

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 292**

51 Int. Cl.:

**A01H 5/00** (2008.01)

**C12N 15/82** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2014 PCT/US2014/046694**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15065544**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2014 E 14747243 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3062606**

54 Título: **Cultivo, producción, procesamiento y uso de cannabis de especialidad**

30 Prioridad:

**29.10.2013 US 201361897074 P**  
**17.03.2014 WO PCT/US2014/030267**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.01.2020**

73 Titular/es:

**BIOTECH INSTITUTE, LLC (100.0%)**  
**5655 Lindero Canyon Road, Suite 226**  
**Westlake Village, California 91362, US**

72 Inventor/es:

**LEWIS, MARK ANTHONY;**  
**GIESE, MATTHEW y**  
**BACKES, MICHAEL DANE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 739 292 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Cultivo, producción, procesamiento y uso de cannabis de especialidad

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. NO. 61 / 897.074 presentada el 29 de octubre de 2013. Esta solicitud también reivindica el beneficio de la solicitud PCT Internacional PCT/US2014/030267 presentada el 17 de marzo de 2014.

**Campo de la invención**

La descripción se refiere a plantas de cannabis de especialidad, a composiciones y a métodos para preparar y usar dichas plantas de cannabis y composiciones derivadas de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

15 El *Cannabis*, más comúnmente conocido como marihuana, es un género de plantas con flores que incluye al menos tres especies, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis* según se determina por los fenotipos de las plantas y los perfiles de metabolitos secundarios. Sin embargo, en la práctica, la nomenclatura del cannabis a menudo se usa de forma incorrecta o intercambiable. Puede encontrarse bibliografía sobre el cannabis que hace referencia a todas las variedades de cannabis como "sativas" o a todas las plantas productoras de cannabinoides como "índicas". De hecho, los cruces promiscuos de los programas de mejoramiento de cannabis en interiores han dificultado la distinción de las variedades, ya que la mayoría del cannabis que se vende en los Estados Unidos tiene características tanto de la especie sativa como de la indica.

20 El uso del cannabis con fines sociales y médicos ha sido conocido durante casi toda la historia registrada de la humanidad. El cannabis se administra con más frecuencia mediante la inhalación o el consumo de alimentos y bebidas con infusión de marihuana. Sin embargo, desde 1972 la marihuana ha sido clasificada como una droga de la Lista I según la Ley de Sustancias Controladas de los EE. UU. porque el Gobierno Federal de los EE. UU. considera que "no tiene un uso médico aceptado". En marcado contraste con esta posición, 23 de los 50 estados de los EE. UU. Y el Distrito de Columbia han reconocido los beneficios médicos del cannabis y han despenalizado su uso médico. Los 23 estados de EE. UU. donde se ha despenalizado la marihuana medicinal a partir de la fecha de presentación de la presente solicitud son los siguientes: Alaska, Arizona, California, Colorado, Connecticut, Hawái, Illinois, Maine, Maryland, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Montana, Nevada, New Hampshire, Nueva Jersey, Nuevo Méjico, Nueva York, Oregón, Rhode Island, Vermont y Washington. Los requisitos de residencia, la lista aprobada de afecciones/enfermedades y las otras leyes/reglas con respecto a la posesión y el cultivo de marihuana medicinal generalmente difieren según el estado.

35 El presidente Obama ha comentado públicamente sobre la legalización recreativa del cannabis en Colorado y en Washington afirmando que "es importante que siga adelante, porque es importante que la sociedad no tenga una situación en la que una gran parte de las personas haya desobedecido ley en algún momento y solo unos pocos elegidos sean castigados". De hecho, en la misma entrevista, el presidente Obama comentó sobre el cannabis "No creo que sea más peligroso que el alcohol. De hecho, es menos peligroso que el alcohol en términos de su impacto en el consumidor individual". (Conor Friedersdorf, enero de 2014, "Obama sobre la legalización de la hierba: 'Es importante que siga adelante'" The Atlantic). De acuerdo con los comentarios del presidente, el fiscal general de los EE.UU., Eric Holder, anunció que el gobierno federal permitiría a los estados crear un régimen que regularía e implementaría la legalización del cannabis, incluida la reducción de las restricciones bancarias para los dispensarios y cultivadores de cannabis (Jacob Sullum "Eric Holder promete tranquilizar a los bancos acerca de aceptar dinero de la marihuana "muy pronto" Forbes, enero de 2014).

45 Además de estos desarrollos recientes, el gobierno de los EE.UU. ya ha establecido un precedente para patentar cannabis e invenciones relacionadas con el cannabis. Por ejemplo, la Patente de EE. UU. No. 6.630.507, expedida el 7 de octubre de 2003 y asignada en la carátula de la patente a los Estados Unidos de América, está dirigida a los métodos de tratamiento de enfermedades causadas por el estrés oxidativo mediante la administración de cantidades terapéuticamente efectivas de un cannabidiol (CBD), un cannabinoide de cannabis que sustancialmente no tiene unión al receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), en donde el CBD actúa como un antioxidante y neuroprotector. Una búsqueda en el sistema de Recuperación de Información de Solicitudes de Patentes (PAIR) de la U.S.P.T.O también revela la existencia de miles de solicitudes relacionadas con el cannabis y patentes expedidas que incluyen el documento US 8.034.843 (uso de cannabinoides para el tratamiento de náuseas, vómitos, emesis, cinetosis), US 7.698.594 (composiciones cannabinoides para el tratamiento del dolor), y US 8.632.825 (efectos antitumorales de combinaciones de cannabinoides) entre muchas otras.

55 Por lo tanto, a pesar de la posición oficial del gobierno federal de los EE. UU., y tal como lo reconocen los estados que lo han legalizado, se ha mostrado que el cannabis proporciona beneficios sustanciales para usos médicos y recreativos. El cannabis se usa regularmente por una parte representativa amplia de la sociedad para tratar una variedad de enfermedades, afecciones y síntomas que incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: náuseas,

glaucoma, falta de apetito, inflamación de la membrana mucosa, epilepsia, lepra, fiebre, obesidad, asma, infecciones del tracto urinario, tos, anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA, dolor y esclerosis múltiple.

5 Puede ocurrir la intoxicación por cannabis (es decir, euforia, relajación) y otros efectos secundarios también pueden acompañar su uso, particularmente con dosis más altas, variedades específicas de cannabis y/o durante períodos prolongados de uso. Los efectos indeseables del uso de las variedades de cannabis predominantes de THC disponibles pueden incluir, pero no están limitados a, los siguientes: disminución de la memoria a corto plazo, boca seca, percepción visual y habilidades motoras alteradas, disfunción eréctil, menor fertilidad, ojos rojos (es decir, inyectados en sangre), aumento de la ansiedad, infarto ocasional, accidente cerebrovascular, paranoia, psicosis aguda, disminución de la aptitud mental, alucinaciones, comportamiento extraño, ataques de pánico irracionales, pensamientos irracionales y varios otros problemas cognitivos y sociales.

10 Algunos de los efectos secundarios negativos o indeseables del uso de las variedades de cannabis disponibles para fines médicos y recreativos están relacionados con el contenido de la planta del químico  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC). Un obstáculo importante para la aceptación más generalizada del cannabis y su legalización es que las variedades autóctonas y los genotipos de cannabis disponibles comercialmente (de variedades de fármacos) contienen concentraciones relativamente altas de THC. De hecho, el contenido promedio de THC del cannabis recreativo tradicional ha aumentado a lo largo de los años desde un promedio del 0,74% en 1975, a un 3,35% en la década de 1990, y un promedio de 6,4% en 2003 (Informes anuales (9 de noviembre de 1999 a 8 de noviembre de 2003) de Mahmoud A. ElSohly, PhD, Director del National Institute on Drug Abuse (NIDA) Marijuana Project en el National Center for Natural Products Research, School of Pharmacy, University of Mississippi). Existe una necesidad real de variedades de cannabis para uso médico potencial que produzcan concentraciones moduladas de THC y concentraciones variables de otras sustancias farmacológicamente activas que reduzcan los efectos secundarios negativos del THC y aumenten los beneficios médicos obtenidos de su uso. También existe la necesidad de un cannabis más saludable para uso recreativo con una reducción de los efectos secundarios negativos del THC. Las invenciones descritas en la presente memoria satisfacen esa necesidad tan arraigada.

## 25 **Resumen de la invención**

La presente invención es como se reivindica en las reivindicaciones 1-9, reproducida como sigue

1. Una inflorescencia seca de cannabis sinsemilla que comprende:
  - a) un contenido de cannabidiol (CBD) que es mayor del 1,0% en peso;
  - b) un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) que es al menos un 1,0% en peso;
  - 30 c) un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante;
  - d) un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>; y
  - e) un contenido de aceite de terpeno mayor del 1% en peso;

35 en donde el contenido de aceite de terpeno es el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cariofileno y mirceno de la inflorescencia, en donde el contenido de cannabinoides y de terpeno se miden por GC-FID y se calculan sobre la base de peso en seco de la inflorescencia;

y en donde las inflorescencias que comprenden a), b), c), d) y e) se pueden obtener a partir de semillas depositadas bajo NCIMB 42247, 42248, 42249, 42250, 42254, 42255, 42256 y 42258.

- 40 2. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1, en donde el contenido de aceite de terpeno es mayor del 1,3% en peso.
3. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el contenido de CBD es al menos el 5% en peso, y el contenido de THC es al menos el 5% en peso.
- 45 4. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el primer o el segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos se selecciona del grupo que consiste en terpinoleno, alfa pineno, limoneno y beta cariofileno.
5. Un extracto de cannabis de una planta de cannabis, comprendiendo el extracto:
  - a) un contenido de cannabidiol (CBD) que es mayor del 5,0% en peso;
  - b) un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) que es al menos el 5,0% en peso;
  - 50 c) un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante; y

- d) un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,3% en peso;

en donde el contenido de aceite de terpeno es el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cariofileno y mirceno de la planta, y en donde los contenidos de cannabinoides y terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso del extracto, en donde los extractos que comprenden a), b), c) y d) se pueden obtener de una planta que comprende la inflorescencia de la reivindicación 1.

- 5
6. El extracto de cannabis de la reivindicación 5, en donde el extracto se puede obtener de una sola planta que comprende la inflorescencia de la reivindicación 1.
7. El extracto de cannabis de la reivindicación 5 o 6, en donde dicho extracto se selecciona del grupo que consiste en kief, hachís, hachís con burbujas, aceites reducidos en disolvente, lodos, jugo e y tinturas.
8. El extracto de cannabis de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos se selecciona del grupo que consiste en terpinoleno, alfa pineno, limoneno y beta cariofileno.
- 15
9. Un producto comestible de cannabis producido a partir de la inflorescencia seca de cannabis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

20 De acuerdo con los métodos y composiciones de la presente descripción, se producen plantas, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas para contener pentilo, propilo, C-4, C-1 y constituyentes de monometiléter de familias de cannabinoides, que incluyen, pero no limitados a, formas ácidas y neutras de las clases de cannabinoides cannabigerol, cannabicromeno, cannabidiol, delta-9-tetrahidrocannabinol, delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabielsoína, cannabinal y cannabinodiol; y terpenoides cis y trans, que incluyen, pero no están limitados a, mirceno, limoneno, linalool, ocimeno, beta-pineno, alfa-pineno, beta-cariofileno, alfa-cariofileno, delta-3-careno, gamma-bisaboleno, alfa-farneseno, beta-fenchol, guajol, alfa-guaieno, terpinoleno, beta-eudesmol, alfa-bergamoteno, epi-alfa-bisabolol y óxido de cariofileno que varían del 0,1% de peso seco de las inflorescencias, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas hasta el 35% de las inflorescencias y/o el 95% de partes de plantas, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas.

25

30 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas cannabis de especialidad, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas que proporcionan una manera de administrar una proporción consistente y más tolerable y efectiva de cannabinoides al proporcionar plantas que comprenden cannabinoides no THC ("CB") a los pacientes (p. ej., <THC:>CB que en las variedades de cannabis disponibles actualmente).

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, células de plantas y tejidos de plantas que tienen una cantidad, porcentaje y/o proporción de cannabinoides que es diferente de las variedades de THCA/THC disponibles actualmente.

35 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas de cannabis medicinal, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas que tienen un cannabinoide alternativo (p. ej., THCV, CBDV, etc.) a THCA/THC.

