



2021 - Año del Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Provincia del Chubut, 23 de junio de 2021

Dr. Marcelo Morante
Director Programa Cannabis Medicinal
Ministerio de Salud
CC: Ministra de Salud de la Nación Dra. Carla Vizzoti
Secretaria de Acceso a la Salud, MSAL, Dra. Sandra Marcela Tirado

Presidente del Consejo Consultivo Honorario (CCH) Gastón Morán.

De mi mayor consideración:

Me dirijo a Ud. a los efectos de remitirle para su evaluación el proyecto "Fitopreparados de variedades medicinales de Cannabis como coadyuvantes en dolor crónico y trastornos de salud mental: composición química, eficacia, dosificación y seguridad", generado mediante un trabajo colaborativo entre el Ministerio de Salud de la Provincia a través nuestras dependencias del "Dr. Andrés Ísola", Puerto Madryn, Chubut, y el CCT CONICET-CENPAT, Centro Científico Tecnológico dependiente del CONICET, en Puerto Madryn, Chubut. Desde el CCT CONICET-CENPAT se viene trabajando desde el año 2020 en el desarrollo de un Programa de Cultivo Experimental de Cannabis con fines Terapéuticos y Medicinales, en el marco de la LEY 27.350 "Investigación médica y científica de uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados". Este proyecto tiene como objetivo el desarrollo de condiciones de cultivo que permitan la producción de fitopreparados con niveles adecuados de trazabilidad y seguridad. En el marco del mismo, y siendo que se ha avanzado tanto en la generación de las condiciones técnicas como en los acuerdos institucionales, es que presentamos este proyecto integral con objetivos de investigación básica y clínica para su implementación a través del Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales del Cannabis.

Quedando a vuestra disposición, saludamos a Ud. muy atte.


Dr. PURATICHI FARIÁN
MINISTRO DE SALUD
PROVINCIA DEL CHUBUT

CCT CONICET-CENPAT

Dirección: Boulevard Brown 2915 (CP9120) Puerto Madryn - Chubut - República Argentina
Contacto: +54 280 488 3184 / mail: direccion@cenpat-conicet.gov.ar

MINISTERIO DE SALUD CHUBUT

Dirección: Mariano Moreno 555 (CP9103) Rawson - Chubut - República Argentina
Contacto: +54 280 448 4076 / 086 - 448 1012 / 066

Buenos Aires, 21 de julio de 2021

Dr. Marcelo Morante
Director Programa Cannabis Medicinal
Ministerio de Salud
CC: Ministra de Salud de la Nación Dra. Carla Vizzoti
Secretaria de Acceso a la Salud, MSAL, Dra. Sandra Marcela Tirado
Presidente del Consejo Consultivo Honorario (CCH) Gastón Morán.

De mi mayor consideración:

Por la presente, presentamos para su evaluación el proyecto "Fitopreparados de variedades medicinales de Cannabis como coadyuvantes en dolor crónico y trastornos de salud mental: composición química, eficacia, dosificación y seguridad", generado mediante un trabajo colaborativo entre el Ministerio de Salud de la Provincia del Chubut, a través del Hospital "Dr. Andrés Ísola" de Puerto Madryn, Chubut, y el CCT CONICET-CENPAT, Centro Científico Tecnológico dependiente del CONICET, en la misma ciudad.

Desde el CCT CONICET-CENPAT se viene trabajando desde el año 2020 en el desarrollo de un Programa de Cultivo Experimental de Cannabis con fines Terapéuticos y Medicinales, en el marco de la LEY 27.350 "Investigación médica y científica de uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados". Este proyecto tiene como objetivo el desarrollo de condiciones de cultivo que permitan la producción de fitopreparados con niveles adecuados de trazabilidad y seguridad.

En el marco de dicha iniciativa, y siendo que se ha avanzado tanto en la generación de las condiciones técnicas como en los acuerdos institucionales, y el diálogo mancomunado con la Provincia de Chubut, es que se eleva este proyecto integral con objetivos de investigación básica y clínica para su implementación a través del Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales del Cannabis.

Saluda a usted atentamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "L. Sacco", with a stylized flourish at the end.

Prof. Liliana C. Sacco
Gerenta de Desarrollo Científico y Tecnológico
CONICET

Fitopreparados de variedades medicinales de Cannabis como coadyuvantes en dolor crónico y trastornos de salud mental: composición química, eficacia, dosificación y seguridad.

