas luego del proceso de extracción. Razón por la cual se abren un sinnúmero de investigaciones básicas y aplicadas acopladas a la producción.

Cosecha y manipulado

El proceso de secado es un proceso fundamental ya que es aquí donde el producto final es mayormente manipulado, razón por la cual es importante su planeación y correcta finalización para obtener un producto óptimo. Para comenzar la cosecha se dejará de fertilizar al menos entre 7 a 10 días antes, así como dejar de aplicar cualquier tipo de producto de manera foliar hasta dos semanas antes de la misma con el objetivo de no acumular residuos indeseables en las hojas y flores. Tampoco aplicará sustancias que se puedan trasladar al vegetal en esta última etapa (aun utilizando bioinsumos para ello) y siempre optando por las medidas más inocuas como lo exigen las buenas prácticas agropecuarias y la transición agroecológica.

El momento indicado para la cosecha es relativo, dependiendo de diversas variables operativas en el proceso como: genética, fenotipo y tipo de producto final a cosechar. En términos generales una vez establecido el fotoperiodo de 12 horas, las flores estarán maduras una vez pasadas entre 6 a 12 semanas de acuerdo con las condiciones del área. El punto óptimo para cosechar será cuando la planta haya alcanzado la máxima producción de fitocannabinoides, pero sin comenzar su degradación para obtener un producto final óptimo. En cultivos de interior se busca que toda la planta alcance su máxima producción al mismo tiempo, hay casos en que las puntas florales más bajas, que han recibido menos luz, tardan más en madurar lo que podría derivar en otros momentos de corte estirando sus tiempos de desarrollo o una reducción en la producción lo que sería improductivo.

Existen tres puntos de corte, cosecha temprana, cosecha tardía y punto óptimo. Lo que varía entre estos es el producto final deseado, a nuestro interés, son los tricomas glandulares de carácter secretorio, notándose una variación en la tonalidad de los tricomas. Las glándulas de resina cambian de color a medida que maduran y este es el mejor indicador para determinar la madures del cogollo el momento para cosechar es cuando estos tricomas han desarrollado una cabeza esférica y aun son transparentes.

Se cosechará la planta entera o en ramas de 15 a 60 cm. Con una tijera o podadora se realizará la "manicura" en el momento inmediato a la cosecha, retirando las hojas grandes 1 o 2 días antes del corte definitivo de las plantas, esto facilitará el curado, acelerando el proceso de secado. Las hojas más grandes se cortarán en el lugar de unión al tallo, ya que dejar el peciolo puede

provocar crecimientos de microorganismos como hongos y levaduras y las hojas más pequeñas al ras del cogollo. Esta tarea se deberá realizar con guantes de látex para evitar contaminación de las flores y sobre una malla fina o vidrio con la finalidad de recolectar las gotas de resina que hayan caído en la superficie. Todos los implementos de corte deberán estar limpios y desinfectados. Finalmente se colgarán las ramas hasta su secado.

Secado

Luego de cumplir las buenas prácticas de manejo del proceso de cosecha, que reducirán las probabilidades de tener problemas en esta etapa tan importante, se deberá pasar a un recinto de secado, que debe tener las siguientes características:

- Temperatura óptima entre 18-24°C, temperaturas por debajo de 18°C retrasan el secado, por aumento de la humedad y superiores a 24°C secan demasiado rápido las flores.
- Humedad óptima entre 45-55%, humedad superior al 80% alarga el tiempo de secado y propicia la aparición de hongos. Mientras que inferiores al 40% causa un secado excesivamente rápido provocando pérdida de sabor y olor
- Luz: en este proceso no requerirá ningún tipo de luz, ni natural ni asistida.
- La manipulación será mínima, cada trabajo que se realice en esta parte es un factor que aumenta los riesgos, de bajar la calidad de las flores y por tanto de una resina con el mayor contenido de fitocannabinoides final.

El secado será determinado según las pretensiones requeridas para la materia prima al final del proceso, debido a que en su formato “crudo” obtendremos un perfil químico que se verá afectado tras la descarboxilación que se da durante el proceso de secado un claro ejemplo es entre los formatos ácidos y descarboxilados como el THC-A y el Δ -9 THC.

Durante este proceso se convierte hasta un 70% de las flores en vapor de agua y otros gases lo que deriva en reducción de peso y volumen en la materia vegetal. El transporte de fluidos continúa en el interior de la planta, pero a un ritmo más lento. Las células externas son las primeras en secarse, pero el fluido aún continúa moviéndose desde las células internas hacia las externas, para proporcionarles humedad. Los estomas se cierran poco después de la cosecha y los procesos naturales de la planta van llegando a su término a medida que esta se seca pero si esto sucediera demasiado rápido la clorofila y otros pigmentos, el almidón y los nitratos quedan atrapados en los tejidos de la planta.

El tiempo de secado dependerá de la temperatura, la humedad y la densidad del cogollo. Al realizar un secado relativamente lento de entre 7 y 10 días la humedad se evapora de manera regular dando tiempo suficiente a que se degraden los compuestos de la planta de manera adecuada.

El tamaño del espacio de secado será determinado por el volumen de la materia vegetal, siendo un espacio diferente al del espacio donde se está cultivando ya que las condiciones ambientales que se requieren para cultivar son diferentes de las necesarias para su secado, además plagas y hongos pueden migrar de unas a otras. Se realizará una revisión periódica de las plantas en proceso de secado para detectar cualquier síntoma característica no deseada manera temprana.

Luego de que las ramas y florecencias se hayan secado, aún contienen humedad en su interior, esta humedad afecta el sabor y la potencia. El curado elimina este exceso de humedad haciendo que el cogollo se seque uniformemente resaltando sus cualidades organolépticas.

El curado se logrará encerrando los cogollos en un contenedor, para crear un microclima que permite que la humedad del interior del cogollo se elimine homogéneamente, desplazando la humedad del interior hasta el exterior, permaneciendo los contenedores de curado en un lugar fresco, oscuro y seco. Estos deberán ser revisados todos los días y la duración del proceso de curado dependerá del espacio destinado para ello y de sus características de humedad, luz y temperatura.

Extracción

El método de extracción con etanol en loop cerrado con recuperación de solvente será el proceso a utilizar ya que es el más eficiente, minimiza los riesgos y el costo es relativamente bajo comparado con otros procesos, por ese motivo es el más utilizado en la industria mundial.