40 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, tejidos y células que tienen un contenido de THC que es  $\geq 2,0\%$  pero  $\leq 90,0\%$  sobre la base del peso seco de las inflorescencias de las plantas; y, un contenido de CB sin THC sobre la base del peso seco de las inflorescencias de las plantas que es  $\geq 1,5\%$ . Por lo tanto, en algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas de la presente descripción tendrán un contenido de THC seleccionado del grupo que consiste en un 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% y 90%; y, un contenido de CB seleccionado del grupo que consiste en un 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 4,0%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10,0%, 11,0%, 12,0%, 13,0%, 14,0%, 15,0%, 16,0%, 17,0%, 18,0%, 19,0%, 20,0%, 21,0%, 22,0%, 23,0%, 24,0%, 25,0%, 26,0%, 27,0%, 28,0%, 29,0%, 30,0%, 31,0%, 32,0%, 33,0%, 34,0%, 35,0%, 36,0%, 37,0%, 38,0%, 39,0%, 40,0%, 41,0%, 42,0%, 43,0%, 44,0%, 45,0%, 46,0%, 47,0%, 48,0%, 49,0%, 50,0%, 51,0%, 52,0%, 53,0%, 54,0%, 55,0%, 56,0%, 57,0%, 58,0%, 59,0%, 60,0%, 61,0%, 62,0%, 63,0%, 64,0%, 65,0%, 66,0%, 67,0%, 68,0%, 69,0%, 70,0%, 71,0%, 72,0%, 73,0%, 74,0%, 75,0%, 76,0%, 77,0%, 78,0%, 79,0%, 80,0%, 81,0%, 82,0%, 83,0%, 84,0%, 85,0%, 86,0%, 87,0%, 88,0%, 89,0%, 90,0%, 91,0%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% y 98%.

45

50

55 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, tejidos y células que tienen una proporción de THC:CB mayor de o igual a 8:1. En otras realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene relaciones THC:CB que se aproximan a 1:1, o menos. En comparación,

la proporción de THC:CB de las variedades de cannabis disponibles actualmente es de 20:1 y se aproxima a 25:1, 30:1, 35:1, 40:1 y mayor. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, tejidos de plantas y células de plantas de la presente descripción tendrán una proporción de THC:CB de menos de 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:9, o menor.

5 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona clases de variedades de cannabis desarrolladas mediante la selección de variedades locales de genotipos mixtos de cannabis y resultantes de un mejoramiento adicional, en donde estas clases de variedades de cannabis pueden proporcionar un tratamiento útil para el paciente y también se usan como material de reproducción para desarrollar plantas de cannabis de especialidad, y variedades de acuerdo con la presente descripción.

10 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas y variedades de cannabis de especialidad con mayor atractivo organoléptico como resultado de tener perfiles y contenido de terpenos y sesquiterpenos especificados predeterminados. En algunas realizaciones de la presente descripción, el mayor atractivo organoléptico del cannabis de especialidad se hereda en su totalidad o en parte como resultado del uso de las clases de variedades de cannabis en el programa de mejoramiento para desarrollar las plantas de cannabis de especialidad. Por ejemplo, en algunas  
15 realizaciones, las clases de variedades de cannabis con perfiles y contenido de terpenos y sesquiterpenos específicos se cruzan con ciertas variedades de cannabis con perfiles y contenido de CB específicos para desarrollar variedades de cannabis de especialidad con los atributos combinados deseados de los dos tipos de plantas de cannabis.

La presente descripción también proporciona métodos para determinar un mayor THC adecuado para regular a la baja todo el sistema de cannabinoides (CB). Este método usa la "regulación a la baja" como terapia para los sistemas  
20 hiperendocannabinoides y para ayudar a aumentar el margen terapéutico. Además, la presente descripción proporciona un papel potencial de la dosificación y su influencia en la biosíntesis y la acumulación de colesterol; un medio saludable de suplementar el sistema endocannabinoide cuando se consume una dieta con muy bajo contenido de colesterol.

En algunas realizaciones, la presente descripción también proporciona métodos para determinar los perfiles de  
25 terpenos en los que las "dosificaciones" son adecuadas para los resultados relacionados con la elevación del estado de ánimo y/o la sedación (es decir, limoneno alto para energía, mirceno alto para la ayuda para dormir, etc.). En algunas realizaciones, la presente descripción enseña una planta de cannabis, parte de la planta, tejido o célula que comprende: un contenido de cannabidiol (CBD) que es mayor del 1,0% en peso, y un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa-felandreno, beta-  
30 ocimeno, careen, limoneno, gamma-terpineno, alfa-pineno, alfa-terpineno, beta-pineno, fenchol, canfeno, alfa-terpineol, alfa-humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en la que el contenido de cannabinoides y terpenos se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia. En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula es quimiotipo II con genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>.

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción  
35 comprende un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) que es al menos el 1,0% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende al menos un 2% de contenido de cannabicromeno (CBC) en peso.

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción  
40 comprende un contenido de CBD que es al menos un 3% en peso, y el contenido de THC es al menos un 3% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción  
45 comprende un contenido de aceite de terpeno mayor de aproximadamente el 1,0% en peso, en el que el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos como se mide por GC-FID, y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción  
comprende un contenido de aceite de terpeno mayor de aproximadamente el 2% en peso, en el que el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos como se mide por  
GC-FID, y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

50 En otras realizaciones, la presente descripción enseña una planta de cannabis, una parte de la planta, un tejido o una célula que comprende un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, y un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de terpenos se mide por GC-FID y se calcula sobre la base  
55 del peso seco de la inflorescencia.

En otras realizaciones, la presente descripción enseña una planta de cannabis, una parte de la planta, un tejido o una célula que comprende: un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, un contenido relativo de mirceno de menos del 60% del perfil de terpenos

- 5 y un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde los contenidos de terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprenden un contenido de CBD que es mayor del 3% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 10 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprenden un contenido de THC que es mayor del 3% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 15 En otra realización más, la presente descripción enseña una planta de cannabis, una parte de la planta, un tejido o una célula que comprende: al menos un alelo A del locus propilo (Apr), y un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso, en donde el perfil de terpenos consiste de terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde los contenidos de cannabinoides y terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 20 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de planta, el tejido, o la célula de la presente descripción comprenden al menos un alelo B<sub>O</sub>.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un genotipo B<sub>D</sub>/B<sub>D</sub>.
- 25 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido relativo de mirceno de menos del 60% del perfil de terpenos.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante.
- 30 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido de cannabidivarina (CBDV) que es mayor del 1% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido de CBDV que es mayor del 4% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 35 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, parte de la planta, tejido o célula de la presente descripción comprende un contenido de tetrahidrocannabivarina (THCV) que es mayor del 1% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 40 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido de THCV que es mayor del 4% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 45 En otras realizaciones, la presente descripción enseña una planta de cannabis, una parte de la planta, un tejido o una célula que comprende: al menos un alelo B<sub>O</sub> y un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde los contenidos de cannabinoides y terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un segundo alelo B<sub>O</sub>.
- 50 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un alelo B<sub>D</sub>.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un alelo B<sub>T</sub>.

- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido de Cannabigerol (CBG) que es mayor del 1% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- 5 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un contenido de CBG que es mayor del 5% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es terpinoleno.
- 10 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o el segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es alfa felandreno.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es careen.
- 15 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es limoneno.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es gamma terpineno.
- 20 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o el segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es alfa pineno.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es alfa terpineno.
- 25 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es el beta pineno.
- 30 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es gamma fenchol.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es canfeno.
- 35 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es terpineol.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es alfa humuleno.
- 40 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprenden un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es beta cariofileno.
- 45 En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es linalool.
- En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es óxido de cari.
- 50

En algunas realizaciones, la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción comprende un perfil de terpenos en el que el primer o segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos es beta ocimeno.

5 En otras realizaciones, la presente descripción enseña un método para el mejoramiento de plantas de cannabis con perfiles de terpenos no dominado por mirceno y un alelo B<sub>D</sub>, que comprende: (i) realizar un cruce entre una primera planta de cannabis y una segunda planta de cannabis para producir una planta F1, en donde la primera planta comprende: un contenido de CBD que es mayor del 1,0% en peso, y un perfil de terpenos en el cual el mirceno no es el terpeno dominante, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de cannabinoides y terpenos se mide por GC FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia; (ii) cosechar la semilla resultante; (iii) cultivar dicha semilla; y (iv) seleccionar los fenotipos deseados; en donde la planta de cannabis seleccionado resultante tiene un perfil de terpenos no dominado por mirceno, y comprende un alelo B<sub>D</sub>.

15 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis es quimiotipo II con genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de THC que es al menos el 1,0% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

20 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende al menos un 2% de contenido de CBC en peso.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,0% en peso, en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

25 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de aceite de terpeno mayor del 2,0% en peso, en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

30 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de CBD que es al menos el 5% en peso, y el contenido de THC es al menos el 5% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

35 En otras realizaciones, la presente descripción enseña un método para el mejoramiento de plantas de cannabis con quimiotipo II con un perfil de terpenos no dominado por mirceno, comprendiendo dicho método: (i) hacer un cruce entre una primera planta de cannabis y una segunda planta de cannabis para producir una planta F1, en donde la primera planta comprende: un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, y un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de cannabinoides y terpenos se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia; (ii) recoger la semilla resultante; (iii) cultivar dicha semilla; y (iv) seleccionar los fenotipos deseados; en donde la planta de cannabis seleccionada resultante es una planta de cannabis con quimiotipo II con un perfil de terpenos no dominado por mirceno.

40 En otras realizaciones, la presente descripción enseña un método para el mejoramiento de plantas de cannabis con quimiotipo II con un alto contenido de aceite y bajo contenido de mirceno, comprendiendo dicho método: (i) hacer un cruce entre una primera planta de cannabis y una segunda planta de cannabis para producir una planta F1, en donde la primera planta comprende: un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, un contenido relativo de mirceno de menos del 60% del perfil de terpenos; y, un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde el contenido de terpenos se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia; (ii) recoger la semilla resultante; (iii) cultivar dicha semilla; y (iv) seleccionar los fenotipos deseados; en donde la planta de cannabis seleccionada resultante es una planta de cannabis con quimiotipo II con un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso y un contenido relativo de mirceno de menos del 60%.

55 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de CBD que es mayor del 3% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.



En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de THC que es mayor del 3% en peso, como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

5 En otras realizaciones, la presente descripción enseña un método para mejorar plantas de cannabis con propil canabinoides y alto contenido de aceite, comprendiendo dicho método: (i) hacer un cruce entre una primera planta de cannabis y una segunda planta de cannabis para producir una planta F1, en donde la primera planta comprende: al menos un alelo A del locus de propilo ( $A_{pr}$ ), y un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso; en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de una planta, y en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde los contenidos de cannabinoides y terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la inflorescencia; (ii) recoger la semilla resultante; (iii) cultivar dicha semilla; y (iv) seleccionar los fenotipos deseados; en donde la planta de cannabis seleccionada resultante tiene al menos un alelo A del locus de propilo capaz de producir al menos un propil cannabinoide, y también tiene un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,5% en peso.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende al menos un alelo B de locus nulo.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un genotipo  $B_T/B_D$ .

20 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un genotipo  $B_D/B_D$ .

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido relativo de mirceno de menos del 60% del perfil de terpenos.

25 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de CBDV que es mayor del 1% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

30 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de CBDV que es mayor del 4% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de THCV que es mayor el 1% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

35 En algunas realizaciones de los métodos de mejoramiento de la presente descripción, la primera planta de cannabis comprende un contenido de THCV que es mayor del 4% como se mide por GC-FID y se calcula sobre la base del peso seco de la inflorescencia.

40 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña métodos para cultivar plantas de cannabis, comprendiendo dicho método: obtener una semilla, un esqueje o una célula de planta de cannabis de cualquiera de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción capaces de crecer, colocar dicha semilla, esqueje, o célula de planta de cannabis en un entorno propicio para el crecimiento de la planta, y permitir que dicha semilla, esqueje o planta de cannabis produzca una planta de cannabis, en donde la planta de cannabis contiene la misma composición genética que la semilla, corte o planta de cannabis a partir de la cual se cultivó.

45 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un extracto de cannabis de la planta de cannabis, parte de la planta, tejido o célula de la presente descripción.

