

**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

**A la Dra. Carla VIZZOTTI**  
**MINISTRA DE SALUD DE LA NACION**  
**S/D:**

**PABLO JULIAN RIVEROS GIULIANI**, en mi calidad de Presidente Comunal de Villa Ciudad Parque, Departamento Calamuchita de la Provincia de Córdoba, tengo el agrado de dirigirme a usted a los fines de presentar el Proyecto para el CULTIVO DE CANNABIS SATIVA PARA EL ESTUDIO, LA INVESTIGACIÓN Y LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS SEGUROS Y EFICACES DE USO EN SALUD PÚBLICA (LN 27350 y LP 10756) a desarrollar en nuestra Comuna.

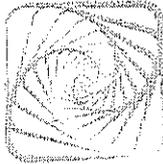
Desde que asumí la gestión comunal he procurado impulsar la investigación del cannabis medicinal atento a la demanda creciente de nuestra comunidad respecto de su uso terapéutico. En función de ello sancionamos la Resolución General N° 050/2020 por la cual Villa Ciudad Parque fue la primera comuna de Córdoba en adherir a la Ley Nacional 27.350. Luego de esto hemos impulsado desde la Dirección de Salud el Programa de "FORMACION ESPECIAL EN CANNABIS MEDICINAL Y ACOMPAÑAMIENTO TERAPEUTICO" que se llevó a cabo con la Asociación "AMAUTA", la Asociación "SATIVA MADRE ONG, y diferentes Organizaciones Territoriales, Sociales y políticas de nuestra comunidad.

A los fines de seguir profundizando el camino iniciado es que acompañamos el presente proyecto para desarrollar el CULTIVO DE CANNABIS SATIVA PARA EL ESTUDIO, LA INVESTIGACIÓN Y LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS SEGUROS Y EFICACES DE USO EN SALUD PÚBLICA (LN 27350 Y LP 10756), para lo cual solicitamos la aprobación del Ministerio que usted encabeza.

Con la esperanza de que solicite, saluda atentamente.



**PABLO JULIAN RIVEROS GIULIANI**  
PRESIDENTE COMUNAL  
COMUNA de VILLA CIUDAD PARQUE



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

## IDEA - PROYECTO de la COMUNA DE VILLA CIUDAD PARQUE

### **CULTIVO DE CANNABIS SATIVA PARA EL ESTUDIO, LA INVESTIGACIÓN Y LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS SEGUROS Y EFICACES DE USO EN SALUD PÚBLICA (LN 27350 y LP 10756)**

#### **I.- ANTECEDENTES**

La Comuna de Villa Ciudad Parque está enclavada entre la margen este del Lago Los Molinos, el Rio los Reartes y Villa General Belgrano en el Departamento Calamuchita de la Provincia de Córdoba.

Su principal actividad económica es el turismo y cuenta además con emprendimientos agroecológicos. Se destaca la presencia de cuatro viñedos con sus correspondientes bodegas que la ubican como la referente de la actividad vitivinícola en la provincia de Córdoba, siendo sede cada año de la Fiesta Provincial de Vino.

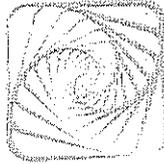
En su comunidad hay una presencia importante de artistas y artesanos, donde desarrollan actividades culturales que son emblema en el valle de calamuchita, allí se destaca la Asociación Civil "Semilla del Sur", el Proyecto productivo agroecológico "Mercado de la Tierra", las unidades productivas de "Casa Común" y la Radio Comunitaria "El Brote".

Dentro de las actividades comunitarias se destacan la difusión y concientización en torno al uso medicinal del cannabis, contando con la participación de cultivadores y profesionales de la salud.

La nueva gestión comunal, que asumió el 10 de diciembre de 2019 vino a dar impulso a estas actividades. El primer paso fue la Sanción de la Resolución General N° 050/2020 por la cual Villa Ciudad Parque fue la primera comuna de Córdoba en adherir a la Ley Nacional 27.350.

A partir de allí la Comuna desarrolló numerosas actividades entre las que se destaca el Programa de "FORMACION ESPECIAL EN CANNABIS MEDICINAL Y ACOMPAÑAMIENTO TERAPEUTICO" que se llevó a cabo con la Asociación





**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

El siguiente proyecto se enmarca en lo estipulado por la Ley Nacional N° 27.350 "Investigación médica y científica de uso medicinal de la planta *Cannabis* y sus derivados" la cual tiene por objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor a través del uso de la planta de cannabis y sus derivados, además de garantizar y promover el cuidado integral de la salud pública. Recientemente la provincia de Córdoba se ha adherido a la misma mediante la ley provincial 10756, lo que posibilitó la elaboración de este proyecto y que pretende emprender el estudio de la planta de *Cannabis* en forma integrada donde se aborde su producción, la obtención de sus derivados, así como el emprender acciones de promoción y prevención orientadas a garantizar el derecho a la salud.

Tomando como referencia el marco legal nacional y provincial, actores de diferentes organizaciones públicas regionales, provinciales y nacionales debemos aunar esfuerzos y saberes para el bien de la sociedad y para que la Provincia de Córdoba sea un referente nacional en el cumplimiento de las políticas públicas. Esta ley y futuras reglamentaciones permitirán que emprendedores de toda la provincia y el país, tengan un marco regulatorio acorde para el desarrollo de la industria del *Cannabis* medicinal y a futuro para el cáñamo industrial.