Por su parte la asociación civil INDECANN en convenios de trabajo en conjunto con FCE UNLP, proveerá el equipamiento, la mano de obra, el asesoramiento técnico y capacitación de profesionales del área.

Recepción de biomasa

Se creará ficha técnica incluyendo datos de cultivo, análisis cromatográficos y de bioseguridad. Se procederá al pesaje y homogenización del material vegetal.

Proceso de extracción con etanol

Luego del acondicionamiento del material con el etanol previamente enfriado a una temperatura bajo cero se procederá al lavado de la biomasa extrayendo los compuestos en el solvente. Luego de este proceso se pasará a la etapa de

"winterización"(volver a enfriar a temperatura bajo cero), para continuar con el filtrado.

Proceso de filtrado

Para el proceso de Filtrado se utilizará una batería de filtro, clarificadores de 20 micras, 10 y 5, luego Filtro de carbono de decoloración, luego pasa a filtro removedor de partículas y un filtro microbiológico, todo el proceso de filtrado se lleva a cabo de un loop cerrado evitando la contaminación cruzada.

Proceso de destilación

El proceso de destilación se llevará a cabo con un rotoevaporador el cual permite trabajar con presiones negativas, de esta manera se puede destilar a baja temperatura cuidando la calidad de los compuestos. Posteriormente el destilado pasa a un horno de vacío donde se terminará de purificar el material de todo contaminante y residuo de solvente. Terminado este paso se enviará el RAW (resina Fenólica) nuevamente a control de calidad.

Post control de calidad

Se generará un batch y se le asignará una ficha técnica y número de lote al RAW, para su posterior disolución en aceites, una vez finalizado este paso se llevará a cromatografía para tener los resultados de concentración de cannabinoides expresados en mg/ml de aceite. A los goteros resultantes se le pondrán miligramos totales y número de lote, quedando a disposición de las áreas que suscriban.

Todos estos procesos serán llevados a cabo en laboratorios aprobados para cada paso de acuerdo a la resolución vigente del organismo regulador (ANMAT). En nuestro caso se hará en el área de laboratorios de la facultad de ciencias exactas de la Universidad Nacional de La Plata.

Control de Calidad:

En la elaboración del aceite de cannabis con fines terapéuticos se debe tomar en cuenta tanto la variedad y la parte de la planta utilizada, así como el método de extracción que garanticen la calidad y el contenido de principios activos necesario, de tal manera que se pueda conocer con precisión la dosis y el tipo de fitocannabinoide que está recibiendo el usuario según la patología o síntoma a tratar, además de asegurarse la ausencia de posibles contaminantes provenientes del cultivo y proceso de extracción, tales como los pesticidas (principalmente organoclorados y organofosforados), metales pesados, solventes (del proceso de extracción) y microorganismos patógenos. Las pruebas analíticas del Cannabis para uso terapéutico son necesarias para

asegurar la calidad y definir la potencia terapéutica a través de la cuantificación del perfil de fitocannabinoides, constituyendo un punto crítico por las siguientes razones:

- La cuantificación de los perfiles de cannabinoides nos permite conocer la potencia de los preparados para que el profesional de la salud pueda determinar la dosificación adecuada.
- Las pruebas de control de calidad tanto en el cultivo como en el laboratorio proporcionan un sentido de seguridad pública y calidad del producto para el Cannabis terapéutico.

La evaluación de la calidad de los productos de la sala de cultivo para uso terapéutico y cáñamo industrial serán realizados cuantificando el perfil de compuestos activos (fitocannabinoides y terpenos) y controlando la ausencia de sustancias contaminantes (metales, pesticidas, etc):

Perfil de fitocannabinoides

Cuantificación de los fitocannabinoides mayoritarios se realizará mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección UV y espectrometría de masas.

- | | |
|--------------------------------------|---|
| • THC-A (ácido tetrahidrocannabinol) | • THCV-A (ácido Tetrahidrocannabivarinal) |
| • THC (tetrahidrocannabinol) | • CBG-A (ácido Cannabigerol) |
| • CBD (Cannabidiol) | • CBG (Cannabigerol) |
| • CBD-A (ácido Cannabidiol) | • CBC-A (ácido Cannabicromeno) |
| • CBN (Canabinol) | • CBC (Cannabicromeno) |
| • THCV (Tetrahidrocannabivarina) | |

Los valores totales de THC y CBD se deben calcular de la siguiente manera:

- $\text{THC total} = (\text{THC-A} * 0,877) + \text{d9-THC}$. Se expresarán en $\mu\text{g/g}$
- $\text{CBD total} = (\text{CBD-A} * 0,877) + \text{CBD}$. Se expresarán en $\mu\text{g/g}$

Contenido de Terpenos

Se realizará mediante cromatografía gaseosa (CG) con detección FID y espectrometría de masas, se expresarán en $\mu\text{g/g}$. Los principales terpenos a analizar son:

- | | |
|---------------|---------------|
| • mirceno | • terpinoleno |
| • pineno | • anfeno |
| • limoneno | • terpineol |
| • cariofineno | • felandreno |
| • linalol | • careno |

- humuleno
- sabineno
- geraniol

Contenido de residuos de pesticidas

Se analizarán los principales pesticidas usados en la Argentina y se realizarán mediante cromatografía gaseosa (CG) con detección por espectrometría de masas, se expresarán en $\mu\text{g/g}$.

- Acetoclor
- Aldrin
- Atrazina
- Azoxistrobin
- Bifentrin
- Butoxido de piperonilo
- Cipermetrina
- Clorpirifos
- Cyproconazole
- Deltametrina
- Diazinon
- Dieldrin
- Endosulfan I y II
- Endosulfan sulfato
- Endrin
- Epoxiconazol
- Fipronil
- Heptaclor
- Heptacloroepóxido
- Lambda Cialotrina
- Malation
- Matolaclor
- Metilparation
- o,p- DDD
- o,p-DDE
- o,p-DDT
- p,p-DDE
- p,p-DDT
- Paratión
- Permetrina
- Tebuconazol
- Trifluralina
- α -HCH
- β -HCH
- γ -HCH

Contenido de residuos de metales

Se realizará mediante espectroscopia de absorción atómica (AA) acoplada a horno de grafito, se expresarán en $\mu\text{g/g}$ y los metales a medir serán:

- Arsénico
- Cadmio
- Plomo
- Mercurio

Contenido de residuos de solventes

Los residuos de solventes se analizarán en las resinas o aceites elaborados con el producto final de la sala de cultivo que será donado a otras investigaciones según corresponda y la técnica a utilizar será mediante cromatografía gaseosa

(CG) con detección FID y espectrometría de masas. Los resultados expresarán en $\mu\text{g/g}$ o $\mu\text{g/mL}$. Los solventes para analizar serán los siguientes:

- Dicloroetano
- Acetona
- Acetonitrilo
- Benceno
- Cloroformo
- Etanol
- Hexano
- Isopropanol
- Diclorometano
- Metanol
- Pentano
- Éter de petróleo
- Tricloroetileno
- Tolueno
- Xilenos
- Acetato de Etilo
- Éter Etílico
- Óxido de etileno
- Heptano

Detección de microorganismos

En todos los casos se utilizará la técnica de recuento en placa con sus medios selectivos correspondientes.