Aragón F^{1,6}, Bigatti G^{2,6}, Cecatto G, Franco M³, Fuentes Ríos J¹, Galván P¹, Getzrow M¹, González José R⁴, Idaszkin Y⁵, Lamelza M¹, Lozada^{2,6} M, Mc Carthy I¹, Marquez F², Ruiz F, Salinas R¹, Silveti M, Yordano V¹

1. Hospital Zonal "Dr. Andrés Bóola", Puerto Madryn, Chubut.
2. Instituto de Biología de Organismos Marinos IBIOMAR, CCT CONICET -CENPAT, Puerto Madryn, Chubut.
3. Laboratorio de Química Orgánica y Cromatografía. CCT CONICET-CENPAT, Puerto Madryn, Chubut.
4. Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas IPCSH, CCT CONICET-CENPAT, Puerto Madryn, Chubut.
5. Instituto Patagónico para el Estudio de los Ecosistemas Continentales, CCT CONICET-CENPAT, Puerto Madryn.
6. Asociación Cannabis Terapéutico Puerto Madryn

Resumen Ejecutivo

A pesar de que los cannabinoides naturales o sintéticos aislados siguen siendo el modelo dominante en el mercado farmacéutico, existen amplias evidencias de que los preparados de planta completa de *Cannabis* ("full spectrum") son una alternativa terapéutica interesante. Estos preparados presentan el ya conocido "efecto séquito" o sinérgico, por el cual a partir de la mezcla de diversos compuestos (cannabinoides, flavonoides, terpenos) se evidencia un mayor efecto terapéutico del preparado y de modular sus posibles efectos secundarios no deseados. La Ley Nacional N° 27.350 (INVESTIGACION MEDICA Y CIENTIFICA USO MEDICINAL DE LA PLANTA DE CANNABIS Y SUS DERIVADOS) estableció un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor del cannabis y sus derivados, mientras que en la provincia del Chubut, el aceite de cannabis figura en el vademécum para ser utilizada en diversas dolencias (Ley Provincial N° 657). La creación en 2019 del Consejo Consultivo Cannabis Medicinal, Terapéutico y de Investigación de la Municipalidad de Puerto Madryn (Ordenanza N° 11.152) propone entre otras cosas, "fomentar la generación de convenios y políticas públicas que promuevan programas relacionados con el uso medicinal, terapéutico y/o de investigación científica del cannabis y sus derivados".

El presente proyecto tiene como objetivo general la generación y estudio detallado de preparados de cannabis *full-spectrum*, en cuanto a sus propiedades bioquímicas y terapéuticas para el tratamiento de los síntomas mayoritarios para los cuales la población local está utilizando, según información recopilada por la Asociación Cannabis Terapéutico de Puerto Madryn y el Consejo Consultivo de Cannabis Medicinal Terapéutico y de Investigación de la Municipalidad de Puerto Madryn. A tal fin, se propone la cooperación entre personal del sector médico y farmacéutico del Hospital Zonal de Puerto Madryn "Dr. Andrés Isola" y personal científico del CCT CONICET-CENPAT (Puerto Madryn, Chubut). Esta cooperación permitirá un flujo completo desde la producción local, la utilización de cepas locales y fitopreparados propios, la cuantificación y el análisis de los mismos y sus propiedades bioquímicas, así como su evaluación como agentes coadyuvantes en diferentes terapias asociadas al tratamiento del dolor y en trastornos salud mental.

Introducción

Si bien existen registros del uso milenario de cannabis como tratamiento en numerosas culturas, es a partir de finales del siglo XIX que se documenta el uso concreto de extractos crudos y tinturas de hojas, flores y raíces para diversos usos terapéuticos, entre ellos, el dolor, la epilepsia y los espasmos (Pisanti & Bifulco, 2019). No obstante ello, la falta de un método estandarizado para la elaboración de estos compuestos, y el aumento del interés por los analgésicos sintéticos, asociados a la prohibición del cannabis en la década de 1940, paralizaron la investigación y el desarrollo del uso medicinal del cannabis a mediados del siglo XX. A partir de 1960, ocurrieron avances significativos en torno al conocimiento básico, y alrededor de 1980 aparecen los primeros fármacos basados en cannabinoides sintéticos para tratamiento de ansiedad, vómitos, anorexia y dolor. Este fue el caso del Dronabinol y la Nabilona que se incorporaron a la farmacopea mundial (Russo & Grotenhermen, 2014). Recién en los años 1990, se identifican los primeros receptores para cannabinoides en el cuerpo humano. Esta identificación permitió la búsqueda de los ligandos endógenos, favoreciendo la descripción del *sistema endocannabinoide*. El sistema endocannabinoide se encuentra desarrollado en numerosas especies de mamíferos y otros vertebrados, y controla la homeostasis del cuerpo, por lo que constituye un sitio diana para implementar diversas estrategias terapéuticas en un diverso espectro de patologías (Guindon & Hohmann, 2011; Morales et al., 2017; Navarini et al., 2019).