*Cannabis sativa* L. es una herbácea de floración anual planta autóctona del este de Asia (De Backer y col. 2009). Está documentada en textos antiquísimos de China, en el texto hindú Atharvaveda (1500 A.C.) y en los textos del Nuevo Imperio Egipcio de 1550 A.C. (Hallmann-Mikolajczak 2004; Russo 2014). El cannabis se ha utilizado por sus propiedades terapéuticas durante miles de años y se introdujo en la medicina occidental en el siglo XIX hasta su prohibición en los EE. UU. desde mediados de la década de 1930 (Aizpurua-Olaizola y col. 2014). Hoy en día, *C. sativa* se cultiva abiertamente en más de 86 países de África, América, Asia y Europa (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, UNODC), aunque es probable que el número sea mucho mayor.

Los fenotipos del *Cannabis* son muy variables y se acepta que la planta tiene dos subespecies: *C. sativa* subsp. *sativa* y *C. sativa* subsp. *indica* (Hillig y Mahlberg 2004;



VILLA  
CIUDAD  
PARQUE  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Recartes 345

Knight y col. 2010). Una tercera subespecie, *C. sativa* subsp. *ruderalis*, ha sido identificada; sin embargo, no es ampliamente reconocida (Hillig y Mahlberg 2004; Fishedick y col. 2010).

La magnitud de cannabinoides que una planta de cannabis desarrolle, así como también de terpenos o flavonoides, va a estar asociada a sus características genotípicas, aunque fuertemente afectadas por las condiciones agroecológicas a las cuales sea sometida durante su proceso de crecimiento vegetativo (Radwan y col. 2017). Los compuestos medicinales del cannabis están en su mayoría concentrados en las flores femeninas de esta especie dioica (Fishedick y col. 2010). La llamada resina es la fuente de una amplia variedad de terpenoides y cannabinoides (Fishedick y col. 2010) y las propiedades terapéuticas del cannabis se atribuye a estos últimos (Haze Kamp y col. 2014). Los cannabinoides se encuentran en la resina producida por los tricomas que se distribuyen ampliamente tanto en las plantas masculinas como las femeninas, sin embargo, están altamente concentrados en las flores femeninas de la planta de cannabis (De Backer y col. 2009; Citti y col. 2018). Los cannabinoides son compuestos terpenofenólicos exclusivos de *Cannabis* (Hillig 2004). Hasta hace unos años unos 144 los cannabinoides han sido identificados (Haze Kamp y col. 2014). Los dos cannabinoides más conocidos por sus propiedades terapéuticas son el  $\Delta^9$ tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (Hillig 2004; Aizpurua-Olaizola y col. 2016). THC y CBD son los homólogos neutros del ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiol (CBDA) respectivamente (Aizpurua-Olaizola y col. 2016). Un modelo de clasificación convencional de cannabinoides se basa en su contenido químico dividiéndolos en once subclases, incluido el cannabigerol (CBG), tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabicromeno (CBC), cannabinol (CBN), (-) -  $\Delta^8$ -*trans*-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabiciclol (CBL), cannabiodiol (CBND), cannabielsoína (CBE), cannabitriol (CBT) y entre otros (Berman y col. 2018).

Un dato relevante de cara a la discusión sobre las aplicaciones y usos medicinales y recreacionales del cannabis, es que en el ser humano existe el llamado "sistema endocannabinoide", compuesto por los receptores cannabinoides (los dos



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

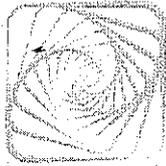
www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

principales son el CB1 y CB2), ubicados en el sistema nervioso central y en tejidos y órganos periféricos, y por los endocannabinoides (principalmente anandamida y 2-araquidonilglicerol). Según la evidencia disponible, este sistema juega un rol importante en la homeostasis del cuerpo, y tiene impacto directo sobre funciones asociadas a la memoria, el dolor, el apetito, el sistema inmunológico y el comportamiento. Los fitocannabinoides (como el THC) producen sus efectos a través de la interacción con los receptores cannabinoides (Piomelli y col. 2000).

Según López y Gómez Roca (2020), las oportunidades más inmediatas para la Argentina en cuanto a la producción de *Cannabis*, estarían en el área medicinal (tanto con productos bajo prescripción como eventualmente otros que puedan ser autorizados para su venta como suplementos dietarios u otras variantes). Otra vía que puede presentar una ventana de oportunidades para el país está asociada al cáñamo, plantas de *Cannabis* que presentan muy bajos contenidos de THC (el principal componente psicoactivo de la planta), del cual se pueden obtener una extensa serie de derivados. A la vez, existen no solo oportunidades para proyectos productivos, sino también para llevar adelante actividades de investigación y desarrollo, tanto en la etapa primaria (desarrollo de variedades adaptadas a distintas modalidades de cultivo y áreas geográficas) como industrial (mejoras de procesos, nuevos productos, etc.).