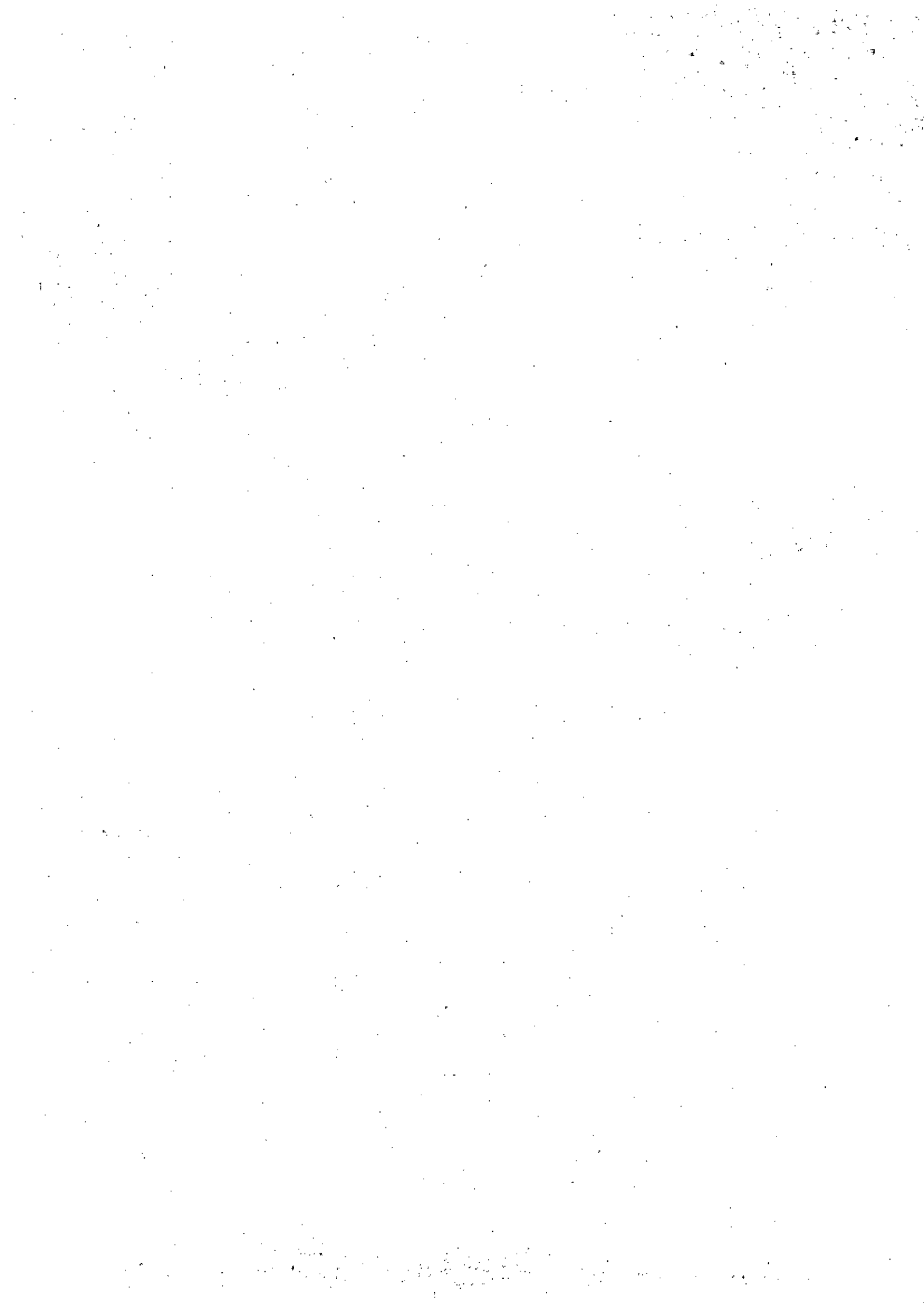
- Recuento de bacterias aerobias totales. Se expresarán como UFC (Unidades Formadoras de Colonia/g).
- Recuento de enterobacterias totales. Se expresarán como UFC/g.
- Recuento Total de Hongos y levaduras. Se expresarán como UFC/g
- Determinación de la presencia/ausencia de hongos del género *Aspergillus* y su posterior identificación macro y microscópica (tinción).

Para el análisis de los resultados en las muestras de Cannabis se tomará como referencia los límites establecidos por la European Pharmacopeia, la cual indica respecto a la pureza microbiana para los preparados destinados a ser inhalados. Los límites son:

- Bacterias aeróbicas totales: $\leq 10^3$ unidades formadoras de colonias (UCF) por gramo de muestra
- Total de enterobacterias y bacterias Gramnegativas: $\leq 10^2$ UCF por g de muestra
- Total de hongos y levaduras: $\leq 10^2$ UCF por gramo de muestra.

Todas las prácticas agronómicas relacionadas al cultivo, cosecha, acondicionamiento y secado que fueron descriptas en los párrafos precedentes se realizarán en invernaderos ubicados en la Estación Experimental Julio Hirschhorn, perteneciente a la FCAYF UNLP, en donde funciona la delegación de INTA IPAF Región Pampeana. Mientras que todas las determinaciones de laboratorio harán lo propio en instalaciones de la FCE UNLP.

