

1

2 **Caracterización del Contenido de cannabinoides en inflorescencias y preparaciones herbarias artesanales**
3 **de cannabis, utilizados terapéuticamente en Argentina.**

4

5 Daniela Sedan¹, Cristian Vaccarini¹, Pablo Demetrio¹, Marcelo Morante², Romina Montiel³, Álvaro Sauri³, Darío
6 Andrinolo¹

7 ¹Centro de Investigaciones del Medioambiente (CIM), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina
8 (CONICET), Universidad Nacional de La Pata (UNLP).

9 ² Cátedra de Medicina Interna E. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP)

10 ³Servicio de Cuidados Paliativos del Instituto Oncológico Ángel H. Roffo (IOAR), Universidad Nacional de Buenos Aires (UBA).

11

12 **Resumen**

13 En la Argentina, donde el cultivo de cannabis no es permitido, los preparados empleados con fines terapéuticos se
14 realizan de manera casera por familiares u ONGs dedicadas a esta problemática donde se emplean diversas
15 variedades de *Cannabis* sp., o se consiguen en el mercado ilegal que carece de control alguno sobre su calidad y
16 la efectiva presencia de sus principios activos principales. Dado que las distintas variedades de Cannabis presenta
17 un perfil químico diferente y que además son procesadas de diversas maneras, mayormente mediante extracción
18 alcohólica o maceración a diferentes temperaturas y tiempos; existe una gran variabilidad en el contenido de
19 cannabinoides que estos preparados presentan. Así mismo, no se cuenta con el dato de que cantidad de personas
20 utilizan cannabis en forma terapéutica. Todas estas situaciones llevan a la existencia de una gran diversidad de
21 aceites empleados con fines terapéuticos ante diferentes dolencias. El objetivo de este trabajo fue realizar un
22 acercamiento a la situación actual en Argentina en cuanto a los quimiotipos empleados con fines terapéuticos
23 mediante el análisis por HPLC/UV-DAD de 436 muestras (aceites, resinas e inflorescencias). Nuestros resultados
24 indican que un número significativo de muestras de aceites presentan concentraciones de cannabinoides similares
25 a las presentaciones de productos comerciales con concentraciones de cannabinoides de medias a bajas; teniendo
26 uno de los sub-grupos de muestras de aceites estudiadas (Roffo) concentraciones menores a la observada en el
27 producto comercial Charlotte's Web CBD Oil (7 mg/ml). Así mismo, resalta la presencia de THC y CBD en
28 forma conjunta y especialmente la presencia de cannabinoides ácidos, ausentes en las formulaciones comerciales
29 vigentes.

30

31 Palabras clave. Cannabis aceite, inflorescencias, resinas, cannabinoides

32

33 1. INTRODUCCIÓN

34 El Cannabis (*Cannabis sativa* L.) es una planta de crecimiento anual originaria de las cordilleras del Himalaya
35 que ha sido utilizada desde hace miles de años por sus propiedades terapéuticas e industriales (Ben Amar y col.,
36 2006; Mechoulam y col., 2013). El registro más antiguo del uso de Cannabis como medicina se encuentra en la
37 farmacopea del emperador chino ShenNung y data de hace más de 4000 años, en la cual se recomendaba el
38 Cannabis para el tratamiento del dolor y trastornos menstruales (Spinella y col., 2001).

39 Dentro de la especie *Cannabis sativa* L., se pueden hallar varias subespecies entre las cuales las más conocidas y
40 empleadas son: *Cannabis sativa sativa*, *Cannabis sativa indica* y *Cannabis sativa ruderalis* (Small y Cronquist,
41 1976). Se trata de una especie dioica que presenta inflorescencias femeninas con tricomas sistólicos, anterales,
42 bulbosos y glandulares que contienen la mayor cantidad de cannabinoides y terpenos presentes en la planta
43 (Zwenger S. y col., 2014).

44 Los fitocannabinoides son los principales responsables de los efectos que el Cannabis produce en el organismo.
45 Son moléculas lipofílicas cuya acción terapéutica se debe a que son agonistas de los receptores del sistema
46 endocannabinoide (CB1 y CB2) desencadenando los mismos efectos que los endocannabinoides, anandamida
47 (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Di Marzo y col., 2015). Por lo tanto, actúan como moduladores de
48 muchos procesos fisiológicos donde interviene el sistema endocannabinoide, cuyo papel principal es regular la
49 homeostasis del organismo. Poco a poco se van descubriendo nuevos mecanismos y acciones del sistema
50 endocannabinoide, lo cual permite cada vez conocer mejor su papel en cuanto a los efectos beneficiosos sobre
51 sintomatologías asociadas a diferentes enfermedades. (De Pterocellis L., Di Marzo., 2009)

52 Se han identificado unos 554 compuestos en las plantas de *Cannabis sativa* sp., entre ellos 113 fitocannabinoides
53 (El Sohly y col. 2014; Ahmed y col., 2015) y más de 120 terpenos (El Sohly y col., 2005). Uno de los
54 fitocannabinoides más conocidos y estudiados es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) que está vinculado
55 fundamentalmente a los efectos psicoactivos del Cannabis pero resulta muy efectivo en el tratamiento del dolor
56 crónico en adultos, como antiemético en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia,
57 así como para mejorar los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple (NAS, 2017). Otros
58 fitocannabinoides que se presentan en forma mayoritaria y que han sido estudiados son el cannabidiol (CBD),

59 sustancia sin poder psicoactivo a la cual se atribuyen propiedades anti-inflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y
60 antipsicóticas; y el cannabiol (CBN) con propiedades anticonvulsivas (Greydanus y col., 2013; Pertwee y col.,
61 2014). Estos cannabinoides neutros no se encuentran en gran cantidad en las plantas frescas (Aizpurua y col.,
62 2014) ya que los mismos se biosintetizan como ácidos carboxílicos aromáticos prenilados que pueden convertirse
63 en sus homólogos neutros por descarboxilación espontánea en presencia de luz o calor. El primer cannabinoide
64 en la vía biosintética es el ácido cannabigerólico (CBGA) que se transforma secuencialmente en ácido
65 tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido cannabicroménico (CBCA), cada uno
66 por una enzima sintasa particular (Sirikantarmas y col., 2004). Los cannabinoides ácidos también poseen varias
67 propiedades farmacológicas, pero no muestran actividad psicotrópica simplemente porque no pueden atravesar la
68 barrera hematoencefálica (Citti C y col., 2016).

69 Los cannabinoides también pueden oxidarse, como en el caso del Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), que puede
70 transformarse en cannabiol (CBN) (Russo y col., 2007) o Δ 8-tetrahidrocannabinol (delta-8-THC), mientras que
71 THCA puede degradarse en ácido cannabinólico (CBNA) (Turner y col., 1980). Tanto los cannabinoides ácidos
72 como los neutros no solo tienen propiedades terapéuticas reconocidas (EISOhly, 2002), sino que al ser
73 administrados en conjunto interactúan entre sí y con otras sustancias contenidas en los fitopreparados (terpenos,
74 flavonoides, esteroides, etc.), modulando y potenciando el efecto final; según la presencia y concentración que
75 tengan en la variedad de *Cannabis* utilizada; fenómeno que se ha designado como “efecto séquito” (Russo y col.,
76 2011).

77 El tema del Cannabis terapéutico ha tomado resonancia desde hace unos años constituyéndose en una alternativa
78 terapéutica que la población considera cada vez más. Debido al prohibicionismo que existe en muchos países, no
79 existen en el mercado farmacéutico alternativas al alcance de la población para incluir en los tratamientos; y el
80 autocultivo y el procesamiento casero de fitopreparados a base de Cannabis es la vía que los pacientes y sus
81 familias transitan hoy en día, muchas veces acompañados de los médicos tratantes.

82 En la Argentina, donde el cultivo de cannabis no es permitido, los preparados se realizan de manera casera por
83 familiares u ONGs dedicadas a esta problemática donde se emplean diversas variedades de *Cannabis* sp., o se
84 consiguen en el mercado ilegal.