Debido a que los consumidores tienen medios limitados para analizar la composición química de los productos de cannabis, los consumidores pueden estar comprando inadvertidamente productos con propiedades inadecuadas dado que diferentes cannabinoides producen diferentes efectos (Fishedick y col. 2010b). En consecuencia, resulta importante implementar métodos de control de calidad que garantice uniformidad y calidad en las preparaciones y para que el producto a consumir sea de calidad y logre el efecto deseado. Sumado a ello, acciones pertinentes a su uso en salud pública resultan necesarios como alternativa para diversos procesos patológicos en conjunto con actividades de divulgación y concientización del cultivo y beneficios del cannabis.

Por ello, este proyecto está pensado en varias etapas y en esta primera etapa proponemos como objetivo *evaluar el crecimiento de variedades de Cannabis sativa en*



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

*invernadero para la producción, detección y cuantificación de fitocannabinoides.* Esta producción podrá hacerse desde semillas de cannabis y también mediante técnicas de micropropagación. Se emplearán técnicas de crecimiento, de extracción y de cuantificación de los productos. A fin de rescatar saberes sobre el cultivo, se plantean realizar reuniones con los cultivadores registrados en la Comuna Villa Ciudad Parque.

Teniendo en cuenta que este proyecto tiene una fuerte relación con la salud pública, pensando a futuro en el uso comunitario de aceite, en etapas posteriores se prevé realizar convenios entre los participantes del proyecto y la tramitación de los registros necesarios para su producción y distribución (ANLAP Agencia Nacional de Laboratorios Públicos).

Y finalmente, se pretende implementar actividades de divulgación y capacitación orientados a la concientización comunitaria sobre los usos de Cannabis sativa y sus derivados como así también aportar evidencia científica para su uso y para las futuras modificaciones a la reglamentación nacional y provincial.

### III.- ETAPA 1)

**Participantes: - COMUNA de VILLA CIUDAD PARQUE**

- Instituto de Biotecnología Ambiental y Salud (INBIAS) CONICET -  
**UNIVERSIDAD NACIONAL DE RIO CUARTO**

#### **a. Objetivos específicos de crecimiento de *C. sativa*:**

**OE1)** Organizar una reunión conjunta entre productores de la Comuna Villa Ciudad Parque, sus autoridades, personal del INBIAS y CCT CONICET Córdoba. Se propone este primer objetivo específico a los fines de aunar saberes para lograr nuestro fin de crecimiento de la planta y para ello se realizará una reunión con los productores registrados de la Comuna. Con ese saber informal y lo que formalmente se conoce por referencias bibliográficas se desarrollarán las actividades de producción de plantas.

**OE2)** Optimizar las condiciones de crecimiento de 2 variedades de *Cannabis sativa* para favorecer la mayor producción de flores, durante su fase reproductiva, evaluando



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

diferentes regímenes de fotoperiodos (día largo/corto), así como también, la edad de la planta durante dicha etapa.

**OE3)** Analizar la biomasa de las flores, parte aérea y raíz, de plantas de *Cannabis* desarrolladas bajo diferentes condiciones de crecimiento durante la etapa reproductiva.

**OE4)** Ensayar protocolos de multiplicación o propagación de plántulas de *Cannabis* utilizando diversos tipos de explantos en presencia de diferentes reguladores de crecimiento; evaluar el establecimiento de cultivos *in vitro* de callos y/o raíces transformadas, como interesantes herramientas para el estudio de la producción de fitocannabinoides de alto valor farmacológico. Este objetivo presenta un desarrollo alternativo de la planta y de la producción de metabolitos del vegetal.

#### **b. Objetivos específicos de extracción y análisis de fitocannabinoides:**

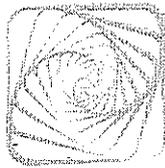
**OE5)** Realizar la extracción de resinas a partir de las flores de *Cannabis* crecidas bajo distintas condiciones de crecimiento mediante el análisis del rendimiento en la extracción de fitocannabinoides, entre ellos  $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y terpenos.

**OE6)** Aplicar técnicas analíticas para la cuantificación de fitocannabinoides, THC, CBD y terpenos presentes en las resinas obtenidas de flores de *C. sativa* crecidas bajo diferentes condiciones de crecimiento.

#### **IV.- HIPÓTESIS DE PROYECTO:**

La biomasa de las flores de *Cannabis sativa*, como así también las resinas obtenidas de las mismas muestran diferentes rendimientos en la obtención de fitocannabinoides tales como el cannabidiol (CBD), el  $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol (THC) y terpenos de acuerdo a los cambios tanto de las condiciones de fotoperiodo, y edad de la planta durante la etapa de floración.

La micropropagación de plántulas de *Cannabis* y la obtención de cultivos *in vitro* de callos y raíces transformadas es una interesante herramienta para multiplicar esta especie vegetal y generar sistemas modelos para el estudio de la producción de fitocannabinoides de interés farmacológico, respectivamente.



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

## V.- MATERIALES Y MÉTODOS

### a.- Material vegetal:

Se utilizarán semillas de *Cannabis sativa* importadas o nacionales de variedades con porcentajes de THC y CBD deseadas. Las semillas se obtendrán con la autorización del INASE (Instituto Nacional de Semillas). Las mismas se mantendrán en condiciones acordes de luz, temperatura y humedad relativa.