En algunas realizaciones, el extracto de la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en kief, hachís, hachís con burbujas, aceites reducidos con disolventes, lodos, jugo e y tinturas.

En algunas realizaciones, el extracto de la presente descripción retiene el perfil de terpenos de la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula a partir de la cual se preparó.

50 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un producto comestible de cannabis producido a partir de la planta de cannabis, la parte de la planta, el tejido o la célula de la presente descripción.

En algunas realizaciones, la presente descripción enseña una mezcla de cannabis multiplexada (MCM), comprendiendo dicha MCM: (i) al menos una base de planta de cannabis; (ii) uno o más fortificantes de la mezcla; en

- donde la mezcla se adapta para un propósito recreativo o medicinal específico basado en las propiedades farmacológicas de los perfiles de cannabinoides y terpenos de la mezcla, y en donde la MCM comprende al menos un 1,5% de contenido de aceite de terpeno, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careen, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno de las mezclas, en donde el contenido de aceite de terpeno se determina por el contenido de aditivos de los terpenos en el perfil de terpenos, y en donde los contenidos de terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la mezcla.
- 5 En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción comprende al menos un contenido del 0,05% en peso de al menos dos terpenos de dicho perfil de terpenos.
- 10 En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción comprende al menos un contenido del 0,05% en peso de al menos tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve terpenos de dicho perfil de terpenos.
- En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción comprende al menos un contenido del 2% en peso de al menos dos cannabinoides seleccionados del grupo que consiste en: THC, CBD, CBG, CBC, THCV, CBDV y cannabigevarina (CBGV).
- 15 En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción comprende al menos un contenido del 2% en peso de al menos tres, cuatro o cinco cannabinoides seleccionados del grupo que consiste en: THC, CBD, CBG, CBC, THCV, CBDV, CBGV.
- 20 En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción tiene al menos uno de los fortificantes de la mezcla que es un fortificante de cannabinoides (CB).
- En algunas realizaciones, la mezcla de cannabis multiplexada de la presente descripción tiene al menos un fortificante de la mezcla que es un fortificante de terpeno (EO).
- En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un pellet de cannabis comprimido para fumar o vaporizar, en donde el pellet comprende las partes de la planta de cannabis de la presente descripción.
- 25 En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción comprende una mezcla multiplexada de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción comprende extractos de cannabis de la presente descripción.
- 30 En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción tiene la forma de un cono truncado.
- En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción es un cono truncado, con una altura de 2,0 milímetros, un diámetro de base más pequeño de 4,0 milímetros y un diámetro de base más grande de 6,0 milímetros.
- En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción tiene la forma de un toroide.
- 35 En algunas realizaciones, el pellet de cannabis comprimido de la presente descripción es una forma de toroide con una altura de 2,0 milímetros, un diámetro interior del toroide de 1,5 milímetros y un diámetro exterior del toroide de 6 milímetros.
- En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar la avulsión del plexo braquial, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con avulsión del plexo braquial; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta alivio de los síntomas debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 40 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar las convulsiones, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con convulsiones; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta un número reducido de convulsiones debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 45 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar la artritis, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con artritis; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta alivio del dolor articular debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 50

- En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar la cinetosis, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con cinetosis; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas de cinetosis debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 5 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar el dolor neuropático, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con dolor neuropático; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas de dolor reducidos debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 10 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para perder peso, comprendiendo dicho método: administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a una persona que desea perder peso, en donde dicho paciente experimenta una pérdida de peso acelerada debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 15 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar la depresión, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con depresión; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas reducidos debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 20 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar el síndrome del intestino irritable, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con síndrome del intestino irritable; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas reducidos debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 25 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar el dolor del cáncer, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con cáncer que experimenta dolor; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas de dolor reducidos debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 30 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para mejorar el colesterol, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con colesterol total alto o colesterol HDL bajo; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta una disminución del colesterol y/o un aumento del colesterol HDL debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 35 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para tratar enfermedades relacionadas con la psicosis, comprendiendo dicho método: (i) identificar a un paciente con una enfermedad relacionada con la psicosis; y (ii) administrar una cantidad prescrita del cannabis de la presente descripción a un paciente; en donde dicho paciente experimenta síntomas de psicosis reducidos debido a dicha administración de cannabis, con efectos secundarios de THC reducidos y una experiencia organoléptica agradable.
- 40 En algunas realizaciones, los métodos para tratar enfermedades de la presente descripción utilizan la administración de extractos o comestibles de cannabis de la presente descripción.
- 45 En algunas realizaciones, los métodos para tratar enfermedades de la presente descripción administran mezclas de cannabis multiplexadas de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un envase de burbujas para almacenar y enviar cannabis que comprende: (i) un espacio de almacenamiento sellable para colocar una parte de la planta, extracto o MCM de cannabis de la presente descripción; (ii) una atmósfera modificada dentro de dicho espacio sellable, en donde dicho envase de burbujas aumenta la vida útil de dicha parte de planta, extracto o MCM de cannabis más allá de la de un control de la parte, el extracto o MCM de la planta de cannabis, que se deja fuera o se pone en un frasco o bolsa tradicional sin la atmósfera modificada.
- 50 En algunas realizaciones, la atmósfera modificada del envase de burbujas para almacenar y enviar cannabis comprende un vacío.
- En algunas realizaciones, la presente descripción enseña un método para vaporizar cannabis y MCM, comprendiendo dicho método: poner el cannabis o MCM de la presente descripción en un dispositivo de administración de punto cero, encender el dispositivo de administración de punto cero y vaporizar dicho cannabis o MCM.
- En algunas realizaciones, el contenido de cannabinoides de las plantas, las partes de plantas, las células de plantas o los cultivos de plantas de cannabis de la presente descripción se mide usando HPLC.





60% de mirceno relativo. En algunas realizaciones, dichas plantas, partes de plantas, células de plantas o cultivos de células de plantas de cannabis no tienen mirceno de forma dominante.

5 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña plantas, partes de plantas, células de plantas, o cultivos de plantas de cannabis con genotipos B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, y/o A<sub>pr</sub> y el perfil de terpenos de la Clase Blanca. En algunas realizaciones, dichas plantas, partes de plantas, células de plantas o cultivos de células de plantas de cannabis producen menos del 60% de mirceno relativo. En algunas realizaciones, dichas plantas, partes de plantas, células de plantas o cultivos de células de plantas de cannabis no tienen mirceno de forma dominante.

10 En algunas realizaciones, la presente descripción enseña plantas, partes de plantas, células de plantas, o cultivos de plantas de cannabis con genotipos B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, y/o A<sub>pr</sub> y el perfil de terpenos de la Clase Amarilla. En algunas realizaciones, dichas plantas de cannabis, partes de plantas, células de plantas o cultivos de células de plantas producen menos del 60% de mirceno relativo. En algunas realizaciones, dichas plantas, partes de plantas, células de plantas o cultivos de células de plantas de cannabis no tienen mirceno de forma dominante.

### Breve descripción de los dibujos

15 **Figura 1-** Gráfico de barras del contenido relativo de terpenos (eje y) de las mezclas de cannabis (eje x) usadas para los ensayos en voluntarios de la Semana 1. Cada par de comparación de muestras se combinó para producir perfiles de terpenos similares con el fin de comparar los efectos del CBD añadido.

**Figura 2-** Ejemplo de cuestionario usado para los ensayos en voluntarios. Se proporcionó un cuestionario a los voluntarios con cada muestra de mezcla de cannabis para medir los efectos de la muestra cuando se fumaba.

20 **Figura 3-** Gráfico de barras de los resultados de los comentarios de los ensayos de las Semanas 1 y 2 combinados. Los valores se presentan como calificaciones para la muestra de ensayo menos la muestra control. Los valores más altos indicaron calificaciones más altas para una categoría, mientras que los valores más bajos indicaron calificaciones más bajas para una categoría. Las muestras que contenían CBD mostraron una disminución en el efecto cerebral y corporal, así como una mayor capacidad para funcionar.

25 **Figura 4-** Gráfico de barras del contenido relativo de terpenos (eje y) de las mezclas de cannabis (eje x) usadas para los ensayos en voluntarios de la Semana 5. Cada par de comparación de muestras se combinó para producir perfiles de terpenos similares con el fin de comparar los efectos del aumento de los contenidos de aceite de terpeno.

30 **Figura 5-** Gráfico de barras de los resultados de los comentarios de la Semana 5. Los valores se presentan como calificaciones para la muestra de ensayo menos la muestra control. Los valores más altos indican calificaciones más altas para una categoría, mientras que los valores más bajos indican calificaciones más bajas para una categoría. Las muestras que contenían contenidos más altos de aceite mostraron un aumento en el aroma y el sabor y calificaciones globales positivas.

35 **Figura 6-** Gráfico de barras del contenido relativo de terpenos (eje y) de las mezclas de cannabis (eje x) usadas para los ensayos en voluntarios de la Semana 7. Cada muestra se combinó para producir perfiles de cannabinoides similares con el fin de comparar los efectos de diferentes perfiles de terpenos. Muestra control g representativa de los perfiles de terpenos dominantes de mirceno tradicionales.

40 **Figura 7-** Gráfico de barras de los resultados de los comentarios del ensayo de la Semana 7. Los valores se presentan como calificaciones para cada muestra de ensayo menos la muestra control. Los valores más altos indicaron calificaciones más altas para una categoría, mientras que los valores más bajos indicaron calificaciones más bajas para una categoría. Las muestras etiquetadas como A-F corresponden al análisis químico de las mezclas de cannabis a-f de la Figura 6. Las muestras que contenían contenidos de mirceno relativos más bajos mostraron un aumento de las calificaciones positivas. Los diversos y deseables perfiles de terpenos demostraron mejores puntuaciones para usos recreativos y médicos. Los perfiles de terpenos con terpinoleno dominante mostraron puntuaciones más altas para el estado de alerta y ansiedad reducida. Los perfiles del terpeno ocimeno mostraron un aumento en las puntuaciones del estado de ánimo.

**Figura 8-** Gráfico de barras del contenido relativo de terpenos (eje y) de las mezclas de cannabis (eje x) usadas para los ensayos de voluntarios de la Semana 3. Cada par de comparación de muestras se combinó para producir perfiles de terpenos similares con el fin de comparar los efectos del THCV añadido.

50 **Figura 9-** Gráfico de barras de los resultados de los comentarios de los ensayos de las Semanas 3 y 4 combinados. Los valores se presentan como calificaciones para la muestra de ensayo menos la muestra control. Los valores más altos indicaron calificaciones más altas para una categoría, mientras que los valores más bajos indican calificaciones más bajas para una categoría. Las muestras que contenían THCV mostraron una disminución en el efecto cerebral y corporal, así como una capacidad incrementada para funcionar.

55 **Figura 10-** Diagrama que describe las principales secciones del sistema de cultivo de retroalimentación. Un aparato informático integra los datos del sistema de gestión de pacientes y el sistema de gestión del entorno

del crecimiento de las plantas para producir cannabis de especialidad adaptado para diversos fines medicinales o recreativos.

**Figura 11-** Diagrama que describe el sistema de gestión ambiental que describe la recopilación de datos y el control ambiental.

5 **Figura 12-** Diagrama que describe el sistema de datos inalámbrico que integra las señales de datos ambientales de los sensores en múltiples sitios de crecimiento. Los actuadores permiten que las respuestas informáticas ajusten las condiciones ambientales.

10 **Figura 13-** Diagrama de ejemplo de mezclas de cannabis multiplexadas en las que el material de la flor de cannabis de base se enriquece con fortificantes de cannabinoides y/o terpenos para crear mezclas de cannabis adaptadas para usos medicinales o recreativos.

**Figura 14-** Diagrama de ejemplo de dosificación del envase de burbujas. El cannabis de especialidad, los medicamentos de cannabis multiplexados, los extractos de cannabis o los pellets de cannabis se pueden envasar en dosis individuales para los consumidores en un entorno de aire o vacío modificado para prolongar la vida útil/calidad del producto.

15 **Figura 15-** Diagramas de ejemplo de formas de pellet prensado de "cono truncado".