De los cientos de compuestos activos que produce la planta de *Cannabis* sp., el tetrahidrocannabinol (THC) es quizás el más conocido. Es estimulante del apetito y reduce las náuseas y vómitos, por lo que es actualmente utilizado

en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia. Otros efectos incluyen miorelajación y analgesia, y en altas dosis, alteración de los sentidos visuales, auditivos, y olfativos (efecto psicoactivo). En distintos ensayos también se ha probado su utilidad en mitigar espasmos y temblores. Además está comprobado que posee un fuerte efecto broncodilatador, antiinflamatorio, y modulador del sistema inmune (Guindon & Hohmann, 2011) (Parker et al., 2011) (Tanasescu & Constantinescu, 2010). El cannabidiol (CBD), otro de los cannabinoides mayoritarios presentes en la planta de cannabis, ha cobrado relevancia en los últimos años debido a que no produce efecto psicoactivo y tiene múltiples beneficios medicinales. Quizás su uso más conocido y ya establecido es para controlar las convulsiones en personas afectadas por epilepsia refractaria (Guy et al., 2020; Nabbout & Thiele, 2020) (Cáceres Guido et al., 2020). Sin embargo, también se está estudiando activamente en el contexto de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson (Schubert et al., 2019) (Cassano et al., 2020), así como en cáncer de mama (Kisková et al., 2019; Pellati et al., 2018). La capacidad del CBD de ejercer efectos ansiolíticos es especialmente promisorio (Larsen & Shahinas, 2020). Además, el CBD se comporta como un modulador del THC, contrarrestando el efecto psicoactivo de éste, por lo que las variedades con igual porcentaje de ambos cannabinoides o con baja relación de THC, no producirán efectos psicoactivos potentes, pero sí efectos medicinales importantes. La forma oxidada del THC, el cannabinol (CBN), ha recibido mucha atención en los últimos años debido a su efecto analgésico, relajante e inductor del sueño. Al igual que el CBD, presenta poca a nula psicoactividad, lo que lo hace una alternativa interesante para explorar. Se observó que este compuesto generalmente debe venir acompañado de una cierta cantidad de otros cannabinoides, necesarios para su correcta acción terapéutica (Wong & Cairns, 2019).

A pesar de que los cannabinoides naturales o sintéticos aislados siguen siendo el modelo dominante en el mercado farmacéutico básicamente por la simplicidad de su desarrollo, evaluación y dosificación, existen amplias evidencias de que los preparados de planta completa (*“full spectrum”*) pueden potenciar el efecto terapéutico de los cannabinoides y modular posibles efectos secundarios no deseados (JM McPartland & PI, 1999) (John M. McPartland DO & MD, 2001) (Russo, 2018, 2011). Por ejemplo, estudios del CBD en trastornos de ansiedad han demostrado un efecto dosis-respuesta tipo U invertida, limitando su efecto terapéutico (Zuardi et al., 2017), sin embargo en un estudio de analgesia este tipo de comportamiento se ha observado con el CBD purificado, no con extractos de planta cruda (Gallily et al., 2015). Más aún, los efectos terapéuticos del THC como paliativo del dolor de origen oncológico, incluso en preparados de planta completa, parecen verse sinergizados por la presencia de CBD en el fitopreparado (Johnson et al., 2010). Este efecto sinérgico se amplía a otro tipo de moléculas como los terpenoides, las cuales

se encuentran presentes en muchas otras especies vegetales y que constituyen la base de la fitoterapia como hoy se conoce.

Resultados preliminares

En el área de influencia del Hospital A. Ísola se evidencia desde hace tiempo la problemática de pacientes que acuden con fitopreparados de diversas fuentes, con la intención de ser incorporados como coadyuvante en los tratamientos tradicionales. En la gran mayoría de los casos no se conoce la composición química de estos aceites. Esto, junto con la gran variabilidad en la composición de preparados, limita la posibilidad de analizar científicamente el abanico de efectos coadyuvantes que pudieran generar en las diversas patologías, perdiendo su potencialidad. Según resultados obtenidos por una encuesta realizada por la Asociación Cannabis Terapéutico Puerto Madryn, que nuclea familias de pacientes y profesionales de acompañamiento, en conjunto con el Consejo Consultivo de Cannabis Medicinal de la misma ciudad, los motivos mayoritarios por los cuales se consume aceite de cannabis son "dolor crónico" (46,7%) y "ansiedad/insomnio" (50,6%)(n=450). Por otro lado, se observó que más del 70% de quienes utilizan cannabis medicinal estaban consumiendo los preparados sin acompañamiento médico profesional, evidenciando el atraso que se vive en esta materia por la dificultad de las reglamentaciones vigentes.