### b.- Esterilización y germinación de semillas de *C. sativa*:

Las semillas serán esterilizadas superficialmente con etanol 75% (v / v) durante 2-3 min, seguido de inmersión en NaClO (30 g / L) con 0,1% (v / v) de Tween 20 durante 25 min; luego serán lavadas tres veces en agua desionizada esterilizada en autoclave. Posteriormente, las semillas serán germinadas en frascos de 200 ml con medio de cultivo MS diluido (1/2) (Murashige y Skoog 1962) pH de 5,8, bajo condiciones controladas de temperatura 25 ° C, humedad relativa (60%) y fotoperíodo de 16 h luz/8 h de oscuridad (tubos de diodos emisores de luz (LED) de 18 W, temperatura de color de 6000 K, 6.010 lux y 90,15  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ) (Galán-Ávila y col. 2020), o en su defecto empleando tubos fluorescentes (Philips TL-D Reflex 58 W/840), que ofrecen una intensidad de luz (PPFD) de 360  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$  cuando se mide 35 cm por debajo de la fuente de luz (Naim-Feil y col. 2021) durante 3-4 semanas.

### c.- Condiciones de cultivo:

A fines de favorecer el crecimiento vegetativo, las plántulas serán trasplantadas a macetas (2 L) con fotoperíodo de día largo (18 h luz/ 6 h oscuridad) usando sustrato comercial fertilizado compuesto por una mezcla de turba negra, turba granulada y perlita, con un valor de pH de 6 y una conductividad de 1 mS/cm (milisiemens/centímetro), durante 2-3 semanas. Para evitar la desecación, las plántulas serán cubiertas con recipientes de plástico y serán expuestas progresivamente a la humedad ambiental (Spitzer-Rimon y col. 2019; Naim-Feil y col. 2021).

En la fase vegetativa, las plántulas se mantendrán bajo régimen de fotoperíodo de día largo, 18 h luz/6 h oscuridad, humedad relativa del 60 % a 25 °C durante 2-3 semanas.



VILLA  
CIUDAD  
PARQUE  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

Sin embargo, con el objetivo de evaluar diferencias en la producción de flores, se evaluarán diferentes condiciones de crecimiento en la etapa reproductiva, entre ellas:

- 1) Fotoperiodo de día largo (18h luz/ 6h oscuridad) a 25 °C. Para ello, se usarán bombillas de 1000W (Philips MASTER GreenPower Xtra 1000W EL/5X6CT) que proporcionarán una intensidad de luz de 2150  $\mu\text{mol s}^{-1}$  durante 3 semanas.
- 2) Fotoperiodo de día corto (12h luz/12h oscuridad) a 25 °C, empleando bombillas de 1000 W (MASTER GreenPower Xtra 1000W EL/5X6CT) que proporcionarán una intensidad de luz de 2150  $\mu\text{mol s}^{-1}$  durante 3 semanas.
- 3) Se evaluará la producción de flores de acuerdo al tiempo de duración de la fase reproductiva, ya sea a las 2 y 4 semanas bajo fotoperiodo día corto a 25 °C.
- 4) Respecto a las condiciones de riego: se utilizará la solución nutritiva de Hoagland (Hoagland y Aron 1950) a pH entre 5,8 y 6,2. El volumen de riego será de 500-800 ml/maceta/día, configurado para permitir un 35% 40% de drenaje. En caso de ser necesario, se suministrarán fertilizantes disueltos en la solución de riego, conteniendo la concentración de 85 ppm de N (con una proporción de 1: 2 de  $\text{NH}_4^+/\text{NO}_3^-$ ), 40 ppm de  $\text{P}_2\text{O}_5$  (17 ppm de P) y 108 ppm de  $\text{K}_2\text{O}$  (90 ppm K). Se suministrarán micronutrientes tales como Fe (0,4 ppm), Mn (0,2 ppm) y Zn (0,06 ppm), los cuales serán administrados en presencia de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) (Spitzer-Rimon y col. 2019).
- 5) Para evaluar la producción de flores: se determinará el número de flores por plantas y su respectiva biomasa seca en gramos. También se analizará el peso seco de la parte aérea y de la raíz de las plantas de *Cannabis* hacia el final del experimento. Para ello, dichos tejidos serán incubados en estufa a 60°C hasta lograr una masa constante.