El control de calidad del material vegetal y los productos finales se realizará en convenio con la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata y su programa de Salud y Medicamentos Dr. Ramón Carrillo, PSM, Facultad de Ciencias Exactas, Indecann, UNLP, el cual se creó frente a la necesidad de aportar y sostener los logros conseguidos en la construcción de un sistema de salud pública, cuyos principios rectores son la promoción de



salud y la prevención de la enfermedad, pero conscientes de la necesidad que existe de cubrir la demanda insatisfecha de medicamentos de gran parte de la población y convencidos de que el medicamento es un bien social, se propone la creación del Programa de Salud Medicamentos (PSM) Dr. Ramón Carrillo. Son ejes fundamentales de la constitución del Programa la Unidad de Producción de Medicamentos (UPM) y los proyectos de extensión vinculados a la atención primaria de la salud de nuestra facultad, con larga trayectoria en acciones vinculadas a la promoción de políticas públicas en medicamentos. El Programa de Medicamentos promueve acciones que se enmarcan en las siguientes áreas temáticas: políticas de estado en medicamentos; desarrollo y producción de medicamentos industriales, desarrollo y producción de medicamentos semisólidos, y síntesis de farmoquímicos y/o biológicos de interés estratégico.

En el programa se recepcionarán y procesarán las muestras de la sala de cultivo para su posterior análisis y se realizarán análisis de perfil de fitocannabinoides, terpenos, residuos de solventes, metales pesados, pesticidas y microorganismos patógenos. Los procesos relacionados con el control de calidad serán dirigidos y realizados por el Dr. Jorge Esteban Colman Lerner Investigador CONICET, La Dra. Maria Lucila Elordi y el Mg. Jorge Oswaldo Aranda de la facultad de Ciencias Exactas de la UNLP.

Selección de técnicas e instrumentos de recolección de datos. Fuentes primarias y secundarias

Todos los muestreos y análisis propuestos en el control de calidad del producto final en la sala de cultivo de este serán realizados bajo normas de calidad, que se ajusten a las Buenas Prácticas de Laboratorio de acuerdo con reglamentación ANMAT aplicada a las formulaciones oficiales y a los laboratorios bioanalíticos aplicables en cada caso. Los resultados de la evaluación del control de calidad se analizarán en función de las disposiciones legales en la República Argentina, aunque en la actualidad no existe una guía técnica que sirva de apoyo para este sistema, razón por la cual se apoyará en las disposiciones técnicas existentes en otros países como por ejemplo la versión más actual publicada por la American Herbal Pharmacopeia (AHP), o una metodología científicamente válida que sea igual o superior a la de la monografía AHP como es el caso de las disposiciones legales de la European Pharmacopoeia (Ph.Eur) en lo concerniente a la regulación de productos Herbales para uso terapéutico, además de la experiencia en la temática de los grupos que integran el actual proyecto.

Cronograma

Actividades	Bimestres											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Búsqueda bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Recepción de genéticas y variedades		x	x	x	x	x	x	x				
Puesta a punto del área de madres		x	x	X								
Inicio y puesta a punto del área de crecimiento					x	x	X					
Inicio y puesta a punto del área de floración								x	x	X		
Secado y Curado									x	x	x	x
Análisis de muestras para control de calidad					x	x	x	x	x	X	x	x
Análisis de datos						x	x	x	x	x	x	x

Bibliografía

1. Unger P, Braunger R, Hudalla C, Holmes M, Sherman B. Standardsfor Cannabis TestingLaboratories. Cannabis Safety Institute. 2014.
2. Resolución 133/2019. Ministerio de Salud y Desarrollo Social Secretaría de Regulación y gestión sanitaria. Régimen de Acceso de Excepción a productos que contengan Cannabinoides o Derivados de la Planta de Cannabis.
3. Disposición 10874-E/2017 Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos no registrados (RAEM- NR). ANMAT (ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA)
4. A. Hazekamp. Anevaluationofthequalityof medicinal grade cannabis intheNetherlands. Cannabinoids 2006, 1, 1.
5. Ley 27.350/2017 Investigación Médica Y Científica Del Uso Medicinal De La Planta De Cannabis Y Sus Derivados.
6. Decreto 738/2017. Decreto reglamentario de la Ley de Investigación Médica y Científica de Uso Medicinal de la Planta de Cannabis
7. Farmacopea Nacional Argentina 2 a Ed. 1921. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna.asp>
8. Farmacopea Nacional Argentina 3 a Ed. 1943. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna.asp>
9. Farmacopea Nacional Argentina 4 a Ed. 1955. <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna.asp>
10. M.A. Huestis. Pharmacokinetics and metabolismoftheplantcannabinoids, delta9- tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabiol. Handb. Exp. Pharmacol. 2005, (168), 657.
11. Farrer DG. TechnicalReport: OregonHealthAuthority'sprocessto decide whichtypesofcontaminantsto test for in cannabis. OregonHealthAuthority. December 2015.

12. Herbal drugs, monograph 1433. Pharmeuropa 2008;20(2):302-3.
13. Voelker R, Holmes M. Pesticide use on cannabis. Cannabis Safety Institute, June 2015.
14. Freeman K, McHenry M, Cats-Baril W, Grace T. Cannabis Testing for Public Safety-Best Practices for Vermont Analytical Laboratories. PhytoScience Institute, January 2016.
15. International Council for Harmonisation. Guideline Q3C (R5) on Impurities: Guidelines for residual solvents. September 2015.
16. Aldous K, Appen J, Fan Z, Fox M, Kassner S, Latshaw M, Nascarella M, Starr G, Swantek S, Verbrugge D. Guidance for State Medical Cannabis Testing Programs. Association of Public Health Laboratories. May 2016.
17. Holmes M, Vyas J, Steinbach W, McPartland J. Microbiological Safety Testing of Cannabis. Cannabis Safety Institute, 2015.
18. Raber J, Elzings S, Kaplan C. Understanding dabs: contamination concerns of cannabis concentrates and cannabinoid transfer during the act of dabbing. *The Journal of Toxicological Sciences*. Vol. 40, No. 6, 797-803, September 2015.
19. Volatile Organic Compounds (VOCs) in Various Sample Matrices Using Equilibrium Headspace Analysis SW-846 Test Method 5021A. USA.
20. S. Casano, G. Grass, V. Martini, M. Michelozzi. Variations in terpene profiles in different strains of *Cannabis sativa* L. *Acta Hort*. 2011, 925, 115.
21. Tchounwou P, Yedjou C, Patilolla A, Sutton D. Heavy Metals Toxicity and the Environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. Volume 101 of EXS, 133-164. April 2012.
22. EURACHEM, Quantifying uncertainty in analytical measurements, EURACHEM Secretariat, P.O. Box 46, Teddington, Middlesex, TW11 0LY, UK, 1995.
23. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA. Mietzner Jawetz, Melnick y Adelberg. *Microbiología Médica* (25ª ed.). México: McGraw Hill; 2010. p. 65-70, 625-627, 651- 6526+1256000
24. European Pharmacopoeia 7.0, 2011. Microbiological quality of non-sterile products for pharmaceutical use. 01/2011:50104.
25. Osterbauer N, Krepps S, Sackett J, Holladay C, Wendt E, Wells D, Price S, Kristof J. Protocol for Collecting Samples of Usable Marijuana. ORELAP-SOP-001 Rev.3.0. December 2016.
26. D.J. Potter. P. Clark, M.B. Brown. Potency of Δ^9 -THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: Implications for psychoactivity and pharmacology. *J. Forensic Sci*. 2008, 53, 90.
27. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2008*. Section 1.4: Cannabis Market, United Nations Publications, New York. Available at: <http://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/WDR-2008.html> [20 June 2013].
28. E.B. Russo. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Brit. J. Pharmacol*. 2011, 163, 1344.
29. *Marihuana: horticultura del cannabis*. La biblia del cultivador medico de interior y exterior. Capítulo 6 y 9.
30. Dentro de la marihuana la química del cannabis" pagina 26.