En el último tiempo, en la ciudad de Puerto Madryn venimos trabajando en pos de subsanar esta cuestión, educando a pacientes para que exijan análisis químicos de los aceites y otros fitopreparados, y articulando con profesionales de la salud para poder abordar el tema desde una perspectiva basada en el conocimiento. Nuestros resultados preliminares con aceites cuantificados sugieren la efectividad de preparados conteniendo tanto THC como CBD, la mayoría en el tratamiento del dolor de distinto origen, aunque también en otras patologías. De 26 pacientes con seguimiento, titulado con preparados cuantificados, 23 reportaron mejoría en sus síntomas. Las dosis terapéuticas estuvieron entre 1 y 5 mg de THC al día, evidenciando el poder terapéutico de los preparados *full-spectrum* (**Figura 1**). Sin embargo, no se cuenta aún con un estudio estandarizado que permita avanzar sobre esto con paso firme, más allá de las evidencias anecdóticas. Partiendo de lo anterior, y considerando que en la actualidad el uso de fitopreparados de cannabis no forma parte cotidiana del universo terapéutico de nuestros profesionales de la salud, debido entre otros factores a la falta de información bioquímica de base y de ensayos clínicos que analicen su uso, proponemos este proyecto con los objetivos generales de **cubrir la falta de información básica, mediante un estudio detallado de la composición de preparados de cannabis *full-spectrum*, sus propiedades bioquímicas y su correlación con posibles efectos terapéuticos, para el**

tratamiento del dolor crónico y trastornos de salud mental. A tal fin, se propone la cooperación entre personal del sector médico y farmacéutico del Hospital A. Ísola, del Laboratorio Centralizado de Química Orgánica y Cromatografía (LACQOC) del CCT-CONICET CENPAT, personal científico del Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas (IPCSH), del Instituto de Ecosistemas Costeros Patagónicos (IPEEC) y del Instituto de Biología de Organismos Marinos (IBIOMAR). Para poder realizar estudios controlados, se deberá contar con muestras testigo destinadas a análisis químicos y morfométricos con el fin de estandarizar compuestos de utilidad clínica. Estas muestras deberían provenir de cepas cultivadas bajo condiciones que puedan ser repetibles. Esta visión analítica aportará beneficios a los distintos actores involucrados en el uso medicinal del *Cannabis* pues la caracterización química aportará herramientas al profesional que acompaña al paciente en su tratamiento, permitiéndole instaurar la terapéutica que entienda más beneficiosa para su paciente y la dolencia que padece (dosis, vía de administración, posología). Asimismo conociendo la composición del preparado empleado en la terapia se podrán obtener conclusiones provenientes de estudios más allá de lo observacional.

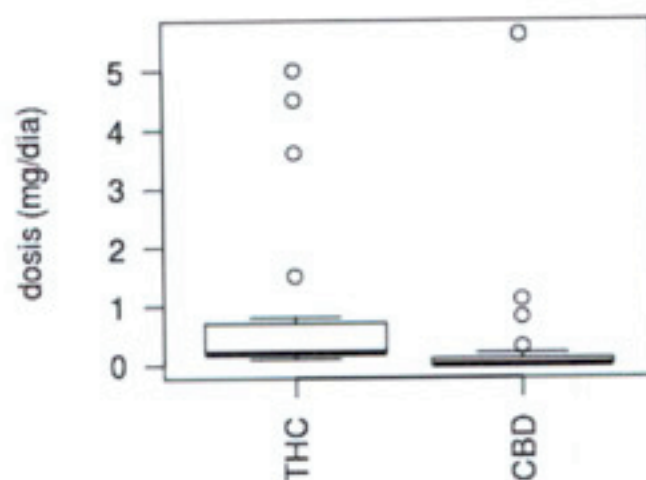


Figura 1. Dosis de THC y CBD de preparados *full spectrum* utilizadas por día en pacientes a quienes se les realizó seguimiento durante la utilización de aceite de cannabis. Sólo se utilizaron los datos de 23 que reportaron mejoría, de un total de 26 pacientes. Las categorías incluidas fueron: "alergia" (1), "ansiedad" (1), "enfermedad autoinmune" (1), "glaucoma" (1), "migraña" (1), "multifactorial" (3), "dolor neurológico secuelar" (2), "dolor neuropático" (2),

"dolor oncológico" (1), "trastorno del humor/dolor" (6) y "trastorno del humor/dolor musculoesquelético" (4).