#### **d.- Variante de producción biotecnológica:**

Para llevar a cabo el OE4, destinado a la obtención de cultivos *in vitro* de raíces transformadas (RT) de *Cannabis*. En primer lugar, se utilizarán plántulas de 2-3 semanas de crecimiento bajo condiciones *in vitro* en frascos de 200 ml de medio de cultivo MS, tal como se mencionó anteriormente. Los cultivos de RT serán obtenidos según descrito por Wahby y col. (2013), mediante transformación *Agrobacterium rhizogenes* (cepa LBA 9402), utilizando explantos de hipocótilos/hojas de plántulas de *Cannabis*. Luego de la agroinfección, los explantos inoculados serán transferidos por 7-



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

10 días a MS sólido pH 5,7-5,8, y conteniendo ampicilina (1g/L) con el fin de eliminar al microorganismo. Luego, los explantos que presenten un primordio de raíz serán trasvasados a medio líquido MS con ampicilina (responsable de la eliminación de las bacterias remanentes) permitiendo de esta manera el establecimiento de cultivos de RT. Cabe mencionar que este sistema, así como también los cultivos de callos, ofrece una excelente herramienta para estudiar e investigar las vías metabólicas responsables de la producción de metabolitos secundarios de interés farmacológico (Ludwig-Müller y col. 2014) en el marco de la Ley Nacional 27350. La obtención de callos se llevará a cabo según lo descrito por Lata y col. (2010). Para ello, se utilizarán los mismos explantos que se emplearon para la obtención de RT, pero en este caso, dichos explantos serán inoculados en medio MS suplementado con fitohormonas cuyas concentraciones serán optimizadas para favorecer el desarrollo de estos cultivos.

En este proyecto también pretende realizar una propagación clonal de *Cannabis* utilizando como explantos, esquejes, hipocótilos, cotiledones, provenientes de una planta desarrollada *in vitro*. Esto se llevará a cabo según lo descrito por Galán-Ávila y col. (2020). Para ello, los explantos serán incubados en medio MS suplementado con diferentes reguladores de crecimiento cuyas concentraciones serán optimizadas.

Las plantas empleadas en este estudio serán cultivadas con autorización para el cultivo de *C. sativa* con fines de investigación, expedida por el Ministerio de Salud, en el marco de la Ley Nacional 27.350/ Ley Provincial 10756.

#### **e.- Métodos de extracción de resinas ricas en fitocannabinoides:**

Se llevará a cabo en el Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada (IPQA) CONICET – UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA.

Se realizará según lo descrito por Rovetto y col (2017) mediante extracción CON dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) supercrítico y etanol como codisolvente. Los experimentos de extracción se llevarán a cabo con incrementos de presión de múltiples etapas y a una presión constante de 17, 24 y 34 MPa y 328 K con un caudal de 200 g / min de CO<sub>2</sub>.



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

*Opción alternativa 1)* Se realizará la extracción de resinas ricas en fitocannabinoides de interés según lo descrito por Citti y col. (2016) y Brighenti y col. (2017). Para ello, se procederá a macerar una cantidad de inflorescencias (flores 0,25 g) con 10 ml de etanol 96 % (v/v) (EtOH) como disolvente de extracción a temperatura ambiente durante 2 h, bajo agitación magnética. Luego se incubará a 75 ° C con reflujo durante 2 h. Tratamiento con ultrasonido durante 15 min con posterior incubación a temperatura ambiente con agitación constante por 2 h. Por último, la solución será filtrada con papel y el residuo será extraído con el mismo procedimiento dos veces más con 10 y 5 ml de disolvente, respectivamente.

*Opción alternativa 2)* según lo descrito por Baratta y col. (2019). Método  $\beta$ -4, tomando una relación de 200:1 entre peso de flores de *Cannabis* (mg) y el volumen del solvente (ml) (aceite de oliva). 1) Incubar los 200 mg flores con 1 ml de aceite de oliva, a baño de hervor con agua (100 ° C) durante 60 min mediante agitación con barra magnética.

2) Incubar las flores (*flowering tops*) a 140°C durante 30 min.

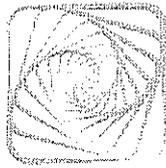
Las temperaturas aplicadas se eligieron para las siguientes razones: 115 °C está cerca de la temperatura de reacción de descarboxilación para los cannabinoides, que se produce principalmente alrededor de 110 °C, mientras que se eligió 140 °C ya que está cerca del punto de evaporación de THC (145 °C).

#### **F.- Formulaciones:**

Desarrollo de resinas ricas en fitocannabinoides, entre ellos cannabidiol (CBD), ( $\Delta^9$  tetrahidrocannabinol (THC) y terpenos para la formulación de aceites de cannabis destinados al uso medicinal para el tratamiento de diferentes patologías y/o enfermedades.

Análisis de calidad de las diferentes formulaciones de aceites de cannabis para su adecuado uso en salud pública.

#### **G.- Técnicas analíticas para la cuantificación de cannabinoides y terpenos:**



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

*Se llevará a cabo en el Centro de Química Aplicada (Cequimap) de la Facultad de Cs Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.*

Las determinaciones cuantitativas del contenido de cannabidiol (CBD) y delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) se realizarán mediante cromatografía líquida de alta performance con detección por UV (HPLC-UV). Se establecieron empíricamente los límites de cuantificación para cada uno de los compuestos a cuantificar, siendo estos: 0,06 %P/V y 0,02 %P/V para CBD y THC respectivamente. Por debajo de estas concentraciones, se informó menor al límite de cuantificación del método ( $<LCM$ ).

Posteriormente se deben desarrollar las etapas siguientes a fin de completar todo proceso para la obtención de productos de uso en salud pública. Todo el proceso y los participantes de esta idea proyecto se resumen en el esquema Anexo 1.

Este equipo de trabajo puede desarrollar el proyecto trabajando con plantas crecidas en invernadero y también por producción biotecnológica como una alternativa a la clásica producción de fitocannabinoides.