Facultad de
Ciencias Agrarias
y Forestales



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

A los 18 días del mes de diciembre del año 2020 declaro haber leído y conocer el "Proyecto Cooperativo y Multidisciplinario de Cultivo de Cannabis Terapéutico" para su presentación en el "Programa nacional para el estudio y la investigación del uso medicinal de la planta de Cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales", en la órbita del Ministerio de Salud en el marco de la ley 27.350 para la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados.

**ANDREAU
Ricardo
Hipólito**

Firmado digitalmente
por ANDREAU Ricardo
Hipólito
Fecha: 2020.12.18
11:46:35 -03'00'

____ Ing. Agr. Ricardo H. ANDREAU ____

Firma y sello del Director o autoridad equivalente de la Institución Coordinadora

____ Decano de la Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales ____

Cargo que ocupa





Nota de aval

A los 22 días del mes de diciembre del año 2020 declaro haber leído y conocer el "Proyecto Cooperativo y Multidisciplinario de Cultivo de Cannabis Terapéutico" para su presentación en el "Programa nacional para el estudio y la investigación del uso medicinal de la planta de Cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales", en la órbita del Ministerio de Salud en el marco de la ley 27.350 para la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados.

**ERBEN
Mauricio
Federico**

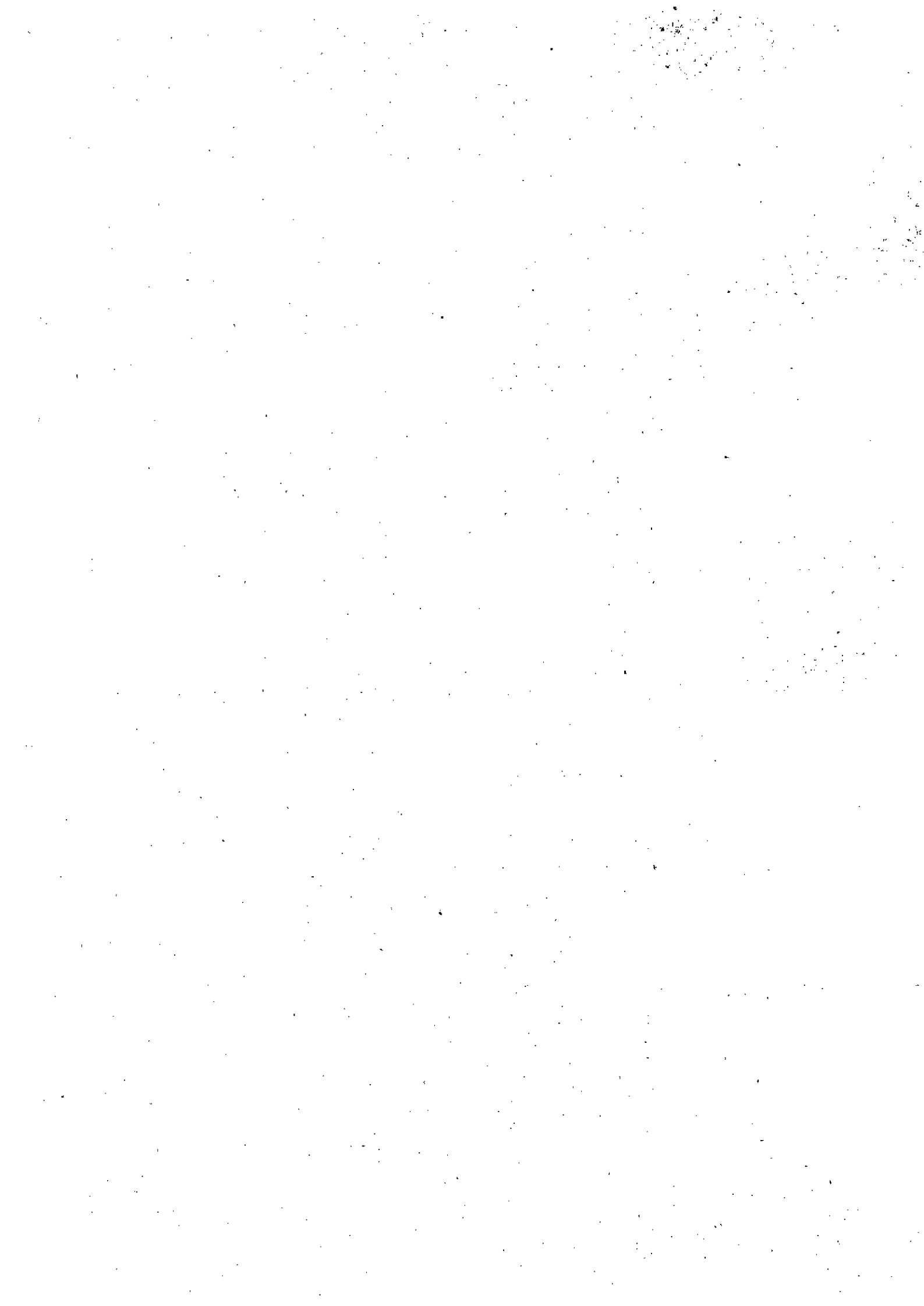
Firmado digitalmente
por ERBEN Mauricio
Federico
Fecha: 2020.12.22
19:49:52 -03'00'