Organización y equipo de trabajo

Este proyecto será llevado a cabo por un equipo interdisciplinario, integrado por especialistas en ciencias biológicas, bioquímicas y biomédicas (en orden alfabético):

- Dra. Flavia **Aragón**, médica especialista en medicina general y diabetes, Htal. Ísola, Centro de Atención Primaria de la Salud, barrio Roque Gonzalez, Puerto Madryn, Chubut.
- Dr. Gregorio **Bigatti**, biólogo con experiencia en cultivo de Cannabis y preparación de aceites medicinales, IBIOMAR-CONICET, Asoc. Civil Cannabis Terapéutico Pto. Madryn, Chubut.
- Dr. Gustavo **Ceccatto**, médico especialista en medicina interna y diabetes, Puerto Madryn, Chubut.
- Ing. Marcos **Franco**, director técnico del Lab. de Química Orgánica y Cromatografía, CCT CONICET-CENPAT, Puerto Madryn, Chubut.
- Farm. Javier **Fuentes Ríos**, farmacéutico del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Mariana **Getzrow**, médica Psiquiatra del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.
- Dr. Pablo **Galván**, médico neurocirujano del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.
- Dr. Rolando **González José**, bioantropólogo, IPCSH-CONICET, Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Yanina **Idaszkin**, bióloga con experiencia en eco-fisiología vegetal, IPEEC-CONICET, Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Maximina **Lamelza**, médica oncóloga especialista en dolor, Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Mariana **Lozada**, bióloga molecular con experiencia en análisis bioquímicos de cannabinoides, IBIOMAR-CONICET, Asoc. Cannabis Terapéutico Pto. Madryn, Chubut.
- Dr. Federico **Márquez**, biólogo especialista en el estudio de forma en distintas estructuras anatómicas mediante técnicas de morfometría geométrica, IBIOMAR-CONICET, Puerto Madryn, Chubut.
- Farm. Irene **Mc Carthy**, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, coordinadora del Servicio de Farmacia y Esterilización del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.

- Dra. Fabiana **Ruiz**, médica especialista en psiquiatría (MN 101110 , MP 3573), Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Roxana **Salinas**, médica generalista del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.
- Dr. Mariano **Silvetti**, médico psiquiatra con posgrado en Cannabis (MN 130880, MP 4381), Puerto Madryn, Chubut.
- Dra. Victoria **Yordano**, médica psiquiatra, Salud Mental Comunitaria del Htal. Ísola, Puerto Madryn, Chubut.

Objetivos Específicos

1. Desarrollar y estabilizar variedades medicinales locales de *Cannabis sp.* que permitan la preparación reproducible de fitopreparados (aceites, tinturas).
2. Caracterizar cuali-cuantitativamente los extractos en cuanto a la concentración de los distintos compuestos activos (cannabinoides, terpenos) en muestras provenientes de cultivo controlado.
3. Estudiar la relación entre la forma de distintas estructuras anatómicas de las variedades medicinales de *Cannabis sp* y la concentración de las moléculas bioactivas presentes en los extractos.
4. Evaluar la eficacia de los preparados de aceite de composición conocida para el tratamiento del dolor, la ansiedad y el insomnio crónicos.
5. Establecer un rango de dosis y una posología adecuadas para el tratamiento de dichos síntomas
6. Monitorear la aparición de efectos adversos a las dosis administradas.

Materiales y Métodos:

Se ejecutará el proyecto en pos de la consecución de los objetivos planteados, a través de los siguientes equipos de trabajo (en itálica las personas que se encargan de coordinar cada grupo):

1. **Equipo 1:** estabilización de variedades y cultivo en ambiente controlado, análisis morfométrico de estructuras anatómicas. Floración y cosecha: análisis en lupa y TLC de cannabinoides básicos (*Bigatti, Idaszkin, Márquez, González-José*)
2. **Equipo 2:** fitopreparados, composición y análisis bioquímicos (TLC, GC-masa)(*Mc Carthy, Fuentes Ríos, Franco, Bigatti, Lozada*)

3. **Equipo 3:** estudios clínicos en medicina del dolor, relación con tipos de preparados (Aragón, Ceccatto, Galván, Salinas, Ruiz, Yordano, Silveti, Mc Carthy, Fuentes Ríos, Lozada, Gonzalez-José)
4. **Equipo 4:** estudios clínicos en salud mental, relación con tipos de preparados (Silveti, Getzrow, Yordano, Ruiz, Mc Carthy, Fuentes Ríos, Lozada, González-José)

Todos los equipos participarán en el análisis general de los resultados obtenidos.

Estabilización de cepas y cultivo en ambiente controlado

Se propone trabajar en las instalaciones del CCT CONICET-CENPAT, en el cual se cuenta con dos cámaras de cultivo y crecimiento vegetal. Asimismo, se adecuará un invernadero existente de 50 m² a los fines del proyecto específico. Se trabajará con tres tipos de cepas controladas de *Cannabis* sp., obtenidas a partir de semillas provenientes de plantas donadas por cultivadores solidarios locales, que han producido los cannabinoides de interés. En la actualidad, las técnicas de cultivo y manejo de semillas permiten obtener cepas con proporciones variables de CBD y THC, desde las que contienen una relación de THC/CBD de 1:1 e incluso con alto contenido de CBD y muy baja proporción de THC. Los tipos de genética incluirán proporciones correspondientes con variedades de tipo 1 (alto THC), 2 (aproximadamente 1 a 1 THC:CBD) y 3 (alto CBD). Se realizarán estudios de morfometría geométrica para detectar si existe una relación entre las formas de las semillas y la concentración de cannabinoides en las variedades.