#### **VI.- MARCO LEGAL:**

El presente proyecto encuentra sustento legal en el marco de la ley 27.350 por medio de la cual crea en marzo del 2017 el "Programa Nacional para el estudio y la investigación de uso medicinal de la planta de Cannabis, sus derivado y tratamientos no convencionales, en la órbita del Ministerio de Salud" (a la cual ha adherido la provincia de Córdoba el pasado 5 de mayo 2021).

A través de la resolución Comunal N° 50/20, la Comisión Comunal de Villa Ciudad Parque, autorizo al Departamento Ejecutivo a suscribir convenios en el marco del mentado programa, como así también a desarrollar el "cultivo comunitario de Cannabis con fines medicinales y de investigación científica en el marco del estricto cumplimiento de toda norma legal vigente".

En virtud de ello, la Comuna está trabajando en la suscripción de Convenios con el CONICET y la Universidad Nacional de Río Cuarto, dada su relación con un grupo de investigación perteneciente al Centro INBIAS, para llevar a cabo del presente Proyecto.



**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

## VII.- FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO.

El presente proyecto se articulará de manera interdisciplinaria entre los diferentes grupos mencionados, gestionando la Comuna de Villa Ciudad Parque financiamiento a través de la suscripción de Acuerdos con el sector privado y Convenios con entidades públicas.

## VIII.- LUGAR DE TRABAJO. INFRAESTRUCTURA DISPONIBLE.

Para la primera etapa a escala de laboratorio, el INBIAS CONICET - UNRC, cuentan con personal, espacio físico e infraestructura general para el tipo de cultivo planteado, pero se requiere de una cámara y de un invernadero de uso exclusivo para *C. sativa* e insumos en general, que se prevé adquirir en el marco de este proyecto.

Para las etapas de escalado, la Comuna de Villa Ciudad Parque destinara un predio de su propiedad identificados como los Lotes 8, 9 y 10 de la Manzana 81 y cuyas Nomenclaturas catastrales son 1201480201172008, 1201480201172009 y 1201480201172010. Dicho predio cuenta con una superficie de 4200 metros cuadrados, con cierre perimetral olímpico, y un invernadero de 150 metros cuadrados. además, contará con casilla de seguridad, cámaras de vigilancia y un laboratorio (proyectado) donde se colocará un germinador y cámaras de crecimiento e instrumentos para la investigación y desarrollo.

La COMUNA DE VILLA CIUDAD PARQUE posee predios para el cultivo, ubicados dentro del Ejido Comunal, aptos para ser acondicionados a la normativa de seguridad que requiere el Ministerio de Seguridad de la Nación.

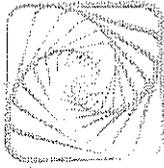
Los lotes mencionados ubicados dentro del Ejido Comuna y conformaran un "AREA DE ACCESO RESTRINGIDO", por lo cual contarán con medidas de seguridad más rigurosas, a saber:

- Seguridad perimetral, compuesta por alambre tejido y púas con postes de cemento;
- Ingreso: contará con cerraduras electrónicas y se preverá un sistema biométrico de ingreso para el personal autorizado a concurrir al lugar, a efectos de controlar las

entradas y salidas de los mismos.

ABELO JULIAN RIVEROS GIULIANI  
PRESIDENTE COMUNAL  
COMUNA de VILLA CIUDAD PARQUE





**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

c) Sistema de vigilancia mediante cámaras térmicas y sensores de movimiento en todo el perímetro, y en el Interior de las instalaciones. Personal de vigilancia capacitado, afectado exclusivamente al sector.

d) Se colocará iluminación en toda la extensión del alambrado perimetral y en los caminos rurales que circundan el predio.

#### **IX.- DATOS DE LA COMUNA DE VILLA CIUDAD PARQUE.**

La COMUNA DE VILLA CIUDAD PARQUE se encuentra situada en el Departamento Calamuchita, al sud de la zona central de la Provincia de Córdoba, limitando al norte de Villa Ciudad de América, al Sur con Villa General Belgrano y al Oeste con Los Reartes.

Población aproximada del partido: 3000 habitantes.

Actividad económica principal: Turismo. Agroecología.

#### **X.- EQUIPO DE TRABAJO:**

- COMUNA DE VILLA CIUDAD PARQUE y CULTIVADORES de la REGION
- INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA AMBIENTAL Y SALUD (INBIAS) CONICET - UNRC
- OTROS ORGANISMOS PÚBLICOS RELACIONADOS A LA TEMÁTICA

#### **XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, Olivares M, Etxebarria N, Usobiaga A. 2014.

Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 406:7549-60

Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P,

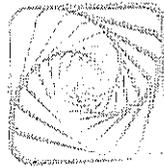
Etxebarria N, Usobiaga A. 2016. Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis sativa* plants from different Chemotypes. J Nat Prod. 79:324-31