Dr. Mauricio F. Erben

Decano

Facultad de Ciencias Exactas

Universidad Nacional de La Plata





La Plata, September 18 2020

Sir.Chief Corporate Affairs Officer
Gilberto IRAGORRI
YULUKA HEALTH HOLDINGS
Creeek Road 46,
Richmond Hill, On,L4B3B2
CANADA

Dear director, in my capacity as Deputy Secretary of Technological Linkage and Researcher at the Universidad Nacional de La Plata, I am writing to you in order to request, if it is within your reach, the donation and shipment of Hemp Seeds, 'Hope' variety, which will be used for research purposes. They will be cultivated in an experimental field belonging to the School of Agricultural and Forest Sciences of the UNLP and the tests will be in charge of researchers from that School and the School of Exact Sciences of the University previously mentioned. The amount needed for the study would be one (1) kg.

Looking forward to your reply, I take the opportunity to send you a cordial greeting.

Yours sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Weber'.

Dr. Christian Weber



To,

Dated: Sep, 29th, 2020

Dr. Christian Weber
Deputy Secretary Technological Linkage & Research
Universidad Nacional De La Plata
Edificio de Presidencia, Avenida 7 n^o 776, C.P.1900
La Plata, Buenos Aires, República Argentina

Respected Dr. Weber,

Thank you for your letter dated Sep 18th, 2020. We are extremely pleased to have been given an opportunity to work with the Universidad Nacional De La Plata.

We hereby via this letter confirm that Yuluka Health will supply the requested 1 Kg of seed of our Hemp strain, "HOPE" to the School of Agriculture and Forest Sciences of the UNLP.

We have already initiated the required legal and regulatory processes to export the seeds from our greenhouses in Colombia. The estimated timelines for the readiness of the seeds for export and associated paperwork is 12 – 14 weeks. Our Regulatory team in Colombia has been briefed on the urgency of this matter and they will do their best to expedite the process.

We would also like to request, that we hold a conference call every 2 weeks to allow both teams to share the progress of the activities on both ends to ensure that we keep a strong focus on our deliverables. We will appreciate your feedback on this approach and if you can share some availability options as per our calendar, to allow us to schedule the required meetings. Additionally, our genetics and cultivation team will also remain available to support your research and cultivation activities as required.

Once again on behalf of Yuluka Health we wanted to thank you for this collaboration, and we look forward to working with you and your team. You can reach me directly via email or WhatsApp at any time for any clarification or additional information.

Sincerely

Nick Anand
For Yuluka Health Inc.

*Nick Anand P.Eng., PMP, MBA.
Chief Operating Officer – Yuluka Health Inc.
What's App and Cell: +1 – 416-817-7686
Email: nick@yulukahealth.com*





La Plata, 01 octubre 2020

Sr. C.E.O

Carlos ROIG

INNOVATERRA

Uruguay 891-Of. 3- CP 50000

Salto, Rep. O. del URUGUAY

Estimado Jefe Ejecutivo, en mi carácter de Prosecretario de Vinculación Tecnológica e investigador de la Universidad Nacional de La Plata, tengo el agrado de dirigirme a Usted a fin de solicitarle, de estar a su alcance, la donación y envío de semillas de Cáñamo variedad *HempINTERRA 18-01*, que serán utilizadas con fines de investigación. Las mismas serán cultivadas en un campo experimental perteneciente a la Facultad de ciencias agrarias y forestales de la UNLP y los ensayos estarán a cargo de investigadores de esa facultad y de la facultad de Ciencias Exactas de la misma Universidad. De estar a su alcance, la cantidad necesaria para el estudio sería un (1) kg.

Esperando poder tener una respuesta favorable a este pedido, aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Dr. Christian Weber



INNOVATERRA

Salto, 15 de octubre de 2020.

Dr. Christian Weber.

Universidad Nacional De La Plata

Edificio de Presidencia, Avenida 7 n° 776, CP 1900

La Plata, Buenos Aires, República Argentina.

De mi mayor consideración.

Desde ya agradecemos su carta datada del 1 de octubre del 2020 y le manifestamos nuestro total apoyo en lo que esté a nuestro alcance.

En este momento no tenemos semillas disponibles, este año el material de propagación de nuestra variedad Interra 1801, es totalmente vegetativo. No tendríamos problema en suministrarle material de clonación, en plantines. Semilla probablemente tendremos disponible a partir de marzo 2021. Ya que estamos en este momento en proceso de producción de las mismas, en la etapa de reversión de las líneas padre para lograr un material feminizado.

Desde ya estamos a las órdenes y por supuesto están invitados a venir a ver la producción de plantines y mantenimiento de nuestro material fundación.

Sin otro particular le saluda muy atte.

Dr. Carlos Rodríguez Roig.

.- FORMACIÓN.

- .- DOCTOR EN CIENCIAS AGRARIAS, FCAYF UNLP 2009.
- .- ESPECIALISTA EN GESTIÓN DE LA EDUCACIÓN SUPERIOR, FOLP UNLP 2020.
- .- INGENIERO AGRÓNOMO, FCAYF UNLP 2002.

.- ANTECEDENTES EN DOCENCIA:

.- JEFE DE TRABAJOS PRÁCTICOS (DE) ORDINARIO DE LA CÁTEDRA DE CEREALICULTURA FCAYF UNLP.

.- DOCENTE/COORDINADOR DEL CURSO DE POSGRADO "SENSADO REMOTO Y AGRICULTURA DE PRECISIÓN", ESCUELA DE VERANO UNLP Y CURSO ACREDITABLE A LAS CARRERAS DE POSGRADO (DOCTORADO/MAESTRÍAS) DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y FORESTALES UNLP.

.- DOCENTE DEL CURSO DE POSGRADO "ECOFISIOLOGÍA DE MALEZAS" ACREDITABLE A LAS CARRERAS DE POSGRADO (DOCTORADO/MAESTRÍAS) DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y FORESTALES UNLP.