Una vez estabilizadas, las cepas desarrolladas localmente conformarán el biobanco de semillas del CCT CONICET-CENPAT y se registrarán en el Instituto Nacional de Semillas.

Preparación y caracterización cuali-cuantitativa de los aceites.

Se realizarán extractos concentrados a partir de las diferentes variedades, mediante la técnica de extracción alcohólica en etanol grado alimenticio. La determinación analítica de cannabinoides y terpenos será realizada por cromatografía gaseosa acoplada a detección por ionizador de flama (GC/FID). A tal efecto, el CCT CONICET-CENPAT tiene un Servicio Tecnológico de Alto Nivel (STAN) ya aprobado y vigente (STAN N° 4959, Análisis de cannabinoides en muestras de origen vegetal y preparados

medicinales). Se analizarán estándares de calidad tales como solventes residuales, contaminación biológica, etc.

Los extractos alcohólicos o aceites concentrados serán diluidos en el Laboratorio de Preparaciones Magistrales No Estériles de la farmacia del Hospital Zonal Isola, de acuerdo a las necesidades de cada ensayo.

Seguimiento clínico-epidemiológico de pacientes.

En función de los resultados obtenidos en la caracterización analítica, se diseñarán las concentraciones de cada preparado magistral, junto con miembros de los Equipos 3 y 4. Se seleccionarán pacientes que acudan a consultas de Clínica Médica, Oncología, Cuidados Paliativos, Neurología y Salud Mental, y se les invitará a participar de un estudio clínico/epidemiológico, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión detallados abajo.

Para registrar los datos de las personas que acepten formar parte de la presente investigación, se utilizará la planilla que se adjunta al presente proyecto como Anexo 1. Se realizará una entrevista inicial con cada participante potencial, para explicarle detalladamente en qué consiste el registro de datos y el asesoramiento médico y farmacéutico que brindará el equipo. Asimismo, se le solicitará que firme el Consentimiento Informado que se incluye como Anexo 2. Durante los ensayos, se registrarán no solo los resultados terapéuticos sino los eventos adversos que pudieran aparecer con el uso.

1-Evaluación de fitopreparados como coadyuvantes para la calidad de vida en pacientes con dolor crónico

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, con intervención, del tipo Antes-Después, no controlado.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con dolor crónico de origen oncológico, neuropático, espástico o inflamatorio de más de dos meses de duración, que acepten participar en el estudio y recibir aceite de cannabis como coadyuvante del dolor.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años. Hepatopatía activa con Bilirrubina mayor o igual a 10 mg/l y/o Injuria renal activa con creatinina mayor a 2 mg/dl

Período: Estudio abierto desde el mes de octubre de 2021 a octubre de 2023.

Tipo de preparado y dosificación: Se evaluará un fitopreparado de planta completa de una variedad THC:CBD en relación 1 a 1. La dosificación dependerá de la evolución durante el tratamiento, partiendo de una dosis baja y aumentando de acuerdo a un protocolo de titulación.

Evaluación: Para la recolección de datos del dolor se utilizará una adaptación del Índice Lattinen, la Escala Visual Analógica, el Cuestionario de Salud SF-12, y las Escalas de Mejoría Global del Paciente y el Médico. Esta adaptación se tomó del trabajo realizado por profesionales de la salud del Programa para el Impulso de la INVESTIGACIÓN en Atención Primaria en la Región de Murcia, España (<http://www.atencionprimaria.imib.es/ap/proyecto.jsf?id=11>) y se adjunta como Anexo 3 del presente proyecto.

2-Efectividad de fitopreparados como coadyuvantes en deshabitación y/o disminución de dosis de benzodiazepinas.

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, con intervención, del tipo Antes-Después, no controlado.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años que utilizan benzodiazepinas, que acepten participar en el estudio y recibir aceite de cannabis como coadyuvante para cumplir el objetivo de deshabitación y/o disminución de dosis.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años. Paciente que presenta abuso de sustancias psicoactivas en curso, diagnóstico de psicopatología psicótica, diagnóstico de trastorno bipolar. Hepatopatía activa con Bilirrubina mayor o igual a 10 mg/l y/o Injuria renal activa con creatinina mayor a 2 mg/dl

Período: Estudio abierto desde el mes de octubre de 2021 a octubre de 2023.

Tipo de preparado a evaluar y dosificación: Se evaluará un fitopreparado de planta completa de una variedad THC:CBD en relación 1 a 1 y con contenido de CBN. La dosificación dependerá de la evolución durante el tratamiento, partiendo de una dosis baja y aumentando de acuerdo a un protocolo de titulación.

Evaluación: Se evaluará si pudo cumplir y en qué tiempo, con el esquema propuesto y/o el objetivo final de discontinuación.