85 Usualmente la producción de cannabis terapéutico o medicinal se realiza empleando una extracción alcohólica
86 del material vegetal a elección (inflorescencias, hojas, planta entera) utilizando procedimientos similares a los
87 descritos por Carcieri et al (2017), pero en condiciones de producción casera. Básicamente, cuando se emplea

88 como vehículo de administración el aceite, se puede realizar inicialmente una extracción alcohólica de 5-20 gr de
89 material vegetal, con posterior evaporación del alcohol y la obtención de un material denso, pegajoso,
90 generalmente de color marrón oscuro denominado coloquialmente RESINA; que se disuelve en aceites
91 comestibles como el de oliva, coco, maíz o girasol. Otra forma de obtención de los aceites, utilizada en menor
92 extensión, es la maceración directa del material vegetal en aceite durante semanas o meses a temperatura
93 ambiente, o durante horas a baño de maría. Así, comúnmente se denomina aceite de cannabis a aquel aceite que
94 contiene o ha sido enriquecido en los componentes activos de la planta. La calidad y características del aceite
95 obtenido dependerán entonces de la materia vegetal inicial, de la temperatura de trabajo, de los tiempos utilizados
96 y de la forma final de almacenaje, entre otras.

97 Debido a su estado de prohibición existe también un mercado no regulado ni controlado de aceites y productos
98 cannábicos que carece de control alguno sobre su calidad y sobre la efectiva presencia de sus principios activos
99 principales.

100 Por otro lado, la situación de ilegalidad también hace que no sea posible aún contar con el dato de que cantidad
101 de personas utilizan cannabis en forma terapéutica.

102 Todas estas situaciones llevan a la existencia de una gran diversidad de aceites empleadas con fines terapéuticos
103 ante diferentes dolencias.

104 El objetivo de este trabajo es realizar un acercamiento a la situación actual en Argentina en cuanto a los
105 quimiotipos presentes en muestras de aceites, resinas e inflorescencias empleadas con fines terapéuticos.

106 Nuestros resultados muestran los primeros datos de la situación en Argentina obtenidos mediante el análisis por
107 HPLC/UV-DAD de 436 muestras de aceites, inflorescencias y resinas en el marco de la línea de Investigación
108 Cannabis y Salud que se desarrolla en el Centro de Investigaciones del Medio Ambiente CIM, UNLP-
109 CONICET.

110

111 **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

112 **2.1 Muestras analizadas:**

113 Se trabajó con muestras de inflorescencias, resinas y aceites recepcionadas entre los años 2018 y 2019, en el
114 marco del proyecto Cannabis y Salud que se desarrolla en el Centro de Investigaciones del Medio Ambiente
115 (CIM). Se analizaron 34 muestras de flores, 40 muestras de resinas y 362 muestras de aceite de cannabis. Dichas

116 muestras provienen de distintas fuentes, que en conjunto son representativas de la clase de preparados de
117 cannabis medicinal al que tiene acceso los pacientes.

118 En particular en el caso de los aceites de cannabis se distinguen 3 subgrupos: generales, Roffo y ACUFALP. El
119 subgrupo denominado Generales está constituido por 220 muestras que se han determinado a solicitud de
120 pacientes y cultivadores a fin de conocer las características del aceite que estaban consumiendo o querían
121 consumir. El subconjunto denominado Roffo (125 muestras de aceites) está constituido por aceites utilizados por
122 pacientes del Área de Cuidados Paliativos del Instituto Oncológico Ángel Roffo (IOAR); los cuales se acogen a
123 un programa de tratamiento con Cannabis Medicinal supervisado por el Dr. Sauri, director del Área de Cuidados
124 Paliativos. El subconjunto denominado ACUFALP incluye 17 muestras de aceites preparados en forma artesanal
125 a partir de distintas cepas cultivadas en casas de familia y utilizados por la Asociación Civil Cultivo en Familiar
126 La Plata.

127

128 **2.2 Determinación de cannabinoides en las muestras estudiadas:**

129 **2.2.1. Acondicionamiento y procesamiento de muestras:**

130 Las muestras estudiadas fueron acondicionadas y procesadas para realizar la extracción de los analitos a estudiar.
131 Las inflorescencias fueron inicialmente colocadas en estufa (SAN JOR – SL 17C) durante 1 hs a baja temperatura
132 (30°C) para favorecer el secado y evitar posibles descarboxilaciones. Una vez secas, se procedió a realizar la
133 extracción de los cannabinoides empleando 20 ml de etanol 96° (Purocol) por gramo de inflorescencias trituradas.
134 La extracción se favoreció sonicando durante 10 min (Omniruptor) y luego se separaron los restos vegetales por
135 filtración con gasas estériles seguida de una filtración en papel de filtro Watman.

136 En el caso de resinas y aceites se realizó una extracción con etanol 96° (Purocol) a razón de 100 ml etanol/gr de
137 resina y 20 ml etanol/gr aceite. Las muestras en contacto con el alcohol se agitaron en vortex (1 min) para
138 favorecer el contacto y la extracción y luego se centrifugaron 10 min, 5000 rpm (Centrífuga Rolco) para separar
139 el extracto alcohólico.

140 Los extractos alcohólicos obtenidos a partir de inflorescencias, resinas o aceites fueron sometidos a un proceso de
141 limpieza de matriz, empleando una mezcla de carbón activado, C18 y Mg₂SO₄. La muestra en contacto con las
142 sales se sonicó 10 min y luego se centrifugó 10 min a 5000 rpm (Centrífuga Rolco) para separar el sobrenadante
143 de las sales. Se filtró el sobrenadante empleando filtros Osmonics 45 µ. Los extractos así preparados fueron
144 analizados mediante HPLC/UV-DAD.

145

146 **2.2.2. Determinación analítica de cannabinoides.**

147 El perfil de cannabinoides fue estudiado por cromatografía líquida de alta resolución HPLC/UV-DAD.,
148 empleando un equipo Shimadzu LC-20A con módulo degasificador de solventes y detector UV con arreglo de
149 Diodos (UV-DAD), registrando el espectro completo en el rango de 190-500 nm. La separación cromatográfica
150 se realizó utilizando una columna BDS Hypersil C18 Thermo (150 X 4,6 mm, 5 µm). Se empleó la
151 técnica descrita por De Backer et al. (2009) con pequeñas modificaciones. La fase móvil consistió en metanol y
152 solución de acetato de amonio 25 mM en gradiente con una condición inicial de 75% metanol 1 min, seguido por
153 un incremento lineal hasta el 95% de metanol en 15 min. Se mantuvo en esa condición durante 2 min y luego se
154 empleó un gradiente lineal hasta alcanzar 75% metanol en 2 min. Finalmente se mantuvo a 75 % metanol durante
155 5 min para re-equilibrar a las condiciones iniciales. El tiempo total de corrida 25 min, empleando un flujo de 1
156 ml/min y detección a 205 nm. Se emplearon estándares analíticos de los cannabinoides estudiados (Cerilliant
157 Corporation). Esta técnica permitió diferenciar los cannabinoides ácidos (THCA, CBDA, etc.) de sus análogos
158 neutros (THC, CBD, etc.).

159 En base a los resultados de las concentraciones de los cannabinoides obtenidos se establecieron relaciones y
160 variables derivadas según los siguientes cálculos:

161 $\text{Cannabinoides Totales} = [\text{CBD A}] + [\text{THC A}] + [\text{CBD}] + [\text{CBN}] + [\text{THC}]$

162 $\text{Relación THC/CBD} = \frac{(0.877 * [\text{THC A}] + [\text{THC}])}{(0.877 * [\text{CBD A}] + [\text{CBD}]}$

163 $\text{Relación ácido/neutro} = \frac{([\text{CBD A}] + [\text{THC A}])}{([\text{CBD}] + [\text{THC}]}$

164

165 **2.2.3 Análisis de datos**

166 Todos los resultados se sometieron a análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con la ayuda de Systat
167 (versión 12.0 para Windows) de SPSS Science (Chicago, IL) y representan las medias ± ES (los N se indican en
168 cada caso). Las diferencias en el valor medio entre los grupos se evaluaron mediante two-tailed Student's t-test
169 con un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

170 **3. RESULTADOS**

171 Hemos analizado 436 muestras en total (362 aceites, 40 resinas y 34 inflorescencias) determinando la identidad y
 172 concentración de 5 cannabinoides, THCA, THC, CBDA, CBD y CBN. A partir de estos resultados se analizan las
 173 muestras según la cantidad total de cannabinoides calculada como la suma de los cannabinoides identificados y
 174 cuantificados (THC, TCHA, CBD, CBDA y CBN) presentes en cada muestra, la relación entre THC total y CBD
 175 total (THC/CBD), la relación entre cannabinoides ácidos y neutros (Ácidos/Neutros) y la presencia de CBN, da-
 176 do que son parámetros fundamentales que se relacionan directamente con las potencialidades terapéuticas de
 177 cannabis y sus productos.

178 3.1 Cannabinoides totales en muestras de resinas, inflorescencias y aceites.