.- DOCENTE DEL CURSO DE POSGRADO FIRMAS ESPECTRALES. UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES, MAESTRÍA EN TELEDETECCIÓN Y SIG, JUNTO AL DR. ALBERTO LENCINA.

.- DOCENTE/COORDINADOR DEL CURSO DE POSGRADO COMPORTAMIENTO RADIOMÉTRICO DE SUPERFICIES NATURALES. FCAYF UNLP, CURSO ACREDITABLE A LAS CARRERAS DE POSGRADO, DOCTORADO, MAESTRÍAS Y ESPECIALIZACIONES, JUNTO AL DR. ALBERTO LENCINA. FCAYF-UNLP.

.- DOCENTE INVITADO EN LA UNIVERSIDAD FEDERAL DE LAVRAS, BRASIL (UFLA) EN EL CURSO DE POSGRADO *TÓPICOS ESPECIAIS EM FITOTECNIA* (PAG557).

.-DIRECTOR/CO-DIRECTOR DE BECAS DE POSGRADO. DIRECTOR/CO-DIRECTOR DE 3 TESIS DE DOCTORADO, 2 TESIS DE MAESTRÍA (1 FINALIZADA), 1 TESIS DE ESPECIALIZACIÓN (DEFENSA DIC. 2020) Y 17 DE GRADO.

ANTECEDENTES EN INVESTIGACIÓN.

- .- INVESTIGADOR ADJUNTO CIC-PBA.
- .- DOCENTE-INVESTIGADOR Categoría III Programa de Incentivos SPU.

1 LIBRO EDITADO Y 5 CAPÍTULOS DE LIBRO. 15 ARTÍCULOS EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES. MÁS DE 20 PUBLICACIONES EN EVENTOS CIENTÍFICOS INTERNACIONALES Y OTRAS TANTAS EN NACIONALES. 1 PATENTE, UN CERTIFICADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL CON PORTUGAL (PROGRAMA CYTED)

.- FINALISTA DOS AÑOS CONSECUTIVOS DEL CONCURSO NACIONAL DE INNOVACIONES INNOVAR (2011-2012).

.- MENCIÓN DE HONOR A LA INNOVACIÓN UNLP 2013.

.-PREMIO A LA LABOR EN INVESTIGACIÓN UNLP 2014 CATEGORÍA INV. JOVEN.

.-DECLARACIÓN: DE LA H. CÁMARA DE DIPUTADOS PCIA. BUENOS AIRES (2014) *"LA CÁMARA DE DIPUTADOS DE BUENOS AIRES EXPRESA SU AGRADO Y RECONOCIMIENTO POR EL DESARROLLO IDEADO POR UN EQUIPO DE INVESTIGADORES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA Y EL CONICET QUE POSIBILITARÁ DETERMINAR EN SEGUNDOS LAS CARACTERÍSTICAS DEL MAÍZ MEDIANTE LA APLICACIÓN DE UN DISPOSITIVO LÁSER"*.

.- DIRECTOR DEL PROYECTO DE MEJORA EN LA EDUCACIÓN EN LAS CIENCIAS FORESTALES, AMBIENTALES E INGENIERÍA ZOOTECNISTA (PROMFORZ) EN LA FCAYF.

.- DIRECTOR DEL PROYECTO: GENERACIÓN DE UNA LIBRERÍA ESPECTRAL EN EL RANGO UV-NIR PICT-2187 (2010), AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA, ANPCyT-MiNCyT.

.-COORDINADOR DEL PROYECTO: PROMOCIÓN Y DESARROLLO DE LOS PRODUCTORES DE FLORI FRUTI HORTÍCOLAS DEL GRAN LA PLATA. FORTALECIMIENTO DEL SECTOR EN EL MARCO DE LA ECONOMÍA SOCIAL. 016-2641-E-APN-SECPU-MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y DEPORTES.

.- CODIRECTOR DEL PROYECTO: MÉTODOS Y TECNOLOGÍAS DE PROPAGACIÓN Y DOMESTICACIÓN DE PLANTAS PARA EL DESARROLLO DE UNA BIOECONOMÍA LOCAL BASADA EN LA BIODIVERSIDAD. A/332 SPU- UNLP.

ESTANCIAS EN EL EXTERIOR:

.- INVITADO COMO EXPOSITOR A LA ESCUELA DE INVIERNO "WINTER COLLEGE ON ENVIRONMENTAL SCIENCES" TRIESTE, ITALIA 2009, EN EL CENTRO DE FÍSICA TEÓRICA "INTERNATIONAL CENTRE FOR THEORETICAL PHYSICS" ONU. PARA PRESENTAR EL TEMA: *Remote sensing of weeds in agriculture: A new tool in Argentina southern pampas*

ANTECEDENTES EN GESTIÓN.

.- MIEMBRO DEL CONSEJO DIRECTIVO DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES ÓPTICAS CONICET-CIC (2008-2010) ,

.- MIEMBRO TITULAR DE LA COMISIÓN DE GRADO ACADÉMICO DE LA FCAYF 2008-2010.