3-Efectividad de fitopreparados como coadyuvantes el tratamiento de trastornos de ansiedad/insomnio

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, con intervención, del tipo Antes-Después, no controlado.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años que han sido diagnosticados con trastornos de ansiedad, que acepten participar en el estudio y recibir aceite de cannabis como coadyuvante solo o junto con su medicación de base.

Criterios de exclusión: Pacientes menores de 18 años. Paciente que presenta abuso de sustancias psicoactivas en curso, diagnóstico de psicopatología psicótica, diagnóstico de trastorno bipolar. Hepatopatía activa con Bilirrubina mayor o igual a 10 mg/l y/o Injuria renal activa con creatinina mayor a 2 mg/dl.

Período: Estudio abierto desde el mes de octubre de 2021 a octubre de 2023.

Tipo de preparado a evaluar: Se evaluará un fitopreparado de planta completa con contenido de THC/CBN.

Evaluación: Se evaluará la mejora de los parámetros ansiedad/sueño mediante escala de ansiedad de Hamilton, Cuestionario de Calidad del Sueño Pittsburgh, Cuestionario Oviedo de Sueño.

Consideraciones Bioéticas

El presente proyecto será presentado para su revisión al Comité de Bioética del Área Programática Norte del Chubut (CB). Todas las recomendaciones y consideraciones que aporten serán oportunamente agregadas al mismo. Si durante el desarrollo del proyecto surgieran modificaciones al Protocolo, en cualquiera de sus partes, las mismas serán debidamente notificadas al CB. Asimismo, las conclusiones y resultados finales del presente trabajo serán presentados como Informe al CB.

La obtención del Consentimiento Informado, implica un proceso de comunicación fluido con la/el participante, en el que el equipo de investigación brinda información detallada verbal y escrita sobre todo el proceso en el que estará involucrada/o. Esto incluye, pero no se limita a, lo detallado a continuación:

- El objetivo del proyecto de investigación
- El origen y composición del medicamento que recibirá
- La confidencialidad de los datos personales brindados
- El proceso de toma de datos clínicos
- La posibilidad de abandonar el proyecto sin necesidad de dar explicaciones, en cualquier momento, sin que esto implique la pérdida del resto de los beneficios asistenciales que recibe
- Que no recibirá beneficio económico alguno por participar del proyecto
- En caso de padecer daños derivados del presente proyecto, se le brindará toda la atención sanitaria que requiera para paliarlos, en el ámbito del Hospital Zonal A. Isola
- En caso que el/la participante, tenga su autonomía restringida, se le informará todo lo anterior en compañía de quien tenga su tutela legal, y serán ambos quienes den su consentimiento a participar del estudio

La información relevada en el presente proyecto, así como los resultados parciales y finales que se obtengan del mismo será almacenada en la Farmacia del Hospital A. Isola y en el CCT CONICET-CENPAT. Los registros digitales serán codificados para garantizar el anonimato de las y los participantes. Cualquier utilización posterior de datos al presente estudio que requiera de datos personales de las/los participantes implica una nueva solicitud de consentimiento informado por parte del equipo de investigación.

El estudio se cancelará si se detectan eventos adversos graves, descritos según el Algoritmo de Naranjo, durante el desarrollo del mismo.

El equipo de investigación declara no poseer conflictos de interés para participar del presente proyecto. Las fuentes de financiamiento provienen del Estado Provincial y Nacional.

Los resultados parciales y finales del presente proyecto serán publicados de acuerdo a la Declaración de Helsinki (versión 2013) en medios de difusión específicos y estarán disponibles para el público interesado.

BIBLIOGRAFIA

- Cáceres Guido, P., Riva, N., Calle, G., Dell'Orso, M., Gatto, M., Sberna, N., Schaiquevich, P., 2020. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J. Am. Pharm. Assoc.* 60, 212–215. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.09.012>
- Cassano, T., Villani, R., Pace, L., Carbone, A., Bukke, V.N., Orkisz, S., Avolio, C., Serviddio, G., 2020. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front. Pharmacol.* 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00124>
- Gallily, R., Yekhtin, Z., Hanuš, L.O., 2015. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using <i>Cannabis</i> Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. Amp Pharm.* 06, 75–85. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.62010>
- Guindon, J., Hohmann, A.G., 2011. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1447–1463. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x>
- Guy, G., Wright, S., Mead, A., Comi, A., 2020. Use of cannabinoids in the treatment of epilepsy. US10583096B2.
- JM McPartland, PI, P., 1999. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern. Ther. Health Med.* 5, 57–62.
- John M. McPartland DO, M., MD, E.B.R., 2001. Cannabis and Cannabis Extracts. *J. Cannabis Ther.* 1, 103–132. https://doi.org/10.1300/J175v01n03_08
- Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E.D., Potts, R., Fallon, M.T., 2010. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J. Pain Symptom Manage.* 39, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>
- Kisková, T., Mungenast, F., Suváková, M., Jäger, W., Thalhammer, T., 2019. Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20071673>
- Larsen, C., Shahinas, J., 2020. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J. Clin. Med. Res.* 12, 129–141. <https://doi.org/10.14740/jocmr4090>
- Morales, P., Hurst, D.P., Reggio, P.H., 2017. Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 103, 103–131. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
- Nabbout, R., Thiele, E.A., 2020. The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials. *Epileptic. Disord.* 22, S23–S28. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1124>