**Figura 16-** Diagramas de ejemplo de formas de pellets prensadas en "forma de toroide".

**Figura 17-** Diagrama de ejemplo de un troquel para la producción de pellets de cannabis.

20 **Figura 18-** Diagrama de ejemplo de una realización del dispositivo vaporizador de la presente descripción. El vaporizador puede incluir interruptores de selección de dosis que permiten al usuario alternar entre, o combinar diversos sustratos vaporizables. **R1-R4** en el diagrama indican los sitios de activación para las tiras de dosificación correspondientes. **A** en el diagrama es el selector de dosis. **B** en el diagrama es el activador de dosis. **1** en el diagrama es el altavoz. **2** en el diagrama es la luz LED. **3** en el diagrama es la base DC.

25 **Figura 19-** Diagrama de ejemplo de una realización de las tiras de dosificación de la presente descripción. Cada muestra se coloca con su propio elemento calefactor para poder cambiar entre, o combinar varios sustratos de vaporización.

### Descripción detallada de la invención

30 La siguiente descripción incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que ninguna de la información proporcionada en la presente memoria sea de la técnica anterior o sea relevante para las invenciones presentemente reivindicadas, o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea de la técnica anterior.

#### Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria, el verbo "comprender" tal y como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para indicar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen los elementos que no se mencionan específicamente.

35 La descripción proporciona plantas de cannabis. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "planta" se refiere a plantas del género Cannabis y plantas derivadas de las mismas. Tales como las plantas de cannabis producidas a través de la reproducción asexual y a través de la producción de semillas.

40 La descripción proporciona partes de la planta. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "parte de la planta" se refiere a cualquier parte de una planta que incluye, pero no está limitada a, embrión, brote, raíz, tallo, semilla, estípula, hoja, pétalo, capullo floral, flor, óvulo, bráctea, tricoma, rama, pecíolo, entrenudo, corteza, pubescencia, retoño, rizoma, fronda, lámina, óvulo, polen, estambre y similares. Las dos partes principales de las plantas que se cultivan en el mismo tipo de medio, como tierra o vermiculita, a menudo se conocen como la parte "sobre el suelo", también referida frecuentemente los "brotes" y la parte "debajo del suelo", también referida frecuentemente como las "raíces". Parte de la planta también puede incluir ciertos extractos como kief o hachís que incluye tricomas o glándulas

45 de cannabis. Tal y como se usa en la presente memoria, el término dominante se refiere a un terpeno que es el más abundante en el perfil de terpenos, ya sea en contenido absoluto como un % en peso seco, o en contenido relativo como un % del perfil de terpenos.

50 El término "un" o "una" se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, "un gen" se refiere a uno o más genes o al menos un gen. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en la presente memoria. Además, la referencia a "un elemento" por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la

posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, una "raza local" se refiere a una variedad local de una especie de planta domesticada que se ha desarrollado en gran medida por procesos naturales, por adaptación al entorno natural y cultural en el que vive. El desarrollo de una raza local también puede implicar cierta selección por parte de los seres humanos, pero difiere de un cultivo formal que se ha mejorado selectivamente de forma deliberada para ajustarse a un estándar formal de rasgos de raza pura.

10 El Código Internacional de Nomenclatura Zoológica define el rango, en el sentido de la nomenclatura, como el nivel, para propósitos de nomenclatura, de un taxón en una jerarquía taxonómica (p. ej., todas las familias, para propósitos de nomenclatura, están en el mismo rango, que se encuentra entre la superfamilia y la subfamilia) . Aunque son algo arbitrarios, hay siete rangos principales definidos por los códigos de nomenclatura internacional: reino, filo/división, clase, orden, familia, género y especie.

15 La descripción proporciona variedades cultivadas de plantas. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "variedad cultivada" significa un grupo de plantas similares que, por sus características estructurales y su rendimiento (es decir, características morfológicas y fisiológicas) pueden identificarse a partir de otras variedades dentro de la misma especie. Además, el término "variedad cultivada" se refiere de manera diversa a una variedad, cepa o raza de planta que se ha producido mediante técnicas hortícolas o agronómicas y que normalmente no se encuentra en poblaciones silvestres. Los términos variedad cultivada, variedad, cepa y raza a menudo se usan indistintamente por los fitomejoradores, agrónomos y agricultores.

20 El término "variedad" tal y como se usa en la presente memoria tiene un significado idéntico a la definición correspondiente en la Convención Internacional para la Protección de Nuevas Variedades de Plantas (tratado de la UPOV), del 2 de diciembre de 1961, revisada en Ginebra el 10 de noviembre de 1972, el 23 de octubre de 1978 y el 19 de marzo de 1991. Por lo tanto, "variedad" significa una agrupación de plantas dentro de un solo taxón botánico del rango más bajo conocido, cuya agrupación, independientemente de si las condiciones para la concesión de un derecho de fitomejorador se cumplen plenamente, puede i) definirse por la expresión de las características resultantes de un genotipo o combinación de genotipos dados, ii) distinguirse de cualquier otra agrupación de plantas por la expresión de al menos una de dichas características y iii) considerarse como una unidad con respecto a su idoneidad para propagarse sin cambios.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "consanguinidad" se refiere a la producción de descendientes a través del apareamiento entre parientes. Las plantas resultantes del proceso de consanguinidad se refieren en la presente memoria como "plantas consanguíneas" o "variedades consanguíneas".

El término LOQ, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere al límite de cuantificación para las mediciones de cromatografía de gases (GC) y cromatografía líquida de alto rendimiento.

35 El término metabolitos secundarios, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos orgánicos que no están directamente involucrados en el crecimiento, desarrollo o reproducción normal de un organismo. En otras palabras, la pérdida de metabolitos secundarios no provoca la muerte inmediata de dicho organismo.

40 El término planta convertida con alelo único, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellas plantas que se desarrollan mediante una técnica de fitomejoramiento llamada retrocruzamiento, en donde se recuperan esencialmente todas las características morfológicas y fisiológicas deseadas de un consanguíneo además del alelo único transferido al consanguíneo a través de la técnica de retrocruzamiento.

La descripción proporciona muestras. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "muestra" incluye una muestra de una planta, una parte de la planta, una célula de la planta, o de un vector de transmisión, o una muestra de suelo, agua o aire.

45 La descripción proporciona descendencia. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "descendencia" se refiere a cualquier planta que resulta como progenie de una reproducción vegetativa o sexual de una o más plantas parentales o sus descendientes. Por ejemplo, una planta de descendencia se puede obtener por clonación o autofecundación de una planta parental o cruzando dos plantas parentales e incluye autofecundaciones, así como las generaciones F1 o F2 o incluso otras generaciones. Una F1 es una descendencia de primera generación producida a partir de progenitores, al menos uno de los cuales se usa por primera vez como donante de un rasgo, mientras que las descendencias de segunda generación (F2) o generaciones posteriores (F3, F4, etc.) son especímenes producidos de autofecundaciones de F1, F2, etc. Una F1 puede ser así (y generalmente es) un híbrido resultante de un cruce entre dos progenitores de línea genéticamente pura (la línea genéticamente pura es homocigótica para un rasgo), mientras que una F2 puede ser (y generalmente es) una descendencia resultante de la autopolinización de dichos híbridos F1.

55 La descripción proporciona métodos para cruzar una primera planta con una segunda planta. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "cruce", "cruzar", "polinización cruzada" o "fecundación cruzada" se refieren al proceso por el cual el polen de una flor en una planta se aplica (artificial o naturalmente) al óvulo (estigma) de una flor en otra



planta. El retrocruzamiento es un proceso en el cual un cultivador cruza repetidamente la progenie híbrida, por ejemplo, un híbrido de primera generación (F1), de nuevo con uno de los progenitores de la progenie híbrida. El retrocruzamiento se puede usar para introducir una o más conversiones de locus únicos de un fondo genético a otro.

5 La descripción proporciona plantas donantes y plantas receptoras. Tal y como se usa en la presente memoria, "plantas donantes" se refiere a los progenitores de una variedad que contiene el gen o rasgo de interés que se desea introducir en una segunda variedad (p. ej., "plantas receptoras").

10 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para obtener genotipos de plantas que comprenden genes recombinantes. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "genotipo" se refiere a la composición genética de una célula, cultivo celular, tejido, organismo (p. ej., una planta), o grupo de organismos individuales.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona homocigotos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "homocigoto" se refiere a una célula o planta individual que tiene los mismos alelos en uno o más loci.

15 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona plantas homocigotas. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "homocigoto" se refiere a la presencia de alelos idénticos en uno o más loci en segmentos cromosómicos homólogos.

20 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona hemocigotos. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "hemocigotos" o "hemocigótico" se refiere a una célula, tejido, organismo o planta en la que un gen está presente solo una vez en un genotipo, como un gen en una célula u organismo haploide, un gen ligado al sexo en el sexo heterogamético, o un gen en un segmento del cromosoma en una célula u organismo diploide donde se ha delecionado su segmento asociado.

25 En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona heterocigotos. Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "heterocigoto" y "heterocigótico" se refieren a una célula o planta individual diploide o poliploide que tiene diferentes alelos (formas de un gen dado) presentes en al menos un locus. En algunas realizaciones, la célula u organismo es heterocigoto para el gen de interés que está bajo el control del elemento regulador sintético.

30 La descripción proporciona métodos para obtener líneas de plantas que comprenden genes recombinantes. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "línea" se usa ampliamente para incluir, pero no se limita a, un grupo de plantas propagadas vegetativamente a partir de una sola planta parental, a través de técnicas de cultivo de tejidos o un grupo de plantas consanguíneas que son genéticamente muy similares debido a descender de un progenitor o progenitores comunes. Se dice que una planta "pertenece" a una línea particular si (a) es una planta transformante primaria (T0) regenerada a partir del material de esa línea; (b) tiene un pedigrí compuesto por una planta T0 de esa línea; o (c) es genéticamente muy similar debido a la ascendencia común (p. ej., a través de la consanguinidad o autofecundación). En este contexto, el término "pedigrí" denota el linaje de una planta, p. ej., en términos de los cruces sexuales afectados de tal manera que un gen o una combinación de genes, en condición heterocigótica (hemocigota) u homocigótica, imparte un rasgo deseado a la planta.

35 La descripción proporciona poblaciones de polinización abierta. Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "población de polinización abierta" o "variedad de polinización abierta" se refieren a plantas normalmente capaces de al menos cierta fertilización cruzada, seleccionada según un estándar, que puede mostrar variación pero que también tiene una o más características genotípicas o fenotípicas por las cuales la población o la variedad pueden diferenciarse de otras. Un híbrido, que no tiene barreras para la polinización cruzada, es una población de polinización abierta o una variedad de polinización abierta.

La descripción proporciona poblaciones de autopolinización. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "autocruce", "autopolinizado" o "autopolinización" significa que el polen de una flor en una planta se aplica (artificial o naturalmente) al óvulo (estigma) de la misma flor o una flor diferente en la misma planta.

45 La descripción proporciona óvulos y pólenes de plantas. Tal y como se usa en la presente memoria cuando se habla de plantas, el término "óvulo" se refiere al gametofito femenino, mientras que el término "polen" significa el gametofito masculino.

50 La descripción proporciona tejido de plantas. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "tejido de plantas" se refiere a cualquier parte de una planta. Los ejemplos de órganos de plantas incluyen, pero no están limitados a, la hoja, tallo, raíz, tubérculo, semilla, rama, pubescencia, nódulo, axila de la hoja, flor, polen, estambre, pistilo, pétalo, pedúnculo, tallo, estigma, estilo, bráctea, fruto, tronco, carpo, sépalo, antera, óvulo, pedicelo, aguja, cono, rizoma, estolón, brote, pericarpio, endospermo, placenta, baya, estambre y vaina de la hoja.

55 La descripción proporciona métodos para obtener plantas que comprenden genes recombinantes mediante transformación. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "transformación" se refiere a la transferencia de ácido nucleico (es decir, un polímero de nucleótidos) a una célula. Tal y como se usa en la presente memoria, el

término "transformación genética" se refiere a la transferencia e incorporación de ADN, especialmente ADN recombinante, en una célula.

La descripción proporciona transformantes que comprenden genes recombinantes. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "transformante" se refiere a una célula, tejido u organismo que ha experimentado una transformación. El transformante original se designa como "T0" o "To". La autofecundación de T0 produce una primera generación transformada designada como "T1" o "T<sub>1</sub>".