179 Las resinas, obtenidas fundamentalmente a partir de una extracción alcohólica y posterior evaporación del
 180 alcohol, mostraron la mayor concentración de cannabinoides totales entre las muestras estudiadas (358.8 ± 40.9
 181 mg/g) seguidas por las inflorescencias cuyo nivel de cannabinoides totales (62.5 ± 6.0 mg/g) fue 5 veces menor.
 182 En el caso de los aceites se observó una media para cannabinoides totales de 8.4 ± 1.1 mg/ml (Tabla 1). Estos
 183 grupos difieren significativamente entre sí, aún cuando se aprecia una variabilidad importante en cada grupo
 184 estudiado.

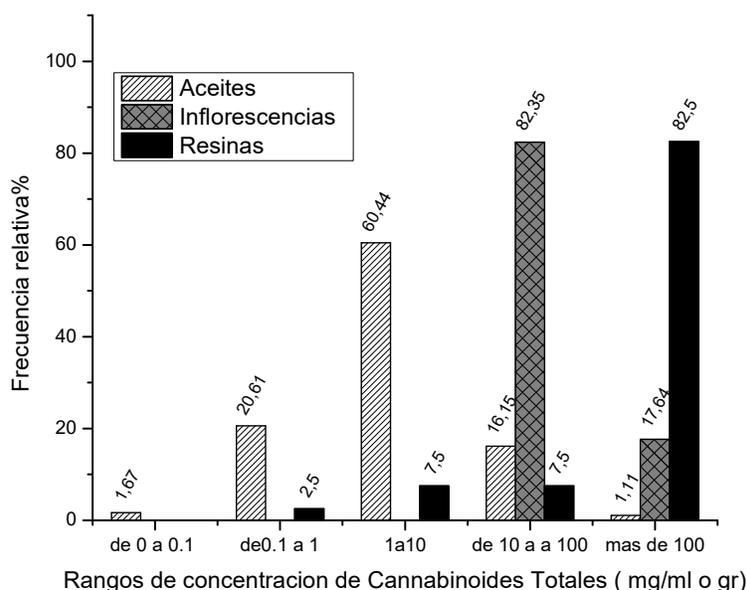
185

Muestras	Cannabinoides totales	THC/CBD	Ácidos/Neutros	CBN
Inflorescencias	62.5 ± 6.0 A (34)	43.4 ± 14.4 A (28)	8.6 ± 1.9 A (34)	0.8 ± 0.7 A (34)
Resinas	358.8 ± 40.9 B (40)	38.2 ± 22.7 A (34)	1.5 ± 0.3 B (33)	2.7 ± 0.8 A (40)
Aceites	8.4 ± 1.1 C (362)	26.8 ± 3.1 A (297)	1.0 ± 0.1 B (276)	0.25 ± 0.04 B (362)

196 **Tabla 1.** Parámetros utilizados en la caracterización de las muestras. Cannabinoides totales y CBN se expresan en mg/gr
 197 para resinas e inflorescencias; y en mg/ml para aceites. Las diferencias significativas entre resultados (Media \pm ES, (N))
 198 se indican con letras diferentes ($p > 0,05$)
 199

200 Se calcularon las frecuencias relativas (%) para las muestras de aceites, inflorescencias y resinas en función
 201 de 5 rangos de concentración de cannabinoides totales (0 a 0.1; 0.1 a 1; 1 a 10; 10 a 100 y más de 100 mg/ml
 202 (aceites) o mg/gr (resinas, inflorescencias)) establecidos con el fin de analizar la distribución de las mismas
 203 dada su gran variabilidad (Figura 1).

204 En el caso de las resinas hemos observado que la mayor parte de las muestras (82.5%) se encuentran en el rango
 205 más alto de concentración de cannabinoides totales establecido (más de 100 mg/gr). El resto de las muestras de
 206 resinas se distribuyen entre los rangos de 10 a 100 mg/gr (7.5%) y de 1 a 10 mg/gr (7.5%), encontrándose un
 207 2.5% de las muestras en un rango de concentraciones de cannabinoides totales relativamente bajo (de 0,1 a 1
 208 mg/gr) lo cual no resulta habitual para un material usualmente concentrado como es el caso de las resinas (Figura
 209 1).



224 **Figura 1.** Frecuencia relativa (%) de muestras de aceite (totales) (barra a rayas), inflorescencias
 225 (barra gris cuadrícula) y resinas (barra negra) en función de rangos de concentración de
 226 Cannabinoides Totales.

227 En el caso de las inflorescencias, el 82.4% de las muestras se encontraron en el rango de 10 a 100 mg/g;
 228 presentando un porcentaje menor de muestras (17.6%) en el mayor rango establecido (mas de 100 mg/gr) donde
 229 encontramos muestras que llegan hasta 220 mg/gr (Figura 1).

230 Por otro lado, los aceites presentaron la mayor parte de las muestras distribuidas en rangos de concentraciones
 231 totales de cannabinoides relativamente bajos; encontrándose frecuencias relativas de 60.4% en el rango de 1 a 10
 232 mg/ml y de 20.6% en el rango de 0.1 a 1 mg/ml (Figura 1). Así mismo en el menor rango establecido (de 0 a 0.1
 233 mg/ml) los aceites presentaron una frecuencia relativa de 1.7%; mientras que en los dos rangos superiores se
 234 encontraron frecuencias relativas de 16.2% (de 10 a 100 mg/ml) y 1.1% (más de 100 mg/ml).

235

236 3.2 Análisis de sub-grupos de aceites según su origen.

237 Se establecieron tres sub-grupos de aceites en función de la procedencia de los mismos: Generales
238 (correspondientes a pacientes o cultivadores sin una filiación concreta a ONG o Institución de Salud), Roffo
239 (empleados por los pacientes que asisten al Servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Oncológico Ángel
240 Roffo) y ACUFALP (provenientes de la Asociación Civil Cultivo en Familia La Plata); con el fin de profundizar
241 el análisis de los resultados obtenidos para las muestras de aceites.

242

Aceites	Cannabinoides totales	THC/CBD	Ácidos/Neutros	CBN
Generales	11.1 ± 1.8 A (220)	21.7 ± 2.1 A (186)	1.1 ± 0.1 A (164)	0.3 ± 0.1 A (220)
Roffo	3.2 ± 0.4 B (125)	22.2 ± 4.2 A (95)	1.1 ± 0.2 A (100)	0.1 ± 0.1 B (125)
ACUFALP	42.7 ± 23.9 C (17)	14.1 ± 4.5 A (16)	0.4 ± 0.2 A (12)	0.9 ± 0.6 C (17)

248 **Tabla 2.** Parámetros utilizados en la caracterización de las muestras de aceite de acuerdo a su origen (Generales, Roffo y
249 ACUFALP). Cannabinoides totales y CBN se expresan en mg/gr para resinas e inflorescencias; y en mg/ml para aceites.
250 Las diferencias significativas entre resultados (Media ± ES, (N)) se indican con letras diferentes ($p > 0,05$)

251

252 Dada la variabilidad de las fuentes de los aceites y de los objetivos terapéuticos para los que han sido empleados
253 los mismos, realizamos un análisis diferencial del contenido total de cannabinoides en base a los grandes sub-
254 grupos de origen de los aceites estudiados (Tabla 2). Los subgrupos de aceites analizados presentaron niveles de
255 cannabinoides totales significativamente diferentes entre sí; donde los que presentaron mayor contenido de
256 cannabinoides totales fueron los provenientes de ACUFALP (42.7 ± 23.9 mg/ml) seguidos por los del subgrupo
257 Generales (11.1 ± 1.8 mg/ml); siendo los de menor contenido de cannabinoides totales los aceites del sub-grupo
258 Roffo (3.2 ± 0.4 mg/ml).

259 En este sentido, los aceites del sub-grupo Roffo presentan la menor concentración de cannabinoides totales entre
260 los diferentes aceites de cannabis disponibles en el mercado que hemos relevado (Tabla 3); mientras que los del
261 sub-grupo Generales se encuentran en el cuarto lugar de este listado presentando concentraciones medias
262 relativamente bajas cercanas a 10 mg/ml y las del sub-grupo ACUFALP se encuentran a mitad de la Tabla 3
263 existiendo 7 productos, entre los que hemos relevado, que presentan concentraciones más elevadas que las de los
264 aceites de este sub-grupo.

265 Analizando la distribución de frecuencias de las muestras de estos sub-grupos (Figura 2) vemos que en el caso
266 del sub-grupo ACUFALP la mayor parte de los aceites se distribuye entre los rangos de 10 a 100 mg/ml (42.9%)
267 y de 1 a 10 mg/ml (35.7%); encontrándose un 14.3% de los aceites en el mayor rango establecido (mas de 100
268 mg/ml). Así mismo, en el rango de 0.1 a 1 mg/ml se encontró el 7.1% de las muestras, mientras que no se
269 encontraron muestras en el menor rango establecido (0 a 0.1 mg/ml).