Baratta F, Simiele P, Pignata M, Ravetto Enri I, Torta L, De Luca R, Collino A,

D'Avolio M, Brusa A. 2019. Development of Standard Operating Protocols for

PABLO JULIAN RIVEROS GIULIANI  
PRESIDENTE COMUNAL  
COMUNA de VILLA CIUDAD PARQUE



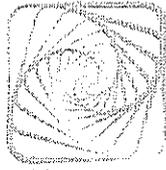


VILLA  
CIUDAD  
PARQUE  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

the Optimization of Cannabis -Based Formulations for Medical Purposes. 10  
(June):1-10

- Brightenti V, Pellati F, Steinbach M, Maran D, Benvenuti S. 2017. Development of a New Extraction Technique and HPLC Method for the Analysis of Non-Psychoactive Cannabinoids in Fibre-Type Cannabis. J Pharm Biomed Anal. 143:228-36
- Citti C, Braghiroli D, Vandelli MA, Cannazza G. 2018. Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids: a critical review. J Pharm Biomed Anal. 147:565-79
- Citti C, Ciccarella G, Braghiroli D, Parenti C, Angela M, Cannazza G. 2016. Medicinal Cannabis : Principal Cannabinoids Concentration and Their Stability Evaluated by a High Performance Liquid Chromatography Coupled to Diode Array and Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry Method. J Pharm Biomed Anal. 128:201-9
- De Backer B, Debrus B, Lebrun P, Theunis L, Dubois N, Decock L, Verstraete A, Hubert P, Charlier C. 2009. Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determination of major cannabinoids in cannabis plant material. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 877:4115-24
- Fischedick J, Kooy F, Verpoorte R. 2010. Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of *Cannabis sativa* L. smoke and vapor. Chem Pharm Bul. 58:201-2017
- Fischedick J, Hazekamp A, Erkelens T, Choi Y, Verpoorte R. 2010. Metabolic fingerprinting of *Cannabis sativa* L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. Phytochemistry. 71:2058-
- 73
- Galán-Ávila A, García-Fortea E, Prohens J, Herraiz F, Galán-Ávila A. 2020. Development of a Direct in Vitro Plant Regeneration Protocol From *Cannabis Sativa* L. Seedling Explants: Developmental Morphology of Shoot Regeneration and Ploidy Level of Regenerated Plants. 11 (May):1-15



VILLA  
CIUDAD  
PARQUE  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

- Hallmann-Mikolajczak A, Papyrus E. 2004. The book of medical knowledge of the 16th century B.C. Egyptians. Arch Hist Filoz Med. 67:5–14
- Hazekamp A, Choi Y, Verpoorte R. 2014. Quantitative analysis of cannabinoids from *Cannabis sativa* using <sup>1</sup>H-NMR. Chem Pharm Bull. 52:718–21
- Hillig K. 2004. A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in *Cannabis*. Biochem Syst Ecol. 32:875–91
- Hillig K, Mahlberg P. 2004. A Chemotaxonomic Analysis of Cannabinoid Variation in *Cannabis* (Cannabaceae). Am J Bot. 91:966–75
- Huang C. 2008. Polyneuropathy Induced by n-Hexane Intoxication in Taiwan. Acta Neurol Taiwan. 17:3–10
- Knight G, Hansen S, Connor M, Poulsen H, McGovern C, Stacey J. 2010. The results of an experimental indoor hydroponic Cannabis growing study, using the 'Screen of Green' (ScrOG) method-yield, tetrahydrocannabinol (THC) and DNA analysis. Forensic Sci Int. 202:36–44
- Lata H, Chandra S, Khan I, Elsohly M. 2010. High frequency plant regeneration from leaf derived callus of high 9-tetrahydrocannabinol yielding *Cannabis sativa* L. Planta Med. 76, 1629–1633. doi: 10.1055/s-0030-1249773
- López A, Gómez Roca S. 2020. La cadena de valor del cannabis: situación y tendencias internacionales y oportunidades para la Argentina. Policy paper Consejo para el Cambio Estructural MDP. Diciembre. Ministerio de Desarrollo Productivo.
- Ludwig-Müller J, Xu J, Agostini E, Georgiev M. 2014. Advances in Transformed Root Cultures for Root Biofactory and Phytoremediation Research. En: Root Engineering, pp. 387–405. doi:10.1007/978-3-642-54276-3
- Murashige T, Skoog F. 1962. A Revised Medium for Rapid Growth and Bioassays with Tobacco Tissue Cultures. Physiol Plant. 15:473–97
- Naim-Feil E, Pembleton L, Spooner L, Malthouse A, Miner A, Quinn M, Polotnianka R, Baillie R, Spangenberg G, Cogan N. 2021. The Characterization of Key Physiological Traits of Medicinal Cannabis (*Cannabis sativa* L.) as a Tool for Precision Breeding. BMC Plant Biol. 21, 294 doi.org/10.1186/s12870-021-03079-2