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona variedades de plantas que comprenden los genes recombinantes. Tal y como se usa en la presente memoria, el término "variedad" se refiere a una subdivisión de una especie, que consiste en un grupo de individuos dentro de la especie que son distintos en forma o función de otras matrices similares de individuos.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona organismos con genes recombinantes. Tal y como se usa en la presente memoria, un "organismo" se refiere a cualquier forma de vida que tiene material genético que comprende ácidos nucleicos, incluidos, pero no limitados a, procariontes, eucariontes y virus. Los organismos de la presente descripción incluyen, por ejemplo, plantas, animales, hongos, bacterias y virus, y células y partes de los mismos.

En algunas realizaciones, las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción reducen los efectos de "apalancamiento" del mircenol. Tal y como se usa en la presente memoria, el término apalancamiento se define como un efecto corporal pesado que reduce la capacidad de los usuarios para funcionar, y se asocia con letargo y falta de motivación.

En algunas realizaciones, la presente descripción enseña el uso de lodos de cannabis. Tal como se usa en el presente documento, las suspensiones de sólidos de cannabis son extractos de cannabis libres de disolventes preparados mediante extracción multigtas que incluyen el refrigerante 134A, butano, iso-butano y propano en una proporción que brinda una extracción muy completa y equilibrada de cannabinoides y aceites esenciales.

#### *Cannabis*

El *Cannabis* se ha usado durante mucho tiempo con fines farmacológicos e industriales, incluyendo para fibra (cáñamo), para semillas y aceites de semillas, con fines medicinales y como droga recreativa. Los productos industriales de cáñamo están hechos de plantas de *Cannabis* seleccionadas para producir una gran cantidad de fibra. Algunas variedades de *Cannabis* se han mejorado para producir niveles mínimos de THC, el principal constituyente psicoactivo responsable de la psicoactividad asociada con la marihuana. La marihuana ha consistido históricamente en las flores secas de las plantas de *Cannabis* mejoradas selectivamente para producir altos niveles de THC y otros cannabinoides psicoactivos. De la planta también se producen varios extractos que incluyen hachís y aceite de hachís.

El cannabis es diploide, tiene un complemento cromosómico de  $2n = 20$ , aunque se han producido artificialmente individuos poliploides. La primera secuencia genómica de *Cannabis*, que se estima que tiene un tamaño de 820 Mb, fue publicada en 2011 por un equipo de científicos canadienses (Bakel et al., "The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*" *Genome Biology* 12:R102).

Todas las cepas conocidas de *Cannabis* son polinizadas por el viento y el fruto es un aquenio. La mayoría de las cepas de *Cannabis* son plantas de día corto, con la posible excepción de *C. sativa* subesp. *sativa* var. *spontanea* (= *C. ruderalis*), que comúnmente se describe como "autofloración" y puede ser de día neutral.

El género *Cannabis* se colocó anteriormente en la familia de la ortiga (*Urticaceae*) o del moral (*Moraceae*), y luego, junto con el género *Humulus* (lúpulo), en una familia separada, la familia de la marihuana (*Cannabaceae* sensu stricto). Estudios filogenéticos recientes basados en el análisis del sitio de restricción de ADNcp y la secuenciación génica sugieren que *Cannabaceae* sensu stricto surgió dentro de la antigua familia de *Celtidaceae*, y que las dos familias deberían unirse para formar una sola familia monofilética, la *Cannabaceae* sensu lato.

Las plantas de cannabis producen una familia única de compuestos terpeno-fenólicos llamados cannabinoides. Los cannabinoides, terpenoides y otros compuestos son secretados por tricomas glandulares que se encuentran con mayor abundancia en los cálices florales y brácteas de las plantas femeninas. Como droga, generalmente se presenta en forma de capullos de flores secas (marihuana), resina (hachís) o varios extractos colectivamente conocidos como aceite de hachís. Se sabe que hay al menos 483 constituyentes químicos identificables que existen en la planta de cannabis (Rudolf Brenneisen, 2007, *Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids (cannabinoids produced by cannabis) and other Cannabis Constituents*, En *Marijuana and the Cannabinoids*, ElSohly, ed) y se han aislado al menos 85 cannabinoides diferentes de la planta (El-Alfy, Abir T, et al., 2010, "Antidepressant-like effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L", *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 95 (4): 434-42). Los dos cannabinoides generalmente producidos en mayor abundancia son cannabidiol (CBD) y/o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). El THC es psicoactivo mientras que el CBD no lo es. Véase, ElSohly, ed. (*Marijuana and the Cannabinoids*, Humana Press Inc., 321 documentos, 2007) para una descripción detallada y revisión de la bibliografía sobre los cannabinoides que se encuentran en la marihuana.

Los cannabinoides son el grupo más estudiado de metabolitos secundarios en el cannabis. La mayoría existe en dos formas, como ácidos y en formas neutras (descarboxiladas). La forma ácida se designa con una "A" al final de su acrónimo (es decir, THCA). Los fitocannabinoides se sintetizan en la planta como formas ácidas, y si bien se produce cierta descarboxilación en la planta, aumenta significativamente después de la cosecha y la cinética aumenta a altas temperaturas. (Sánchez y Verpoorte 2008). Las formas biológicamente activas para el consumo humano son las formas neutras. La descarboxilación se logra generalmente mediante el secado completo del material de la planta seguido del calentamiento, a menudo por combustión, vaporización o calentamiento o cocción en un horno. A menos que se indique otra cosa, las referencias a los cannabinoides en una planta incluyen tanto la versión ácida como la descarboxilada (p. ej., CBD y CBDA).

Los cannabinoides en plantas de cannabis incluyen, pero no se limitan a,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC),  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), cannabícromeno (CBC), cannabíciclol (CBL), cannabidiol (CBD), cannabielsoína (CBE), cannabigerol (CBG), cannabindiol (CBND), cannabinol (CBN), cannabitriol (CBT) y sus homólogos de propilo, incluyendo, pero no limitado a, cannabidivarina (CBDV),  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabícromevarina (CBCV) y cannabigerovarina (CBGV). Véase Holley et al. (Constituents of Cannabis sativa L. XI Cannabidiol and cannabichromene in samples of known geographical origin, J. Pharm. Sci. 64: 892-894, 1975) y De Zeeuw et al. (Cannabinoids with a propyl side chain in Cannabis, Occurrence and chromatographic behavior, Science 175:778-779). Los cannabinoides distintos de THC pueden denominarse colectivamente "CB", en donde los CB pueden ser uno de los cannabinoides THCV, CBDV, CBGV, CBCV, CBD, CBC, CBE, CBG, CBN, CBND, y CBT.

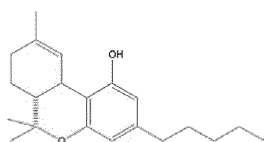
En una realización, la presente descripción proporciona plantas de cannabis de especialidad, que son distintas de las plantas de marihuana recreativas tradicionales.

Tal y como se usa en la presente memoria, "cannabis de especialidad" se refiere a plantas, líneas, variedades y variedades cultivadas de cannabis que tienen un contenido de THC sobre la base del peso seco de las inflorescencias de las plantas menor de o igual al 90% (es decir,  $\text{THC} \leq 90\%$ ) y que tienen un contenido de CB sobre la base del peso seco de las inflorescencias de las plantas igual a o mayor del 1,0% (p. ej., CBD, CBDV, THCV o CBG de  $\geq 1,0\%$ ); o, alternativamente, que tienen una relación de THC:CB de 1:20 o mayor y cercana a 1:1 o mayor sobre la base del peso seco de las inflorescencias de las plantas.

Como resultado de la presente descripción, se pueden usar variedades selectas de cannabis como una forma de medicina o terapia a base de hierbas recomendada por el médico sin causar efectos secundarios, o con efectos secundarios generales o específicos reducidos en comparación con las plantas de marihuana recreativas tradicionales. Los métodos para la administración de cannabis médico incluyen, pero no están limitados a, inhalación de vapor, fumar (p. ej., brotes secos), beber, comer extractos o productos alimenticios infundidos con extractos y tomar cápsulas.

#### Química del cannabis

Los cannabinoides son una clase de compuestos químicos diversos que activan los receptores de cannabinoides. Los cannabinoides producidos por las plantas se llaman fitocannabinoides, también conocidos como cannabinoides naturales, cannabinoides herbales y cannabinoides clásicos. Se han aislado al menos 85 cannabinoides diferentes de las plantas de cannabis (El-Alfy et al., 2010, "Antide-pressant-like effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L", Pharma-cology Biochemistry and Behavior 95 (4): 434-42; Brenneisen, supra). Los cannabinoides típicos aislados de las plantas de cannabis incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), CBG (cannabigerol), CBC (cannabícromeno), CBL (cannabíciclol), CBV (cannabivarina), THCV (tetrahidrocannabivarina), CBDV (cannabidivarina), CBCV (cannabícromevarina), CBGV (cannabigerovarina) y CBGM (cannabigerol monometil éter). En la planta de Cannabis, los cannabinoides se sintetizan y acumulan como ácidos cannabinoides (p. ej., ácido cannabidiólico (CBDA)). Cuando el producto herbal se seca, se almacena o se calienta, los ácidos se descarboxilan gradual o completamente en formas neutras (p. ej.,  $\text{CBDA} \rightarrow \text{CBD}$ ).



45 *Tetrahydrocannabinol (THC)*

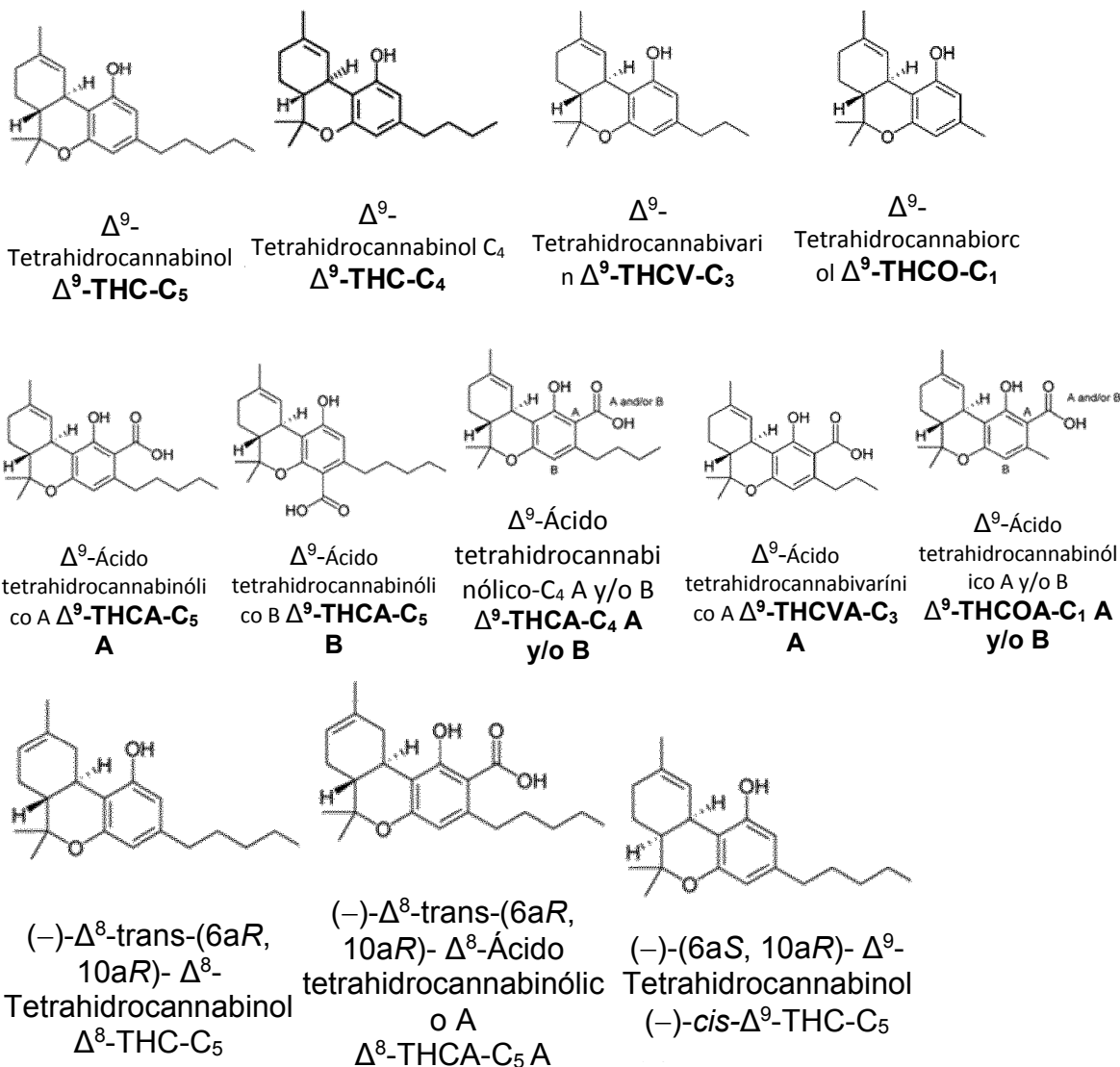
Conocido como delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el THC es el principal constituyente (o cannabinoide) psicoactivo de la planta de cannabis. La forma inicialmente sintetizada y acumulada en la planta es el ácido THC (THCA).