Producto	Origen/Farmacéutica	Fórmula Farmacéutica	Cannabinoides totales	Relación THC/CBD
Roffo	Autocultivo/Cultivo solidario	Solución Oral: Aceite	3.2 mg/ml	22.2:1
Charlotte's Web CBD Oil	Stanley Brothers	Solución Oral: Aceite	7 mg/ml	Sólo informa CBD
RSHO: Green, Blue and Gold Label	Hemp Meds	Solución Oral: Aceite	8.5 mg/ml	Sólo informa CBD
Generales	Autocultivo/Cultivo solidario	Solución Oral: Aceite	11.1 mg/ml	21.7:1
Charlotte's Web CBD Oil	Stanley Brothers	Solución Oral: Aceite	17 mg/ml	Sólo informa CBD
THC 20:1 – Oil (Formely Champlain)	Aphria	Solución Oral: Aceite	21.3 mg/ml	20:1
THC:CBD 10:13 –Oil (Formely Capilano)	Aphria	Solución Oral: Aceite	21.5 mg/ml	10:13
CBD 25:1 – Oil (Formely Ridean)	Aphria	Solución Oral: Aceite	25.2 mg/ml	1:25
ACUFALP	Autocultivo/Cultivo solidario	Solución Oral: Aceite	42.7 mg/ml	14.1:1
Charlotte's Web CBD Oil	Stanley Brothers	Solución Oral: Aceite	50 mg/ml	Sólo informa CBD
Sativex	GW Pharmaceutical	Solución para pulverización bucal	52 mg/ml	1:1
Charlotte's Web CBD Oil	Stanley Brothers	Solución Oral: Aceite	60 mg/ml	Sólo informa CBD
Epidiolex*	GW Pharmaceutical	Solución Oral	100 mg/ml	Sólo informa CBD
RSHO Green Label 3G Pure CBD Oil	Hemp Meds	Aceite de Cáñamo	120 mg/gr	Sólo informa CBD
RSHO Blue Label 3G Pure CBD Oil	Hemp Meds	Aceite de Cáñamo descarboxilado	170 mg/gr	Sólo informa CBD
RSHO Gold Label 3G Pure CBD Oil	Hemp Meds	Aceite de Cáñamo descarboxilado y filtrado	240 mg/gr	Sólo informa CBD

Tabla 3. Cannabinoides totales y relación THC/CBD en distintos productos a base de cannabis ofrecidos en el mercado producidos por empresas y farmacéuticas internacionales y en los sub-grupos de aceites estudiados en el presente trabajo (Generales, Roffo, ACUFALP).

272 En el caso de los sub-grupos Roffo y Generales la mayor proporción de muestras se encontró en el rango de 1 a
 273 10 mg/ml; siendo sus frecuencias relativas para este rango de 60.8% y 61.8% respectivamente. Aun cuando estos
 274 dos sub-grupos presentaron similitudes en cuanto al rango de concentración donde se encontraron la mayor
 275 proporción de muestras, se observaron diferencias en la distribución de las fracciones relativas en los otros rangos
 276 de concentración propuestos (Figura 2).

277

278

279

280

281

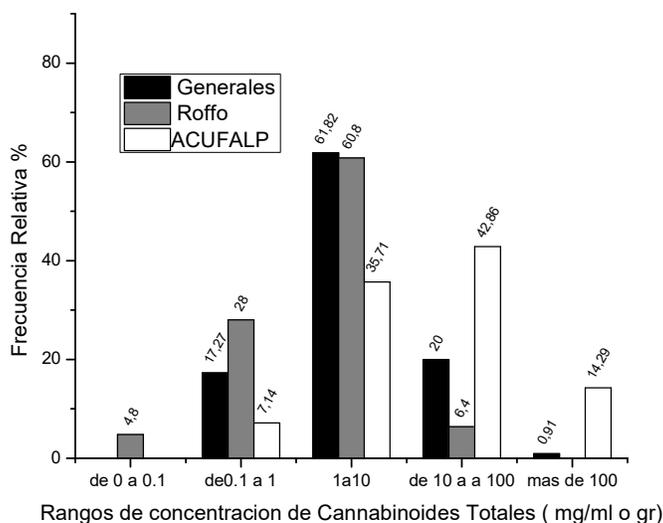
282

283

284

285

286



287

Figura 2. Frecuencia relativa (%) de muestras de sub-grupos de aceite: Generales (barras negras), Roffo (barras grises) y ACUFALP (barras blancas) en función del rango de concentración de Cannabinoides Totales.

288

289

290 Así, en el caso del sub-grupo Generales se observaron muestras distribuidas en los dos mayores rangos de
 291 concentración de cannabinoides totales establecidas, con una frecuencia del 20% para el rango de 10 a 100 mg/ml
 292 y del 1% para el rango de mas de 100 mg/ml. Así mismo se observó que el 17.2% de las muestras de este sub-
 293 grupo se encontró en el rango de 0.1 a 1 mg/ml; sin presentar muestras que tuvieran concentraciones en el rango
 294 inferior (0 a 0.1 mg/ml). Por otro lado, en el caso del sub-grupo Roffo, se observaron muestras distribuidas en los
 295 dos menores rangos de concentración; presentando frecuencias relativas de 28% para el rango de 0.1 a 1 mg/ml y
 296 de 4.8% para el rango de 0 a 0.1 mg/ml. Así mismo, el 8.4% de las muestras de este sub-grupo se registraron en
 297 el rango de 10 a 100 mg/ml sin presenta muestras en el máximo rango establecido (Figura 2).

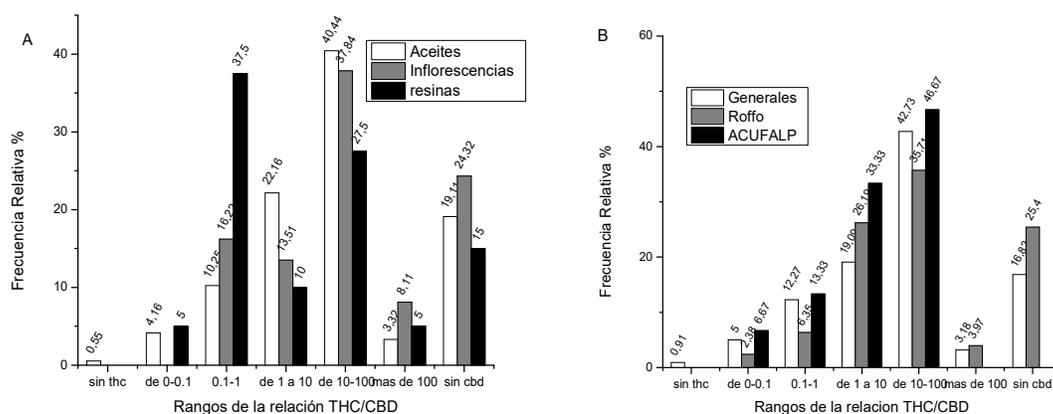
298

299 **3.3 Relación THC/ CBD**

300

301 La relación entre el contenido de THC y CBD totales es un parámetro tradicionalmente utilizado en la fitoterapia
 302 con cannabis y es considerado un importante descriptor de una cepa, medicamento o producto herbario a base de
 303 cannabis. Dado esto estudiamos la relación THC/CBD en muestras de aceites, inflorescencias y resinas (Tabla 1).
 304 Si bien los valores de relación THC/CBD no presentaron diferencias significativas se pueden observar relaciones
 305 de 43.4 ± 14.4 , 38.2 ± 22.7 y 26.8 ± 3.1 para inflorescencias, resinas y aceites respectivamente. Lo mismo ocurre
 306 con los sub-grupos de aceites de acuerdo a su origen, siendo los valores de relación THC/CBD de 21.7 ± 2.1 ,
 307 22.2 ± 4.2 y 14.1 ± 4.5 para Generales, Roffó y ACUFALP respectivamente (Tabla 2).