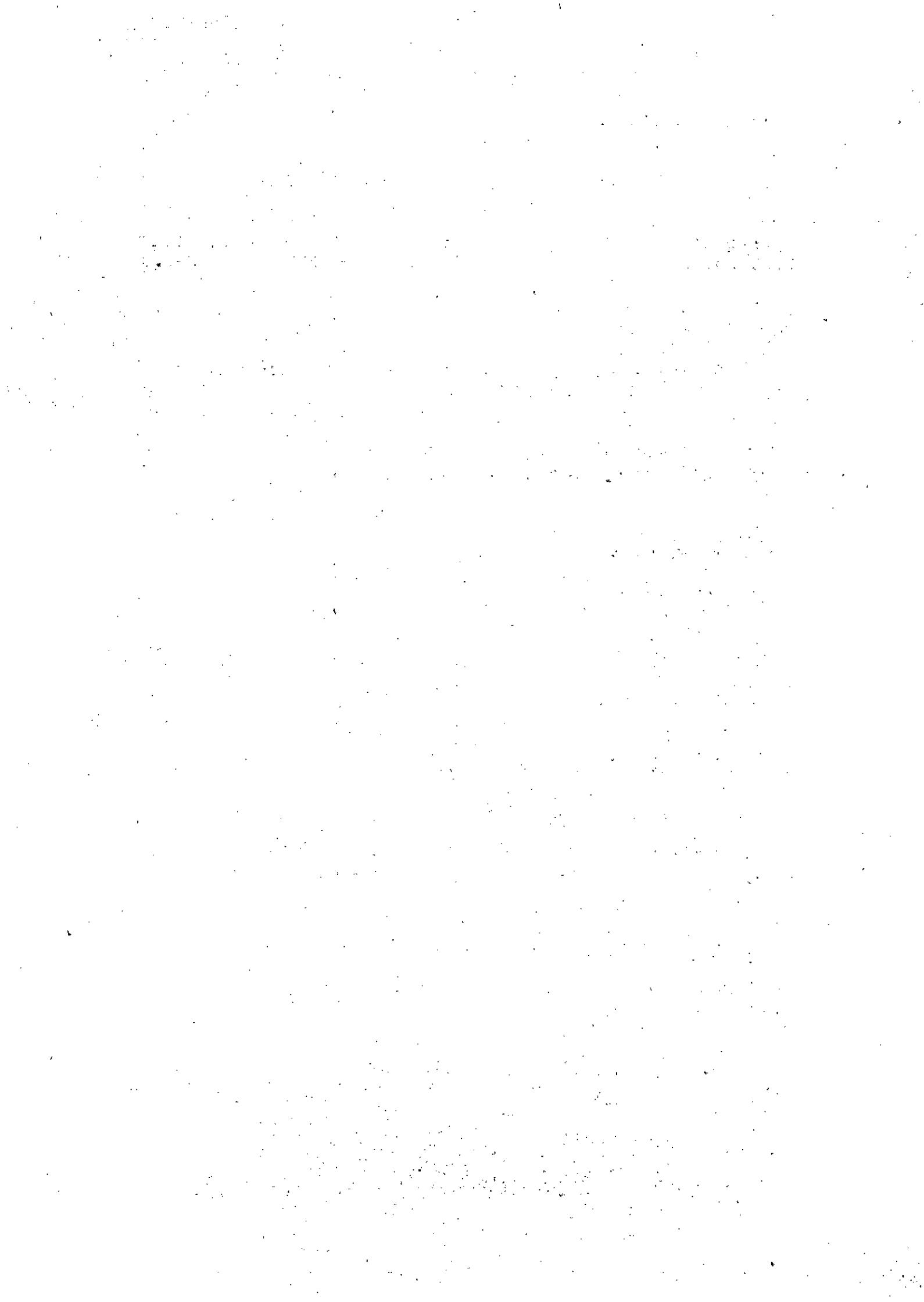
.- SECRETARIO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y FORESTALES (UNLP) 2010-2014.

.- SECRETARIO DE ACADÉMICO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y FORESTALES (UNLP) 2014-2018.

.- PROSECRETARIO DE VINCULACIÓN TECNOLÓGICA UNLP (ACTUAL)

.- MIEMBRO DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIONES UNIVERSITARIAS, UNLP 2010-actual.

.- COORDINADOR DEL TALLER PENSAR LA UNIVERSIDAD (UNLP) 2011- SECCIÓN RECURSOS HUMANOS.



.-COORDINADOR INSTITUCIONAL DEL PROGRAMA DE MOVILIDAD ACADÉMICA REGIONAL (MARCA).

.-COORDINADOR INSTITUCIONAL PROGRAMA ESCALA ESTUDIANTIL DE LA ASOCIACIÓN DE UNIVERSIDADES DEL GRUPO MONTEVIDEO (AUGM) FCAYF.

.-COORDINADOR DE LA COMISIÓN ASESORA TÉCNICA BECAS UNLP, ÁREA CS. NATURALES 2012.

.-COORDINADOR DE LA COMISIÓN ASESORA TÉCNICA PARA LOS SUBSIDIOS DE VIAJES/ESTADÍAS 2014 UNLP, ÁREA CS. NATURALES.

.-MIEMBRO FUNDADOR DE LOS CAPÍTULOS ARGENTINOS DE LA *OPTICAL SOCIETY OF AMERICA* Y DE LA *OPTICAL SOCIETY FOR OPTICAL ENGINEERING*.

.-REDACTOR Y RESPONSABLE DEL DISEÑO Y CONTENIDOS CURRICULARES DE LA CARRERA DE CIENCIAS AMBIENTALES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE AVELLANEDA UNDAV.

ÚLTIMAS PUBLICACIONES:

2020.- Lencina, A., Weber, C. Maximum discrimination index: a tool for land cover identification. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* 17, 1113–1122 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s13762-019-02547-5>

2019. Navarrete, F., Weber, C., Lencina, A., & Acciaresi, H. (2019). DETECCIÓN Y DISCRIMINACIÓN ÓPTICA DE MALEZAS CON RESISTENCIA/TOLERANCIA COMPROBADA AL HERBICIDA GLIFOSATO EN MAIZ, SOJA Y TRIGO. *Investigación Joven*, 6(Especial), 23-24.

2017. Weber, C, F. Navarrete, L. Perona & H. A. Acciaresi. Remote sensing of Nitrogen status in wheat by radiometric response of its canopy. *Journal of Plant Nutrition*. 40:13, 1877-1886 DOI: 10.1080/01904167.2016.1267748.

2016. L. I. Passoni, A. L. Dai Pra, G. Meschino, M. Trivi, H. J. Rabal, M. N. Guzmán, A. Scandurra, M. Gonzalez, C. Weber. " Dynamic speckle image segmentation using Self-Organizing Maps". *Journal of Optics* (ISSN: 2040-8978), 18 085606 (11pp).

2015. Perona Ma. Lucrecia, Horacio A. Acciaresi, Francisco J. Navarrete y Christian Weber. Discriminación óptica de soja [*Glycinemax* (L.) merr.] y una de sus principales malezas, como herramienta de decisión en el control sitio específico de herbicida. *Investigación Joven* ISSN: 2314-3991. Vol 2: 2 pp 46-50.

2014. C. Weber , A. L. Dai Para, L. I. Passoni, H J. Rabal , M. Trivi, G. J. Poggio Aguerre. Determination of maize hardness by biospeckle and fuzzy granularity. *International Journal of Food Science and Technology*. 2: 5, 557–564.

SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD
DEPARTAMENTO
MESA DE ENTRADAS Y NOTIFICACIONES
CORRESPONDENCIA

ENTRADA 113 ENE 2021



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Creacion de documento, peticion desde Expediente Electrónico EX-2021-04772828- -APN-DD#MS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 64 pagina/s.