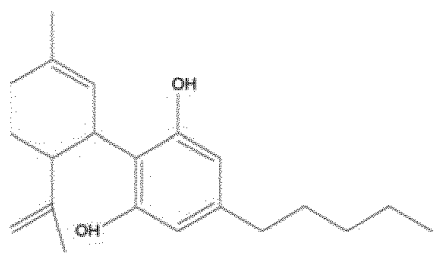
El THC tiene efectos analgésicos de leves a moderados, y el cannabis se puede usar para tratar el dolor al alterar la liberación del transmisor en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal y en la sustancia gris periacueductal. Otros efectos incluyen la relajación, la alteración de los sentidos visuales, auditivos y olfativos, la fatiga y la estimulación del apetito. El THC tiene marcadas propiedades antieméticas y también puede reducir la agresión en ciertos sujetos (Hoaken (2003). "Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior". Addictive Behaviors 28: 1533-1554).

Las acciones farmacológicas del THC son una consecuencia de su actividad agonista parcial en el receptor de cannabinoides CB<sub>1</sub>, localizado principalmente en el sistema nervioso central, y en el receptor CB<sub>2</sub>, expresado principalmente en las células del sistema inmunitario (Pertwee, 2006, "The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview." *International Journal of Obesity* 30: S13-S18). Los efectos psicoactivos del THC están mediados principalmente por su activación de los receptores acoplados a la proteína CB1G, que producen una disminución en la concentración de la molécula que actúa como segundo mensajero AMPc a través de la inhibición de la adenilato ciclasa (Elphick et al., 2001, "The neurobiology and evolution of cannabinoid signaling." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356 (1407): 381-408). También se sugiere que el THC tiene una acción anticolinesterasa que puede implicarlo como un tratamiento potencial para el Alzheimer y la miastenia (Eubanks et al., 2006, "A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology." *Molecular Pharmaceutics* 3 (6): 773-7).

En la planta de cannabis, el THC se presenta principalmente como ácido tetrahidrocannabinólico (THCA, 2-COOH-THC). El pirofosfato de geranilo y el ácido olivetólico reaccionan, catalizados por una enzima para producir ácido cannabigerólico, que se cicla mediante la enzima THC ácido sintasa para dar THCA. Con el tiempo, o cuando se calienta, el THCA se descarboxila produciendo THC. La vía para la biosíntesis de THCA es similar a la que produce la humulona ácida amarga en el lúpulo. Véase Fellermeier et al., (1998, "Prenylation of olivetolate by a hemp transferase yields cannabigerolic acid, the precursor of tetrahydro-cannabinol". *FEBS Letters* 427 (2): 283-5); de Meijer et al. I, II, III, y IV (I: 2003, *Genetics*, 163:335-346; II: 2005, *Euphytica*, 145:189-198; III: 2009, *Euphytica*, 165:293-311; y IV: 2009, *Euphytica*, 168:95-112.)

Los ejemplos no limitativos de variantes de THC incluyen:





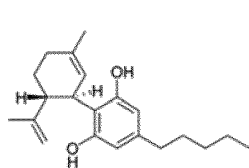
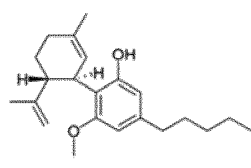
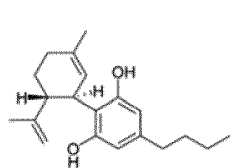
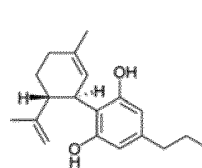
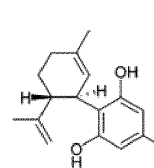
Cannabidiol (CBD)

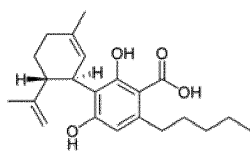
El CBD es un cannabinoide que se encuentra en el cannabis. El cannabidiol ha mostrado efectos sedantes en ensayos en animales (Pickens, 1981, "Sedative activity of cannabis in relation to its delta'-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol content". Br. J. Pharmacol. 72 (4): 649-56). Sin embargo, algunas investigaciones indican que el CBD puede aumentar el estado de alerta y atenuar el efecto de THC que perjudica la memoria. (Nicholson et al., junio de 2004, "Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults" J Clin Psychopharmacol 24 (3): 305-13; Morgan et al., 2010, "Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study, The British Journal of Psychiatry, 197:258-290). Puede disminuir la tasa de aclaramiento del THC del cuerpo, tal vez al interferir con el metabolismo del THC en el hígado. Médicamente, se ha mostrado que alivia las convulsiones, la inflamación, la ansiedad y las náuseas, además de inhibir el crecimiento de las células cancerosas (Mechoulam, et al., 2007, "Cannabidiol - recent advances". Chemistry & Biodiversity 4 (8): 1678-1692.). Estudios recientes han mostrado que el cannabidiol es tan efectivo como los antipsicóticos atípicos para tratar la esquizofrenia (Zuardi et al., 2006, "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug" Braz. J. Med. Biol. Res. 39 (4): 421-429.). Los estudios también han mostrado que puede aliviar los síntomas de la distonía (Consroe, 1986, "Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders". The International journal of neuroscience 30 (4): 277-282). El CBD reduce el crecimiento de células de cáncer de mama humano agresivas in vitro y reduce su invasividad (McAllister et al., 2007, "Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells". Mol. Cancer Ther. 6 (11): 2921-7.)

Se ha mostrado que el cannabidiol disminuye la actividad del sistema límbico (de Souza Crippa et al., "Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow". Neuropsychopharmacology 29 (2): 417-426.) y disminuye el aislamiento social inducido por el THC (Malon et al., "Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Δ9-tetrahydrocannabinol in rats". Pharmacology Biochemistry and Behavior 93 (2): 91-96). También se muestra que el cannabidiol reduce la ansiedad en el trastorno de ansiedad social (Bergamaschi et al., 2003, "Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naive Social Phobia Patients". Neuropsychopharmacology 36 (6): 1219-1226). También se ha mostrado que el cannabidiol es efectivo en el tratamiento de un conjunto de trastornos neurológicos del movimiento a menudo inducidos por fármacos conocidos como distonía (Snider et al., 1985, "Beneficial and Adverse Effects of Cannabidiol in a Parkinson Patient with Sinemet-Induced Dystonic Dyskinesia". Neurology, (Supl 1): 201). Morgan et al. informaron que las cepas de cannabis que contenían concentraciones más altas de cannabidiol no produjeron deterioro de la memoria a corto plazo en comparación con las cepas que contenían concentraciones similares de THC (2010, "Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected.]. British Journal of Psychiatry 197 (4):285-90.)

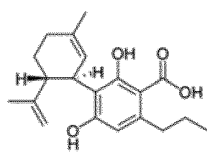
El cannabidiol actúa como un antagonista indirecto de los agonistas cannabinoideos. El CBD es un antagonista del supuesto receptor de cannabinoideos nuevo, GPR55. También se ha mostrado que el cannabidiol actúa como un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, una acción que está implicada en sus efectos antidepresivos, ansiolíticos y neuroprotectores. El cannabidiol también es un modulador alostérico en los sitios de receptores de opioides Mu y Delta.

El cannabis produce CBD-ácido carboxílico a través de la misma vía metabólica que el THC, hasta la última etapa, donde la CBDA sintasa realiza la catálisis en lugar de la THCA sintasa. Véase Marks et al. (2009, "Identification of candidate genes affecting Δ9-tetrahydrocannabinol biosynthesis in Cannabis sativa". Journal of Experimental Botany 60 (13): 3715-3726.) y Meijer et al. I, II, III, y IV. Los ejemplos no limitativos de variantes de CBD incluyen:

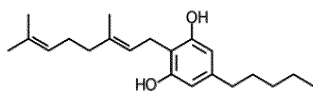
(-)-Cannabidiol  
CBD-C<sub>5</sub>Cannabidiol  
momometil éter  
CBDM-C<sub>5</sub>Cannabidiol-C<sub>4</sub>  
CBD-C<sub>4</sub>(-)-Cannabidivarina  
CBDV-C<sub>3</sub>Cannabidiolcol  
CBD-C<sub>1</sub>



Ácido cannabidiólico  
**CBDA-C<sub>5</sub>**

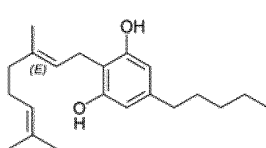


Ácido cannabidivarínico  
**CBDVA-C<sub>3</sub>**

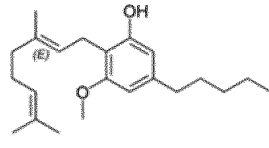


*Canniabigerol (CBG)*

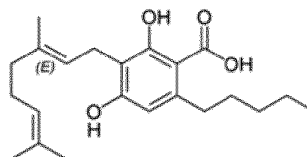
5 El CBG es un cannabinoide no psicoactivo que se encuentra en el género de plantas Cannabis. El cannabigerol se encuentra en concentraciones más altas en el cáñamo que en las variedades de Cannabis cultivadas por su alto contenido de THC y sus propiedades psicoactivas correspondientes. Se ha encontrado que el cannabigerol actúa como un agonista del receptor  $\alpha$ 2-adrenérgico de alta afinidad, un antagonista del receptor 5-HT1A de afinidad moderada y un antagonista del receptor CB1 de baja afinidad. También se une al CB2. Se ha mostrado que el cannabigerol alivia la presión intraocular, lo que puede ser beneficioso en el tratamiento del glaucoma (Craig et al. 1984, "Intraocular pressure, ocular toxicity and neurotoxicity after administration of cannabinol or cannabigerol" Experimental eye research 39 (3):251-259). También se ha mostrado que el cannabigerol reduce la depresión en modelos animales (Solicitud de Patente de EE. UU. 11/760.364). Los ejemplos no limitativos de variantes de CBG incluyen:



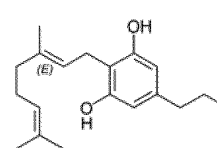
Cannabigerol  
**(E)-CBG-C<sub>5</sub>**



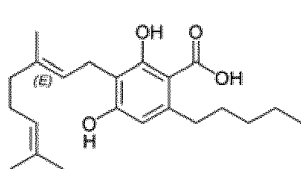
Cannabigerol monometil éter (E) -  
**CBGM-C<sub>5</sub> A**



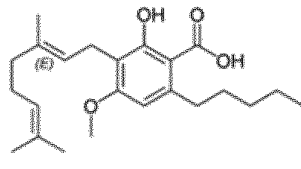
Ácido cannabinerólico A  
**(Z)-CBGA-C<sub>5</sub> A**



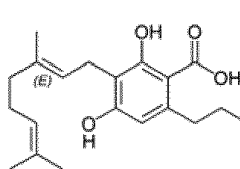
Cannabigerovarina  
**(E)-CBGV-C<sub>3</sub>**



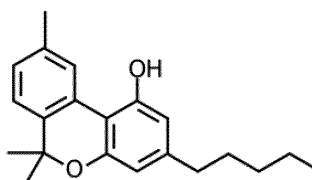
Ácido cannabigerólico A  
**(E)-CBGA-C<sub>5</sub> A**