308
 309
 310
 311
 312
 313
 314



315 **Figura 3.** Frecuencia relativa (%) de muestras en función del rango de concentración de Cannabinoides Totales. A)
 316 Inflorescencias (barras grises), Resinas (barras negras) y aceites (barras blancas). B) Sub-grupos de aceite: Generales
 317 (barras blancas), Roffó (barras grises) y ACUFALP (barras negras)

318 Al analizar las frecuencias relativas de la relación THC/CBD de inflorescencias, resinas y aceites, se observó que
 319 las inflorescencias y los aceites presentaron su mayor frecuencia en el rango de 10 a 100, siendo de 37.8% y
 320 40.4% respectivamente; mientras que mayor frecuencia de las resinas se observó en el rango de 0.1 a 1 (37.5%).
 321 Sólo un pequeño porcentaje de las muestras de aceites (0.5%) presentaron niveles de THC no detectables. En
 322 cambio, tanto en el caso de inflorescencias, resinas y aceites se encontraron muestras con niveles de CBD no
 323 detectable; siendo la frecuencia relativa de 24.3%, 15% y 19.1% respectivamente (Figura 3A). Para estos grupos
 324 la distribución de las frecuencias relativas en los otros rangos considerados presenta diferencias. En el caso de las
 325 inflorescencias, la mayor parte de la población se encuentra dentro de los rangos descritos previamente; el resto
 326 de la población se distribuye en los rangos de 0.1 a 1 (16.2%), de 1 a 10 (13.5%) y mas de 100 (8.1%). Por otro
 327 lado, las resinas además de lo descrito previamente, presentan una frecuencia relativamente elevada (27.5%) en el

328 rango de 10 a 100; mientras que las frecuencias minoritarias se distribuyen en los rangos de 1 a 10 (10%), mas de
329 100 (5%) y de 0.1 a 1 (5%). Por último, en el caso de los aceites se registró una frecuencia relativamente
330 importante en el rango de 1 a 10 (22.2%); mientras que la distribución del resto de las muestras de este grupo fue
331 en los rangos de 0.1 a 1 (10.2%), de 0 a 0.1 (4.2%) y más de 100 (3.3%). Estos resultados indican que las
332 muestras de resinas son las que presentaron una mayor proporción de muestras con un contenido de THC y CBD
333 totales equilibrado o enriquecido en CBD, ya que presenta un 42.5% de muestras con relación THC/CBD menor
334 que 1; mientras que en el caso de las inflorescencias y aceites estudiados la proporción de muestras que cumplió
335 esta condición fue del 16.2% y del 14.4% respectivamente.

336 Al analizar la distribución de las frecuencias relativas de los distintos sub-grupos de aceites hemos observados
337 ciertas características distintivas en dicha distribución. Los aceites del sub-grupo ACUFALP fueron los únicos
338 que no presentaron muestras que sólo contuvieran THC o CBD, siendo detectables ambos cannabinoides en
339 distintas proporciones en todas las muestras pertenecientes a este sub-grupo. Por otro lado tanto el sub-grupo
340 Generales como Roffó presentaron muestras donde el CBD no fue detectable, conteniendo THC, con una
341 frecuencia relativa de 16.8% y 25.4% respectivamente. Así mismo, sólo los aceites del sub-grupo Generales
342 presentaron una pequeña proporción (0.9%) de muestras donde el THC no fue detectable, conteniendo CBD
343 (Figura 3B).

344 La mayor proporción de las muestras del sub-grupo ACUFALP se concentró en los rangos de 10 a 100 (46.7%) y
345 de 1 a 10 (33.3%); mientras que una menor proporción de la población se distribuyó entre los dos menores rangos
346 establecidos, 0 a 0.1 (6.7%) y 0.1 a 1 (13.3%). Así mismo no se observaron para el sub-grupo ACUFALP
347 muestras en el mayor rango establecido (mas de 100).

348 En el caso del sub-grupo Generales, encontramos diferentes proporciones de muestras en todos los rangos
349 establecidos, a diferencia de lo que observado para el sub-grupo ACUFALP. Así las frecuencias relativas de la
350 relación THC/CBD de los aceites del sub-grupo Generales para los distintos rangos fue la siguiente: 5% para 0 a
351 0.1, 12.3% para 0.1 a 1, 19.1% para 1 a 10, 42.7% para 10 a 100 y 3.2% para más de 100 (Figura 3B). Una
352 situación similar se observó en el sub-grupo de aceites Roffó, donde también las muestras se encontraron
353 distribuidas en las distintas categorías de relación THC/CBD establecidas; siendo en este caso sus frecuencias
354 relativas 2.4% para 0 a 0.1, 6.4% para 0.1 a 1, 26.2% para 1 a 10, 35.7% para 10 a 100 y 4% para más de 100.

355 Estos resultados indican que sólo los aceites del sub-grupo ACUFALP, entre las muestras analizadas en este
356 estudio, presentaron de forma concomitante THC y CBD aún cuando estuvieran en diferentes proporciones. Por

357 otro lado los sub-grupos Generales y Roffo presentaron muestras conteniendo sólo THC en una proporción que
358 debemos tener en cuenta. Así mismo, el sub-grupo ACUFALP presentó la mayor proporción de aceites con un
359 contenido de THC y CBD totales equilibrado o enriquecido en CBD, ya que presenta un 20% de muestras con
360 relación THC/CBD menor que 1; mientras que en el caso de los sub-grupos Generales y Roffo la proporción de
361 muestras que cumplió esta condición fue del 17.3% y del 8.8% respectivamente.

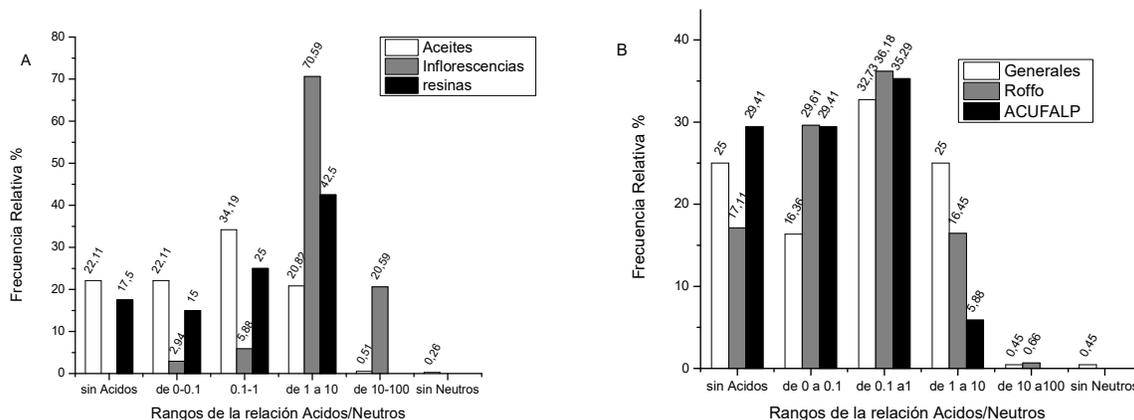
362

363 **3.4 Relación Ácidos/Neutros**

364 Debido a las diferentes características y propiedades que presentan los cannabinoides ácidos respecto de los
365 neutros, hemos analizado la relación entre ambos para las distintas muestras estudiadas.

366 Hemos encontrado que las inflorescencias presentaron la mayor relación Ácidos/Neutros (8.6 ± 1.9) siendo
367 significativamente diferente de lo observado en resinas (1.5 ± 0.3) y aceites (1.0 ± 0.1) (Tabla 1). En este sentido,
368 analizando las frecuencias relativas de la relación Ácidos/neutros, vemos que las inflorescencias presentaron la
369 mayor proporción de muestras en los rangos más altos establecidos siendo de 70.6% para el rango de 1 a 10 y de
370 20.6 para el rango de 10 a 100; mientras que en los rangos más bajos se encontraron frecuencias relativas del
371 2.9% (de 0 a 0.1) y del 5.9% (de 0.1 a 1). Así mismo, no se encontraron muestras de inflorescencias que sólo
372 presentaran cannabinoides Ácidos o Neutros (Figura 4A).

373 En el caso de las resinas la mayor frecuencia relativa (42.5%) correspondió al rango de 1 a 10, mientras que el
374 resto de las muestras se distribuyeron entre los dos rangos menores (25% para 0.1 a 1 y 15% para 0 a 0.1)
375 encontrando que un 17.5% de las muestras presentaron sólo cannabinoides neutros, sin registrarse muestras de
376 resina que sólo tuvieran presentes cannabinoides ácidos. Por otro lado, los aceites mostraron su mayor frecuencia
377 (34.2%) en el rango de 0.1 a 1; distribuyéndose homogéneamente el resto de las muestras de aceites entre las
378 siguientes categorías: sin ácidos (22.1%), de 0 a 0.1 (22.1%) y de 1 a 10 (20.8%). Así mismo es interesante
379 destacar que el 0.3% de las muestras de aceite presentaron sólo cannabinoides ácidos y que el 0.5% tenían
380 relaciones Ácidos/Neutros en el rango mayor establecido (de 10 a 100) (Figura 4A).