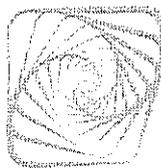


VILLA  
CIUDAD  
PARQUE  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

- Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. 2000. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS* 21, 0165-6147/00
- Radwan M, Wanas S, Chandra S, ElSohly M. 2017. Natural Cannabinoids of Cannabis and Methods of Analysis. En: *Cannabis sativa L.-Botany and Biotechnology*. Chandra S, Lata H, ElSohly M, Eds. Springer, Cham, Switzerland, pp. 161-182
- Spitzer-Rimon B, Duchin S, Bernstein N, Kamenetsky R. 2019. Architecture and Florogenesis in Female *Cannabis Sativa* Plants *Front Plant Sci.* 10:350
- Stasiłowicz A, Tomala A, Podolak I, Cielecka-Piontek J. 2021. *Cannabis Sativa L.* as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment. *Int J Mol Sci.* 22:778
- Rovetto L, Aieta N 2017 Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa L* *Journal of supercritical fluids* 129 p. 16 - 16
- Russo E. 2014. The pharmacological history of *Cannabis*. En: *Handbook of Cannabis*. Pertwee RG, Ed. Oxford: Oxford University Press; pp. 23-43
- Wahby I, Caba J, Ligeró F. 2013. *Agrobacterium* infection of hemp (*Cannabis sativa L.*): establishment of hairy root cultures. *J Plant Interact.* 8:312-320

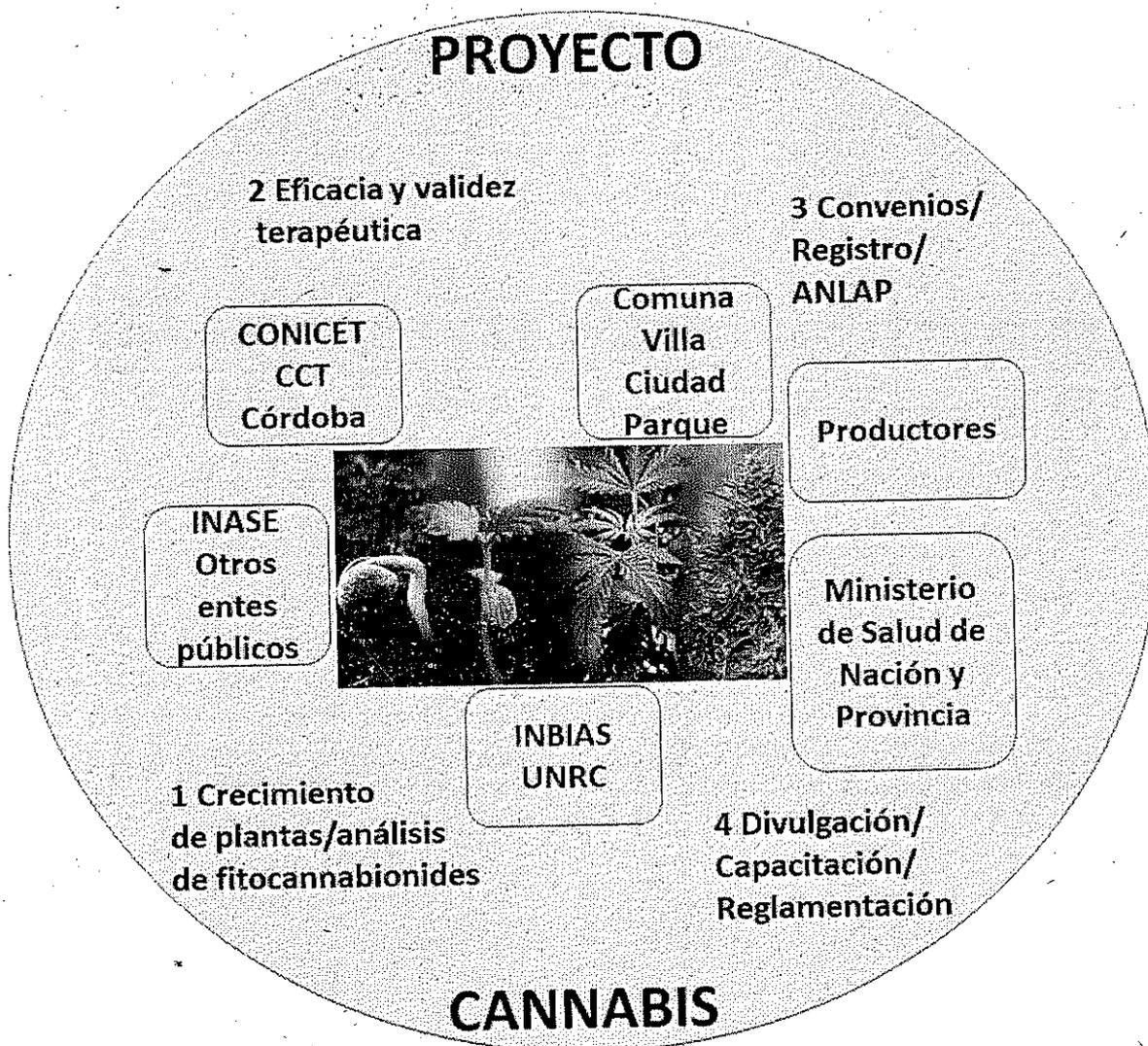




**VILLA  
CIUDAD  
PARQUE**  
GOBIERNO COMUNAL

www.ciudadparque.gov.ar  
comuna@ciudadparque.gov.ar  
CUIT 30-66868176-6  
Tel: 03546-486047  
Av. Los Reartes 345

## ANEXO 1: IDEA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN





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

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROYECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.