Ácido cannabigerólico A monometil éter  
**(E)-CBGAM-C<sub>5</sub> A**

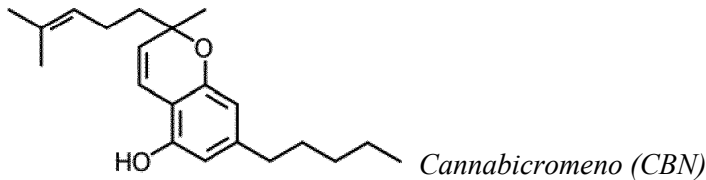
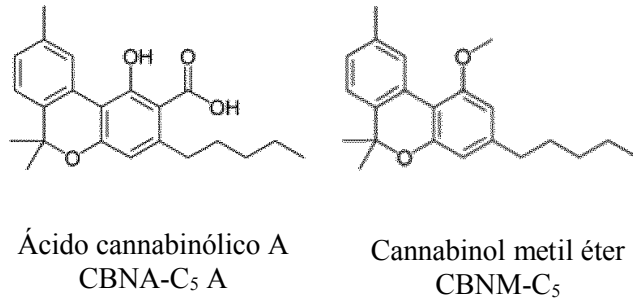
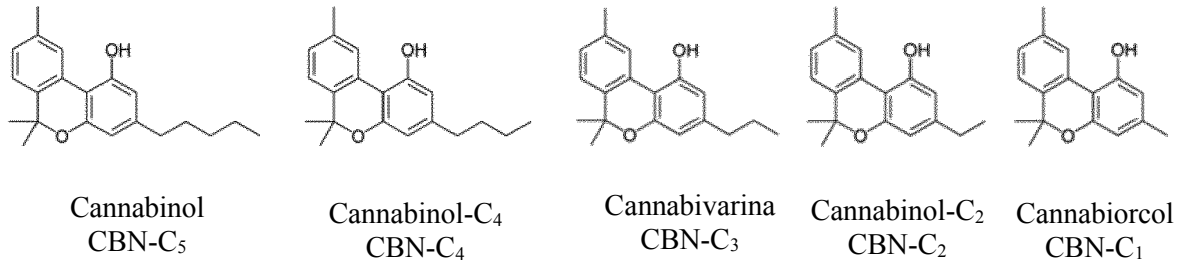


Ácido cannabigerovarínico A  
**(E)-CBGVA-C<sub>3</sub> A**

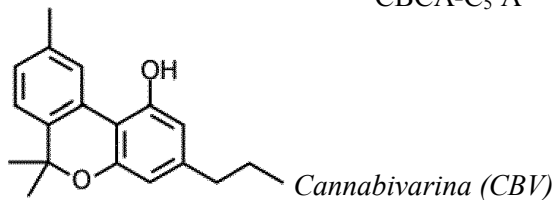
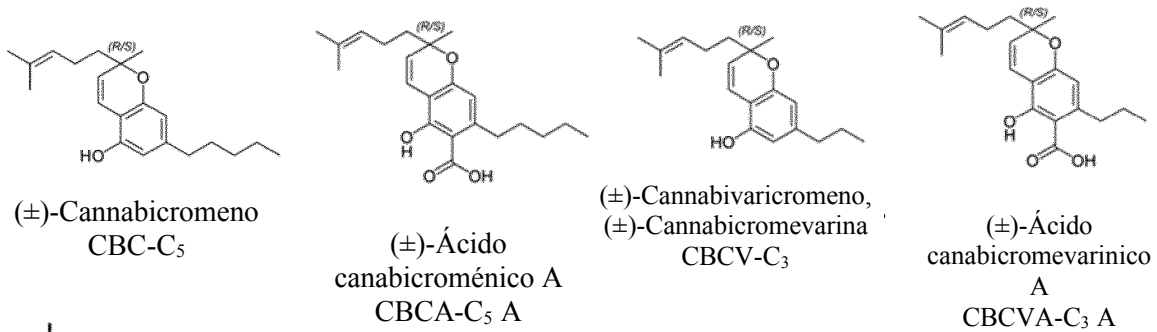


*Cannabinol (CBN)*

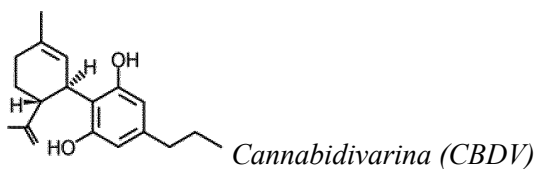
15 El CBN es una sustancia cannabinoide psicoactiva que se encuentra en Cannabis sativa y Cannabis indica/afghanica. También es un metabolito del tetrahidrocannabinol (THC). El CBN actúa como un agonista débil de los receptores CB1 y CB2, con una afinidad más baja en comparación con el THC. Los ejemplos de variantes de CBN no limitantes incluyen:



- 5 El CBC tiene una similitud estructural con los otros cannabinoides naturales, incluidos el tetrahidrocannabinol, la tetrahidrocannabivarina, el cannabidiol y el cannabinoil, entre otros. La evidencia ha sugerido que puede desempeñar un papel en los efectos antiinflamatorios y antivirales del cannabis, y que puede contribuir a los efectos analgésicos globales del cannabis. Los ejemplos no limitativos de variantes de CBC incluyen:

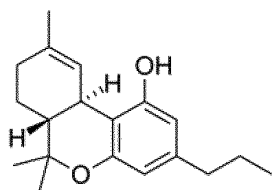


- 10 La cannabivarina, también conocida como cannabivarol o CBV, es un cannabinoide no psicoactivo que se encuentra en pequeñas cantidades en la planta de cáñamo *Cannabis sativa*. Es un análogo del cannabinoil (CBN) con la cadena lateral acortada por dos puentes de metileno (-CH<sub>2</sub>-). La CBV es un producto de oxidación de la tetrahidrocannabivarina (THCV, THV).



La CBDV es un cannabinoide no psicoactivo que se encuentra en el Cannabis. Es un homólogo del cannabidiol (CBD), con la cadena lateral acortada por dos puentes de metileno (unidades CH<sub>2</sub>). Se ha encontrado que la cannabidivarina reduce el número y la gravedad de las convulsiones en modelos animales (Solicitud de Pat. de EE. UU. 13/075.873). Se han reportado plantas con niveles relativamente altos de CBDV en poblaciones silvestres de *C. indica* (= *C. sativa* ssp. *indica* var. *Kafiristanica*) del noroeste de la India y en hachís de Nepal.

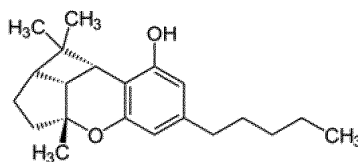
5



*Tetrahydrocannabivarina (THCV, THV)*

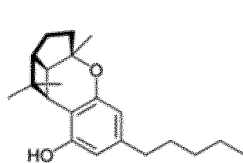
La THCV o THV es un homólogo del tetrahydrocannabinol (THC) que tiene una cadena lateral de propilo (3 carbonos). Este compuesto terpeno-fenólico se encuentra naturalmente en el Cannabis, a veces en cantidades significativas. Se han encontrado plantas con niveles elevados de propil cannabinoide (incluido el THCV) en poblaciones de Cannabis sativa L. ssp. *indica* (= Cannabis indica Lam.) de China, India, Nepal, Tailandia, Afganistán y Pakistán, así como del sur y oeste de África. Se ha demostrado que la THCV es un antagonista del receptor CB<sub>1</sub>, es decir, bloquea los efectos del THC. Se ha mostrado que el tetrahydrocannabinol aumenta el metabolismo, ayuda a perder peso y reduce el colesterol en modelos animales (Solicitud de Pat. de EE. UU. 11/667.860)

10

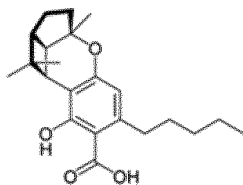


*Cannabicyclol (CBL)*

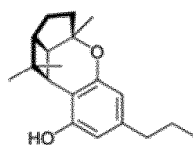
15 El cannabicyclol (CBL) es un cannabinoide no psicotomimético que se encuentra en la especie Cannabis. El CBL es un producto degradativo como el cannabinol. La luz convierte el cannabicromeno en CBL. Los ejemplos no limitativos de variantes de CBL incluyen:



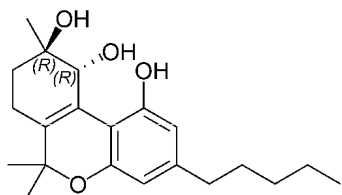
(±)-(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-  
Cannabicyclol  
CBL-C<sub>5</sub>



(±)-(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-  
Ácido cannabicyclólico  
A CBLA-C<sub>5</sub> A



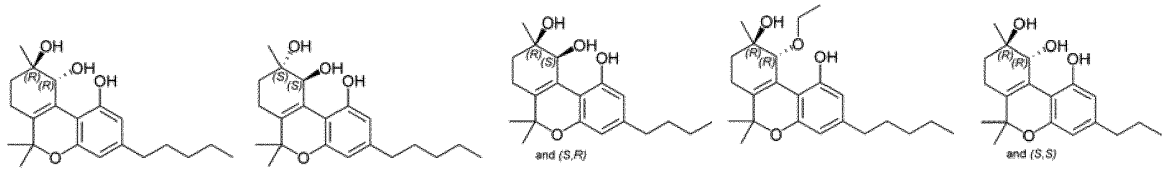
(±)-(1a*S*,3a*R*,8b*R*,8c*R*)-  
Cannabicyclovarina  
CBLV-C<sub>5</sub>



*Cannabitrinol (TCC)*

20 Los ejemplos no limitativos de variantes de CBT incluyen:





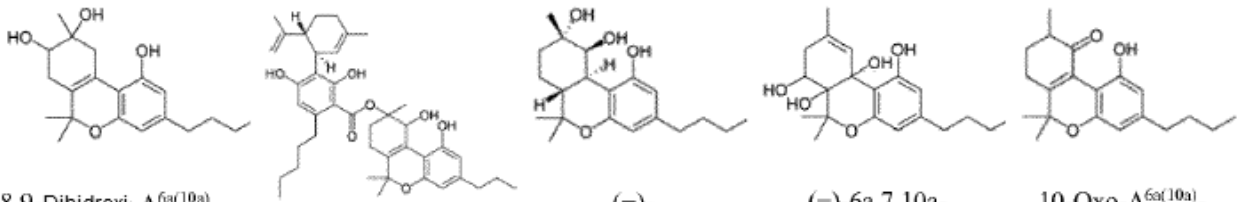
(-)-(9*R*, 10*R*)-*trans*-  
Cannabitrinol  
(-)-*trans*-CBT-C<sub>5</sub>

(+)-(9*S*,10*S*)-  
Cannabitrinol  
(+)-*trans*-CBT-C<sub>5</sub>

(±)-  
(9*R*, 10*S*/9*S*,10*R*)-  
Cannabitrinol  
(±)-*cis*-CBT-C<sub>5</sub>

(-)-(9*R*,10*R*)-*trans*-  
10-O-Etil-  
cannabitrinol  
(-)-*trans*-CBT-OEt-  
C<sub>5</sub>

(±)-  
(9*R*,10*R*/9*S*,10*S*)-  
Cannabitrinol-C<sub>3</sub>  
(±)-*trans*-CBT-C<sub>3</sub>



8,9-Dihidroxi-Δ<sup>6a(10a)</sup>-  
tetrahydrocannabinol  
**8,9-Di-OH-CBT-C<sub>5</sub>**

Ácido cannabidiólico A

(-)-  
(6*aR*,9*S*,10*S*,10*aR*)-  
9,10-Dihidroxi-

(-)-6*a*,7,10*a*-  
Trihidroxi -  
Δ<sup>9</sup>-

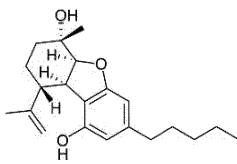
10-Oxo-Δ<sup>6a(10a)</sup>-  
tetrahydrocannabinol

cannabitrinol éster  
**CBDA-C<sub>5</sub> 9-OH-CBT-  
éster C<sub>5</sub>**

hexahidrocannabinol,  
Cannabiripsol,  
**Cannabiripsol-C<sub>5</sub>**

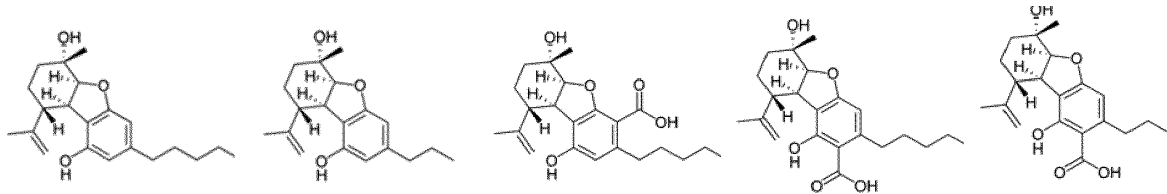
tetrahydrocannabinol  
**(-)-Cannabitetrol**