381 **Figura 4.** Frecuencia relativa (%) de muestras en función del rango de concentración de Cannabinoides Totales. A) Inflorescencias (barras grises), Resinas (barras negras) y aceites (barras blancas). B) Sub-grupos de aceite: Generales (barras blancas), Roffo (barras grises) y ACUFALP (barras negras)

383

384 Estos resultados indican que las inflorescencias presentaron la mayor proporción de muestras ricas en
 385 cannabinoides ácidos, ya que el 91.2% de las muestras presentaron relaciones Ácidos/Neutros mayores que 1. En
 386 cambio las resinas y los aceites presentaron mayores proporciones de muestras enriquecidas en cannabinoides
 387 neutros ya que la mayor parte de estas poblaciones presentaban relaciones Ácidos/Neutros menor que 1 o
 388 directamente no presentaban cannabinoides ácidos (57.5% resinas, 78.4% aceites).

389 En cuanto a los sub-grupos de aceites encontramos que, aun sin ser significativamente diferentes, los aceites
 390 Generales y Roffo presentaron relaciones Ácidos/Neutros cercanas a 1, siendo de 1.1 ± 0.1 y 1.1 ± 0.2
 391 respectivamente; mientras que el sub-grupo ACUFALP presentó una relación levemente menor que las anteriores,
 392 siendo de 0.4 ± 0.2 (Tabla 2).

393 Las frecuencias relativas de esta relación para los distintos sub-grupos indicó una distribución de muestras
 394 bastante homogénea entre los rangos de relación Ácidos/Neutros menores; encontrando la mayor frecuencia
 395 relativa para cada sub-grupo en la categoría de 0.1 a 1 (Generales: 32.7%, Roffo: 36.2% y ACUFALP: 35.3%).
 396 Sin embargo, el sub-grupo que presentó mayor proporción en el rango de 1 a 10, que contiene muestras un poco
 397 más enriquecidas en cannabinoides ácidos, fue el de Generales (25%) seguido por Roffo (16.5%) y finalmente
 398 ACUFALP (5.9%). Por otro lado, los tres sub-grupos presentaron cierta proporción de muestras en las cuales sólo
 399 estaban presentes cannabinoides Neutros; siendo las frecuencias para la categoría sin Ácidos de 25%, 17.1% y
 400 29.4% para Generales, Roffo y ACUFALP respectivamente (Figura 4B).

401 Por lo tanto, el sub-grupo ACUFALP presentó la mayor proporción de muestras enriquecidas en cannabinoides
402 neutros ya que el 94.1% de esta población presentaba relaciones Ácidos/Neutros menor que 1 o directamente no
403 presentaban cannabinoides ácidos, seguidas por el sub-grupo Roffo (82.9%) y Generales (74.1%).

404

405 **3.5 Contenido de CBN.**

406 Otro indicador usualmente empleado es la presencia de CBN que, más allá de sus propiedades particulares, da
407 cuenta de la forma en que ha sido tratado, producido o almacenado el material, ya sea vegetal, resina o aceite.

408 Como era esperable las inflorescencias y resinas presentaron niveles significativamente mayores de CBN ($0.8 \pm$
409 0.7 mg/ml y 2.7 ± 0.8 mg/ml) que los aceites (0.3 ± 0.1 mg/ml) que usualmente son más diluidos (Tabla 1). Sin
410 embargo, dadas las diferencias que se observan en cuanto al contenido de cannabinoides totales, esos niveles de
411 CBN representan el 0.5% y el 1% de los cannabinoides totales para inflorescencias y resinas respectivamente;
412 mientras que en el caso de los aceites constituyen un 6% de los cannabinoides totales. Así mismo debemos
413 considerar que en todos los casos la mayor parte de las muestras de cada grupo (91.2% para Inflorescencias, 65%
414 para Resinas y 94.5% para Aceites) presentan concentraciones de CBN menores de 1 mg/ml.

415 En el caso de los sub-grupos de Aceites los niveles de CBN resultaron también significativamente distintos,
416 siendo de 0.3 ± 0.1 mg/ml, 0.1 ± 0.1 mg/ml y 0.9 ± 0.6 mg/ml para Generales, Roffo y ACUFALP
417 respectivamente (Tabla 2). Estos valores constituyen un porcentaje de los cannabinoides totales del 6% en el caso
418 del sub-grupo Generales, un 0.1% en el caso del sub-grupo Roffo y 1% en el caso del sub-grupo ACUFALP. Del
419 mismo modo, es de destacar que el 93.6%, 97.6% y 83.4% de las muestras de los sub-grupos Generales, Roffo y
420 ACUFALP respectivamente presentan niveles de CBN menores que 1 mg/ml.

421

422 **4. DISCUSIÓN**

423 La falta de acceso a medicamentos o Fitoterapéuticos a base de cannabis, debido a regulaciones
424 prohibicionistas, llevo a que personas y organizaciones sociales desarrollen cultivos con fines
425 terapéuticos y a que, en conjunto con médicos y profesionales de la salud, comenzaran a utilizar
426 cannabis y productos Fitoterapéuticos a base de cannabis para conseguir alivio en distintas
427 sintomatologías para las que no resultaban efectivas las medicinas tradicionales.

428 Si bien no se puede decir exactamente cuántas personas utilizan productos del cannabis para tratar
429 diversas patologías, como único tratamiento o en combinación con otra medicación prescrita, se puede
430 afirmar que son miles las personas que utilizan esta clase de preparados en Argentina y en toda América
431 Latina y el mundo.

432 En este trabajo se presentan y analizan por primera vez derivados de cannabis como inflorescencias
433 (N=34), resinas (N=40) o aceites (N=362), en función de parámetros fundamentales como contenido de
434 cannabinoides totales, relación THC/CBD y contenido de CBN, tradicionalmente vinculados de forma
435 directa con su función terapéutica; y también la relación Cannabinoides Ácidos/Neutros totales que
436 habitualmente no es considerada.

437 Nuestros resultados indicaron que las resinas presentaron niveles de cannabinoides totales 5 veces
438 superiores respecto de los hallados en las inflorescencias y 43 veces superiores a los niveles observados
439 en los aceites estudiados. En este sentido una gran proporción de las muestras de resinas (90%) y de
440 inflorescencias (100%) presentaron valores de cannabinoides totales mayores de 10 mg/gr; mientras que
441 en el caso de los aceites la mayor parte de las muestras (82.7%) presentaron niveles menores a 10
442 mg/ml. Estos grupos de muestras mostraron diferencias significativas, debido a la gran diferencia en
443 concentración que presentaron derivada de los procesos de concentración o dilución involucrados en la
444 obtención de los mismos, fundamentalmente resinas y aceites. Sin embargo la variabilidad en cada
445 grupo fue relativamente alta. Esto se debe a que las muestras de inflorescencias, resinas y aceites que
446 estudiamos provienen de diversas fuentes, es decir, no constituyen un estudio que permita evaluar la
447 eficiencia con la que se produce un determinado derivado ya que las muestras no son réplicas de un
448 mismo proceso de cultivo y producción. En este sentido debemos tener presente que cada variedad de
449 *Cannabis* sp. que pueda emplearse presenta un perfil químico distinto y además son procesadas de
450 diferentes formas, siendo los principales procesamientos utilizados la extracción alcohólica y la
451 maceración. A su vez estos procesamientos pueden ser llevados a cabo en frío o en caliente, con
452 extracciones lentas o rápidas; y empleando solo una parte de la planta o la planta completa. Así mismo,
453 a partir de los productos base, como las resinas, obtenidos en dichos procesamientos se realizan

454 distintas diluciones en aceite. Tampoco debemos olvidar que existen diferentes formas de conservación
455 de las inflorescencias y sus derivados, empleando combinaciones de diversas condiciones de
456 temperatura (ambiente, heladera, freezer), presión (atmosférica, bajo vacío), luz u oscuridad, durante
457 diferentes períodos de tiempo. Este gran número de diferentes procesos empleados para obtener y
458 conservar Cannabis y sus derivados influyen directamente en la calidad del producto en general y en la
459 presencia de cannabinoides en particular, explicando la gran variabilidad observada en este estudio.