- Navarini, L., Margiotta, D.P.E., Afflitto, G.G., Afeltra, A., 2019. Chapter 38 - Cannabinoids in Autoimmune and Rheumatic Diseases, in: Perricone, C., Shoenfeld, Y. (Eds.), *Mosaic of Autoimmunity*. Academic Press, pp. 417–429.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00038-4>
- Parker, L.A., Rock, E.M., Limebeer, C.L., 2011. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1411–1422.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., Corsi, L., 2018. Cannabis sativa L. & Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, Cancer. *BioMed Res. Int.* 2018, 1691428.
<https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Pisanti, S., Bifulco, M., 2019. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J. Cell. Physiol.* 234, 8342–8351. <https://doi.org/10.1002/jcp.27725>
- Russo, E.B., 2018. The Case for the Entourage Effect Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front. Plant Sci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01969>
- Russo, E.B., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1344–1364.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>
- Russo, E.B., Grotenhermen, F., 2014. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Routledge.
- Schubert, D., Kepchia, D., Liang, Z., Dargusch, R., Goldberg, J., Maher, P., 2019. Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer’s Disease. *Mol. Neurobiol.* 56, 7719–7730. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1637-8>
- Tanasescu, R., Constantinescu, C.S., 2010. Cannabinoids & the immune system: An overview. *Immunobiology, Special Issue: Cannabinoids & Immunology* 215, 588–597.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.12.005>
- Wong, H., Cairns, B.E., 2019. Cannabidiol, cannabinal and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Arch. Oral Biol.* 104, 33–39.
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.028>
- Zuardi, A.W., Rodrigues, N.P., Silva, A.L., Bernardo, S.A., Hallak, J.E.C., Guimarães, F.S., Crippa, J.A.S., 2017. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front. Pharmacol.* 8.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>



Puerto Madryn, 15 de diciembre de 2020

Nota N° 021/2020

Sra. Coordinadora
Serv° de Farmacia y Esterilización
Hospital Zonal de Puerto Madryn
Farm. Irene Mc Carthy
S/D _____

Ref.: Aval Bioético Proyecto de Investigación

Tenemos el agrado de dirigimos a Ud. con el objeto de informar que como resultado de la lectura y análisis del Proyecto titulado *Fitopreparados de variedades medicinales de Cannabis como coadyuvantes en dolor crónico y trastornos de salud mental: composición química, eficacia, dosificación y seguridad*, versión recibida en fecha 10/12/2020, el Comité de Bioética del Área Programática Norte ha decidido **otorgar el AVAL BIOÉTICO** solicitado, por considerar que tanto el Protocolo del Estudio, como el Anexo 2 de Consentimiento Informado, han dado tratamiento adecuado a las observaciones realizadas mediante Informe Bioético del 26/11/2020. Los Anexos 1 y 3, que también integran el Proyecto, no fueron objeto de observación alguna en su primera revisión.

El Comité de Bioética considera sumamente valiosa la iniciativa promovida por el Equipo de Investigación autor del presente estudio, interpretando que el mismo aportará conocimiento original y de impacto beneficioso para la salud de la comunidad local, transferible a otras experiencias que pudieran ser realizadas a partir de sus resultados y conclusiones. Simultáneamente, y como objeto de su incumbencia, entiende que el mismo respeta los estándares éticos de la investigación que han sido consagrados en foros nacionales e internacionales en las últimas décadas.

Sin otro particular, nos es muy grato saludar atentamente, deseando que puedan desarrollar su tarea con todo éxito.

Cdra. María de los Ángeles Madariaga
Subcomité de Ética de la Investigación
Comité de Bioética
Área Programática Norte

Arq. Elena Keller
Subcomité de Ética de la Investigación
Comité de Bioética
Área Programática Norte



Psic. Graciela Ferrone
Subcomité de Ética de la Investigación
Comité de Bioética
Área Programática Norte

Dra. Nancy Edith Settón
Subcomité de Ética de la Investigación
Comité de Bioética
Área Programática Norte

Lic. María del Carmen Cid
Subcomité de Ética de la Investigación
Comité de Bioética
Área Programática Norte



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: EX-2021-91855025- -APN-DD#MS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.