460 Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre resinas, inflorescencias y aceites en la
461 relación THC/CBD empleada tradicionalmente para caracterizar aceites y derivados de Cannabis. Es de
462 resaltar que todas las muestras de inflorescencias y resinas estudiadas presentaron niveles detectables de
463 THC, mientras que sólo en el 0.5% de las muestras de aceites el THC no fue detectable. Así mismo la
464 mayor proporción de muestras de cada grupo estudiado resultaron enriquecidas en THC. El 59.4% de
465 las muestras de inflorescencias tuvieron una relación THC/CBD > 1, encontrándose además que el 24.3%
466 de estas muestras sólo presentaban THC detectable. En el caso de las resinas la relación THC/CBD > 1
467 se observó en el 42.5% de las muestras y un 15% de muestras sólo presentaron THC detectable. En el
468 caso de los aceites ocurrió algo similar, encontrándose que el 65.9% de las muestras tenían una relación
469 THC/CBD > 1 y un 19.1% de muestras donde sólo fue detectable el THC.

470 Sin embargo, las inflorescencias presentaron diferencias significativas respecto de las muestras de
471 resinas y aceites en cuanto a la relación entre cannabinoides Ácido y Neutros, siendo la media de 8.6:1
472 en el caso de inflorescencias y, 1.5:1 y 1:1 para resinas y aceites. Así, las inflorescencias presentaron la
473 mayor proporción de muestras ricas en cannabinoides Ácidos, donde en el 91.2% de las muestras se
474 registró una relación Ácidos/Neutros > 1; mientras que en el caso de resinas el 42.5% de las muestras
475 tuvieron una relación Ácidos/Neutros > 1 y en un 17.5% de las muestras no se detectaron cannabinoides
476 ácidos. Por otro lado en el caso de los aceites, el 21.3% de las muestras presentaron una relación
477 Ácidos/Neutros > 1 y en el 22.1% de las mismas los cannabinoides ácidos no fueron detectables. Esta
478 diferencia entre la proporción de cannabinoides Ácidos y Neutros, está reflejando las modificaciones
479 que pueden producirse sobre los cannabinoides durante el procesamiento para obtener resinas y aceites

480 a partir del material vegetal, donde los cannabinoides se encuentran fundamentalmente en su forma
481 ácida. Así mismo, la gran variabilidad observada en cada grupo de muestras está reflejando
482 nuevamente las diferencias que existen en las posibilidades de procesamiento de inflorescencias
483 llevadas a cabo por cada cultivador o agente de producción; las cuales se suman a los distintos
484 quimiotipos de las variedades de *Cannabis sp.* que hayan sido empleadas.

485 Los niveles de CBN, vinculados a efectos terapéuticos y a parámetros de conservación del material que
486 se esté estudiando, fueron en su mayoría menores a 1 mg/ml en los grupos de muestras estudiados y
487 constituyeron menos del 6% de los niveles de cannabinoides totales tanto en inflorescencias como en
488 resinas y aceites.

489 Avanzando en el estudio de los aceites, unos de los derivados más empleados por la población desde el
490 punto de vista terapéutico, dividimos las muestras de aceites estudiadas en 3 sub-grupos de acuerdo a su
491 origen: Generales, Roffo y ACUFALP. En el análisis de estos resultados debemos tener presente que
492 aún cuando estas muestras comparten un origen común, no necesariamente son producidos a partir de
493 las mismas variedades de *Cannabis sp.*, las cuales a su vez pueden ser cultivadas en condiciones “in
494 door” o “out door”; ni por el mismo agente productor por lo cual se aplican las mismas situaciones que
495 aportan a la variabilidad dentro de cada sub-grupo que hemos abordado en los párrafos anteriores.

496 Nuestros resultados indican que los aceites del sub-grupo ACUFALP presentaron las mayores
497 concentraciones de cannabinoides totales siendo 4 veces mayores que las observadas en el sub-grupo
498 Generales y 13 veces mayores que las observadas en el caso del sub-grupo Roffo. En este aspecto es de
499 destacar que los aceites del sub-grupo ACUFALP fueron los únicos que en todos los casos siempre
500 presentaron en forma concomitante, aunque en diferentes proporciones, THC y CBD; a diferencia de lo
501 observado en el caso de los sub-grupos Generales y Roffo donde una proporción de estas muestras no
502 presentaron CBD detectable (16.8% y 25.4% respectivamente). Del mismo modo, aún cuando la mayor
503 parte de las muestras de estos sub-grupos presentaron una mayor proporción de THC que de CBD, los
504 aceites del sub-grupo ACUFALP mostraron un mayor porcentaje de muestras enriquecidas en CBD
505 dado que el 20% de las mismas tuvieron una relación $THC/CBD < 1$; respecto de lo observado para

506 Generales (17.3%) y Roffo (8.8%). En todos los sub-grupos, los aceites presentaron una mayor
507 proporción de cannabinoides neutros respecto de los ácidos, indicado por un porcentaje de muestras con
508 una relación Ácidos /Neutros < 1 de 94.1% para ACUFALP, 74.1% para Generales y 82.9% para Roffo.
509 En cuanto al contenido de CBN, los aceites Generales fueron aquellos donde el nivel de CBN
510 representó una mayor proporción respecto de los Cannabinoides totales, siendo del 6%; mientras que
511 para ACUFALP representó el 1% y para Roffo el 0.1% de los cannabinoides totales.

512 Los aceites del sub-grupo Roffo, han sido empleados en el tratamiento de pacientes oncológicos en un
513 estudio observacional que se lleva a cabo en el Servicio de Cuidados Paliativos del IOAR. El equipo
514 médico de este Servicio ha encontrado, producto de su evaluación en el marco de ese estudio, mejoría
515 en cuanto al dolor y reducción de la DEMO (Dosis Equivalente de Morfina Oral), al aplicarse el
516 tratamiento con aceite a base de cannabis en forma concomitante con la medicación y tratamientos
517 oncológicos tradicionales y de referencia (Andrinolo et al., 2019; Saurí et al., 2019).

518 Al comparar los niveles de cannabinoides totales de los tres sub-grupos de aceites con los niveles de
519 cannabinoides presentes en varios de los productos que se ofrecen en el mercado, vemos que se
520 encuentran entre niveles de concentración de medios a bajos. En el caso en particular del sub-grupo
521 Roffo, los aceites presentan la menor concentración entre los productos considerados; teniendo
522 aproximadamente la mitad de la concentración de la presentación más diluida del conocido aceite
523 Charlotte's Web; y presentando a su vez una relación media THC:CBD 22:1 mientras que el aceite de
524 Charlotte sólo informa la presencia de CBD. Esta característica que resulta distintiva, no sólo en el caso
525 del sub-grupo de aceites Roffo sino también en los sub-grupos Generales y ACUFALP, respecto de la
526 mayoría de los productos ofrecidos por empresas y/o farmacéuticas incluido el Epidiolex (único
527 producto aprobado por la FDA para el tratamiento de formas refractarias de epilepsia como el Síndrome
528 de Lennox – Gastaut y el Síndrome de Dravet) pone nuevamente de relevancia la importancia de lo que
529 se conoce como efecto séquito; donde el efecto fisiológico derivado de la administración de un
530 cannabinoide de forma aislada es sensiblemente diferente del efecto obtenido cuando se administran en
531 forma conjunta varios cannabinoides y otros compuestos como terpenos y flavonoides presentes en los

532 extractos de la planta (cita). Teniendo en cuenta esto, es posible que los efectos benéficos observados
533 por el personal médico del Servicio de Cuidados Paliativos en sus pacientes, se deban a la conjunción
534 del THC y CBD presente en estos aceites junto incluso a otros componentes (terpenos, flavonoides) que
535 no hemos determinado en este estudio; aun cuando se trate de aceites relativamente diluidos respecto de
536 las concentraciones de cannabinoides totales en los productos comerciales. Así mismo, dado que el
537 THC es por un lado un cannabinoide con reconocido efecto psicoactivo y por otro con un reconocido
538 potencial en la terapéutica en cuidados paliativos oncológicos; la posibilidad de emplear aceites que
539 tengan una concentración total de cannabinoides relativamente baja, con presencia de ambos
540 cannabinoides principales THC y CBD, puede generar un escenario en el cual los efectos indeseados del
541 THC en este contexto terapéutico no se expresen fuertemente tanto por los bajos niveles de
542 cannabinoides totales como por la presencia de CBD que actúa como regulador, aportando al efecto
543 final benéfico.

544 En este sentido es de resaltar que, aun en el caso del sub-grupo de aceites con mayor concentración
545 media de cannabinoides (ACUFALP), los aceites que hemos analizado presentan concentraciones de
546 cannabinoides totales menores que la concentración del Epidiolex, aprobado por la FDA, siendo 2
547 veces menores en el caso de los aceites del sub-grupo ACUFALP, 9 veces menores en el caso del sub-
548 grupo Generales y 30 veces menores en el caso del sub-grupo de aceites Roffo; presentando en la
549 mayoría de los casos no sólo la presencia de THC y CBD en distintas proporciones; sino también la
550 presencia de las formas ácidas y neutras de estos cannabinoides en diferentes proporciones.

551

552 **5. CONCLUSIONES**

553 En Argentina y en una gran cantidad de países de Latinoamérica y de del mundo el empleo de derivados
554 de Cannabis con fines terapéuticos es cada vez más extendido, utilizándose para el tratamiento de una
555 gran variedad de patologías y síntomas. Sin embargo, en el contexto actual la accesibilidad y
556 asequibilidad de fitoterapéuticos a base de Cannabis se encuentra dificultada por cuestiones legales y
557 económicas. Por lo tanto, existen una gran cantidad de preparados caseros que las familias realizan y

558 emplean en el tratamiento de sus dolencias. En este sentido, el contenido y relación entre CBD total, y
559 THC total en estos preparados quedará definida inicialmente por la genética de la planta utilizada y por
560 las partes de la plantas que se utilicen (flores, hojas, la planta completa) ya que es conocido que las
561 distintas partes de las plantas poseen distintos perfiles de cannabinoides. Seguidamente influirán todos
562 aquellos procesos que se pongan en juego para la obtención de resina y aceites como principales
563 derivados empleados terapéuticamente. De este modo, se definirá el contenido y proporción de
564 cannabinoides ácidos y neutros; lo cual resulta fundamental conocer ya que la presencia de
565 cannabinoides ácidos le confiere a los aceites propiedades terapéuticas distintas (Carceri y cols, 2017); y
566 además este tipo de aceites con cannabinoides ácidos constituyen una alternativa de aceites a base de
567 cannabis que no está presente en las formulaciones comerciales hasta el momento.

568 En este sentido es importante destacar la necesidad de conocer y protocolizar todos los procesos, desde
569 el cultivo de la variedad hasta el procesamiento y almacenado del material, con el fin de obtener una
570 buena calidad y reproducibilidad en el producto realizado.

571 Así mismo, es la diversidad de aceites en conjunto con la falta de información de quimiotipos y dosaje o
572 caracterización de los aceites, uno de los principales problemas para los pacientes y médicos a la hora
573 de elegir el aceite adecuado. En línea con esto, no es suficiente sólo determinar el contenido de THC y
574 CBD total y la relación entre ellos en los derivados empleados con fines terapéuticos, sino que es nece-
575 sario diferenciar entre THC y THCA, y CBD y CBDA; de esta manera no se sobre-estima el contenido
576 de THC en un determinado preparado y además este análisis constituye una herramienta más acabada
577 para ser empleada por médicos y personal de salud en el acercamiento al establecimiento de dosis efec-
578 tivas. Sumado a esto, entendemos que es necesario también incluir el perfil de terpenos principales pre-
579 sentes en las formulaciones a base de cannabis de modo de generar un perfil que contenga los datos de
580 interés desde el punto de vista terapéutico/medicinal. En ese sentido a partir del análisis de los aceites y
581 sus características la información mínima requerida para productos cannábicos destinados a fines tera-
582 péuticos debería incluir identidad y concentración de los cannabinoides presentes, Relación THC-CBD
583 y relación Ácidos Neutros, acompañado por la torta de los 5 principales terpenos presentes.

584 Estos perfiles completos serán herramientas muy útiles al momento de avanzar en la obtención de la
585 necesaria información sobre los posibles usos terapéuticos de los distintos tipos de aceites sobre distin-
586 tas patologías o síntomas, profundizando la observación de la práctica médica y no médica en el uso del
587 cannabis medicinal.

588

589

590 **REFERENCIAS**

591 Ahmed, S., Ross, S., Slade D., Radwan, M., Khan, I., ElSohly, M. 2015. *Phytochemistry*, 117, 194-199.

592

593 Aizpurua-Olaizola, O., Soydaner, U., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria N. and Usobiaga A.
594 2016. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Dif-
595 ferent Chemotypes. *Journal of Natural Products* 79:324-331.

596

597 Andrinolo, D., Sauri, A., Vaccarini, C., Sedan, D. 2019. Experience in the use of Cannabis on patients from the
598 department of palliative care of the Andel Roffo Hospital for Ocolologic Care. *Cannabinoid Conference*. Berlín,
599 Alemania.

600

601 Ben Amar, M. 2006. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharma-*
602 *cology*, 105: 1–25.

603

604 Carceri, C., Tomasello, C., Simiele, M., De Nicola, A., Avataneo, V., Canzoneri, L., Cusato, J., Di perri, G. and
605 D’Avolio, A. 2017. Cannabinoids concentration variability in cannabis olive oil galenic preparations. *Journal of*
606 *Pharmacy and Pharmacology* 9: 1543.

607

608 Citti, C., Ciccarella, G., Braghiroli, D., Parenti, C., Vandelli, M. A., and Cannazza, G. 2016. Medicinal cannabis:
609 Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography
610 coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. *Journal of Pharmaceutical and*
611 *Biomedical Analysis* 128, 201–209.

612

613 De Backer B, Debrus B, Lebrun P, Theunis L, Dubois N, Decock L, Verstraete A, Hubert P, Charlier C. 2009.
614 Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determina-
615 tion of major cannabinoids in cannabis plant material. *Journal of Chromatography B*, 877 4115–4124.

616

617 De Petrocellis L., Di Marzo V. 2009. An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest
618 concepts. PhD.

619

620 Di Marzo, V., Piscitelli, F. 2015. The endocannabinoid system and its modulation by Phytocannabinoids. *Neuro-*
621 *therapeutics* 12.

622

623 ElSohly, M., Grotenhermen, F., Russo, E. 2002. Chemical constituents of cannabis. *Cannabis and cannabinoids.*
624 *Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential.* Binghamton/New York: Haworth Press. p. 27-36.

625

626 ElSohly, M., Gul, W. 2014. In *Handbook of Cannabis*; Pertwee, R., Ed; Oxford University Press: Oxford; pp3-22.

627

628 ElSohly, M., Salde, D. 2005. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids.
629 *Life Sci.* 78, 539-548

630

631 Greydanus, D. E., Hawver, E. K., Greydanus, M. M. and Merrick, J. 2013. Marijuana: current concepts. *Frontiers*
632 *in Public Health.* 1-17.

633

634 Mechoulam, R. and Parker, L. 2013. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology,*
635 *62: 21-47.*

636

637 National Academy of Sciences (NAS). 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current*
638 *State of Evidence and Recommendations for Research.*

639

640 Pertwee, R.G. 2014. *Handbook of Cannabis*, Oxford: Oxford University Press.

641

642 Russo, E. 2007. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Biodiversity*, 4, 1614-
643 1648.

644

645 Russo, E. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br.*
646 *J. Pharmacol.* 163, 1344–1364.

647

648 Sauri A., Montiel R., Andrinolo D., Vaccarini C., and Sedan D. 2019. Case Report: Medical Cannabis for Pain
649 Control in Palliative Care Unit from “Angel H. Roffo” Oncological Institute, an observational protocol. *Canna-*
650 *binoid Conference*. Berlin, Alemania.

651

652 Sirikantarmas, S., Taura, F., Morimoto, S. and Shoyama, Y. 2007. Recent Advances in Cannabis sativa Research:
653 Biosynthetic Studies and Its Potential in Biotechnology *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 8, 237-243.

654

655 Small, E., Cronquist, A. 1976. A practical and natural taxonomy for cannabis. *Taxon* 15 (4): 405-435.

656

657 Spinella, M. 2001. The Psychopharmacology of Herbal Medicine. *Plant Drugs That Alter Mind, Brain, and Be-*
658 *havior*.

659

660 Turner, C., ElSohly, M., Boeren, E. 1980. Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A review of the natural
661 constituents. *J. Nat. Pinchar*. 43: 169-234.

662

663 Zwenger S. 2014. The Biotechnology of Cannabis sativa. PhD.

664 **AGRADECIMIENTOS.**

665 Este trabajo se realizó en el marco del proyecto X780 de la Universidad Nacional de La Plata Cannabis y Salud.

666 Agradecemos el aporte y colaboración de Accion Mediatica SRL por el apoyo a la I&D en Cannabis terapéutico.

667 Especialmente agradecemos a diversas organizaciones sociales que han logrado que ese tipo de investigaciones

668 se puedan hacer en la Universidad Publica especialmente a ACUFALP, Asociacion cultural y club de cultivo

669 cannabico Jardin del Unicornio y Mama Cultiva Argentina