**OTHC**



*Tipo Cannabielsoína (CBE)*

Los ejemplos no limitativos de variantes de CBE incluyen:



(5*aS*,6*S*,9*R*,9*aR*)-  
Cannabielsoína  
**CBE-C<sub>5</sub>**

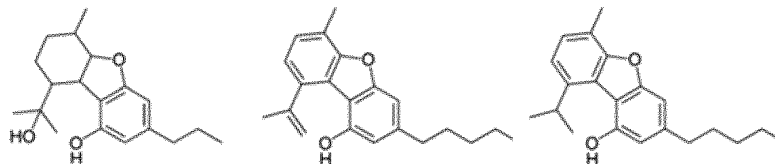
(5*aS*,6*S*,9*R*,9*aR*)-  
C<sub>3</sub>-Cannabielsoína  
**CBE-C<sub>3</sub>**

(5*aS*,6*S*,9*R*,9*aR*)-  
Ácido Cannabielsoico A  
**CBEA-C<sub>5</sub> A**

(5*aS*,6*S*,9*R*,9*aR*)-  
Ácido  
Cannabielsoico B  
**CBEA-C<sub>5</sub> B**

(5*aS*,6*S*,9*R*,9*aR*)-  
Ácido C<sub>3</sub>-  
Cannabielsoico B  
**CBEA-C<sub>3</sub> B**

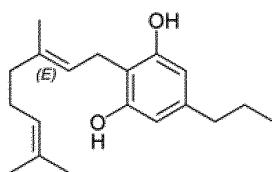
5



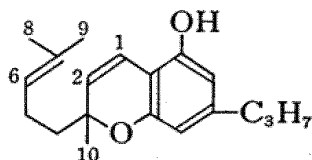
Cannabiglendol-C<sub>3</sub>  
**OH-iso-HHCV-C<sub>3</sub>**

Deshidrocannabifurano  
**DCBF-C<sub>5</sub>**

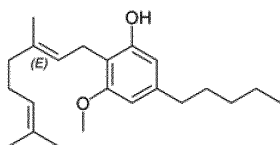
Cannabifurano  
**CBF-C<sub>5</sub>**



*Cannabigerovarina (CBGV)*



*CBCV (Cannabicromevarina)*



*CBGM (Cannabigerol monometil éter)*

5 Se ha estudiado la vía biosintética de los cannabinoides. Véase Meijer et al. Meijer et al. I, II, III, y IV (I: 2003, Genetics, 163:335-346; II: 2005, Euphytica, 145:189-198; III: 2009, Euphytica, 165:293-311; y IV: 2009, Euphytica, 168:95-112). De acuerdo con el modelo actual, los precursores fenólicos como el geranil pirofosfato (GPP) y el policétido, el ácido olivetólico (OA) se condensan mediante la geranil pirofosfato olivetolato geraniltransferasa (GOT) para formar ácido cannabigerol (CBGA). Alternativamente, el GPP y el ácido divarino se condensan mediante la GOT para formar ácido cannabigerovarínico (CBGVA). El CBGA o CBGAV se transforma en (1) CBC por la CBC sintasa o CBCV por la CBC sintasa; (2) THC por la THC sintasa o THCV por la THC sintasa; o (3) CBD por la CBD sintasa o CBDV por la CBD sintasa. Los genes que codifican la THC sintasa y la CBD sintasa se encuentran en el mismo locus B. Por lo tanto, las plantas de cannabis pueden clasificarse en quimiotipos de THC-CBD según el estado del locus B BT/BT (productor de THC, quimiotipo I), BD/BD (productor de CBD, quimiotipo III) y BT/BD (productor tanto THC como de CBD, quimiotipo II). Se puede encontrar información adicional sobre la regulación genética de los cannabinoides en Meijer et al. I, II, III, y IV (I: 2003, Genetics, 163:335-346; II: 2005, Euphytica, 145:189-198; III: 2009, Euphytica, 165:293-311; y IV: 2009, Euphytica, 168:95-112).

Más detalles de la síntesis de los cannabinoides y las propiedades y usos de estos cannabinoides se describen en Russo (2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364), Russo et al. (2006, A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol, Medical Hypothesis, 2006, 66:234-246), Celia et al. (Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study, The British Journal of Psychiatry, 201, 197:285-290), de Mello Schier et al., (Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug, Rev. Bras. Psiquiatr, 2012, 34(S1):5104-5117), y Zhornitsky et al. (Cannabidiol in Humans - the Quest for Therapeutic Targets, Pharmaceuticals, 2012, 5:529-552). Por favor, véase la Tabla 1 para obtener una lista no limitativa de los usos médicos para los cannabinoides.

**Tabla 1**-Lista no limitativa de los usos médicos para los cannabinoides.

USOS MÉDICOS	CANNABINOIDE	REFERENCIAS
1 Disonía, Acatísia (Anticonvulsivo)	CBD	(a) Consroe, 1986, The International journal of neuroscience 30 (4): 277-282
		(b) Snider et al., 1985, Neurology, (Suppl 1): 201.
		(a) Colasanti et al, Exp. Eye Res. 30:251-259, 1984
2 Glaucoma (baja la presión intraocular)	CBD	(b) Gen. Pharmac. 15:479-484,1984
	CBG	(c) Craig et al. 1984, Experimental eye research 39 (3): 251-259
3 Enfermedad isquémica (Alzheimer, Parkinson, síndrome de Down, VIH, demencia)	CBD	(a) PAT. de EE.UU. 6.630.507
		(b) Snider et al., 1985, "Beneficial and Adverse Effects of Cannabidiol in a Parkinson Patient with Sinemet-Induced Dystonic Dyskinesia". Neurology, (Supl 1): 201.

ES 2 739 292 T3

4	Bueno para pacientes tratados con agentes inductores de oxidantes para quimioterapia, radiación.	CBD	(a)	PAT de EE.UU. 6.630.507
5	Cinetosis (Antiemético)	CBD	(a)	PAT de los EE.UU. 8.034.843 GW Pharma experimentos en musarañas
			(b)	Mechoulam, et al., 2007, Chemistry & Biodiversity 4 (8): 1678-1692.
6	Dolor por avulsión del plexo braquial	THC THC:CBD	(a)	US 20060135599 GW Pharma
7	Dolor e inflamación-Artritis	CBD: THC	(a)	US20080139667
			(b)	Mechoulam, et al., 2007, Chemistry & Biodiversity 4 (8): 1678-1692.
			(a)	US20080262099
8	Anti movimiento de las células cancerosas	CBD: THC CBD	(b)	Mechoulam, et al., 2007, Chemistry & Biodiversity 4 (8): 1678-1692.
			(c)	McAllister et al., 2007, Mol. Cancer Ther. 6 (11): 2921-7.
			(a)	US20120004251
			(b)	US20120165402
		CBDV	(d)	Mechoulam, et al., 2007, Chemistry & Biodiversity 4 (8): 1678-1692.
9	Anticonvulsivo (contra las convulsiones)	CBD	(a)	Carlini et al., J. Clin. Pharmacol. 21:417S-427S, 1981
			(b)	Karler et al., J. Clin.Pharmacol. 21: 437S-448S, 1981
			(c)	Consroe et al., J. Clin. Pharmacol. 21:428S-436S, 1981
10	Dolor neurológico (relacionado con MS)	THC: CBD	(a)	US20100035978
11	Pérdida de peso	THCV	(b)	US20090306221
			(c)	US20080119544
12	Antidepresivo	CBG	(a)	US20080031977
			(b)	US 60/813.814
			(c)	EP 1361864
13	Síndrome del intestino irritable (Crohn)	THC: CBD	(d)	EP 1542657
			(e)	US20100286098
	Diabetes tipo II		(a)	US20110082195
14	Antipsicótico	THCV-CBD	(b)	
			(c)	US20110038958
15		THCV: CBD	(d)	Zuardi et al., 2006 421-429. Braz.J. Med. Biol. Res. 39 (4):
16	Dolor de cáncer	THC: CBD	(e)	US20110230549
	Reducción de la ansiedad		(a)	Mechoulam, et al., 2007, Chemistry & Biodiversity 4

17

(8): 1678-1692. Bergamaschi et al. , 2003,

CBD

(b) Neuropsychopharmacology 36 (6): 1219-1226

## Terpenos y terpenoides en plantas de cannabis

Los terpenos son una clase grande y diversa de compuestos orgánicos, producidos por una variedad de plantas. A menudo tienen un fuerte olor y por lo tanto pueden tener una función protectora. Los terpenos se derivan biosintéticamente de unidades de isopreno, que tiene la fórmula molecular  $C_5H_8$ . Las fórmulas moleculares básicas de los terpenos son múltiplos de eso,  $(C_5H_8)_n$  donde n es el número de unidades de isopreno unidas. Las unidades de isopreno pueden estar unidas entre sí de "cabeza a cola" para formar cadenas lineales o pueden estar dispuestas para formar anillos. Los ejemplos no limitantes de terpenos incluyen hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterpenos, triterpenos, sescuarterpenos, tetraterpenos, politerpenos y norisoprenoides.

Los terpenoides, también conocidos como isoprenoides, son una clase grande y diversa de químicos orgánicos naturales similares a los terpenos, derivados de unidades de isopreno de cinco carbonos ensambladas y modificadas de miles de formas. La mayoría son estructuras multicíclicas que difieren entre sí no solo en grupos funcionales sino también en sus esqueletos de carbono básicos. Los terpenoides de plantas se usan ampliamente por sus cualidades aromáticas. Desempeñan un papel en los remedios herbales tradicionales y están bajo investigación por sus funciones antibacterianas, antineoplásicas y otras funciones farmacéuticas. Se ha encontrado que el terpeno linalool, por ejemplo, tiene propiedades anticonvulsivas (Elisabetsky et al., *Phytomedicine*, mayo 6(2): 107-13 1999). Los terpenoides muy conocidos incluyen citral, mentol, alcanfor, salvinatorina A en la planta *Salvia divinorum* y los cannabinoides que se encuentran en el Cannabis. Los ejemplos no limitantes de terpenoides incluyen: hemiterpenoides, 1 unidad de isopreno (5 carbonos); monoterpenoides, 2 unidades de isopreno (10C); sesquiterpenoides, 3 unidades de isopreno (15C); diterpenoides, 4 unidades de isopreno (20C) (p. ej., ginkgólidos); sesquiterpenoides, 5 unidades de isopreno (25C); triterpenoides, 6 unidades de isopreno (30C) (p. ej., esteroides); tetraterpenoides, 8 unidades de isopreno (40C) (p. ej., carotenoides); y politerpenoides con un mayor número de unidades de isopreno.

Los terpenoides se sintetizan principalmente en dos vías metabólicas: la vía del ácido mevalónico (también conocida como la vía de la HMG-CoA reductasa, que tiene lugar en el citosol) y la vía MEP/DOXP (también conocida como la vía de 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato/1-desoxi-D-xilulosa 5-fosfato, vía no mevalonato o vía independiente del ácido mevalónico, que tiene lugar en los plástidos). El pirofosfato de geranilo (GPP), que se usa por las plantas de cannabis para producir cannabinoides, se forma por condensación de pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP) y pirofosfato de isopentenilo (IPP) a través de la catálisis de la GPP sintasa. Alternativamente, se ligan DMAPP e IPP mediante la FPP sintasa para producir pirofosfato de farnesilo (FPP), que se puede usar para producir sesquiterpenoides. El pirofosfato de geranilo (GPP) también se puede convertir en monoterpenoides por la limoneno sintasa.

Además de los cannabinoides, el cannabis también produce más de 120 terpenos diferentes (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British Journal of Pharmacology*, 163:1344-1364). Dentro del contexto y el lenguaje de este documento, los términos "terpenoide" y "terpeno" se usan de manera intercambiable. Los cannabinoides son inodoros, por lo que los terpenoides son responsables del olor único del cannabis, y cada variedad tiene un perfil ligeramente diferente que se puede usar potencialmente como una herramienta para la identificación de diferentes variedades u orígenes geográficos de las muestras (Hillig 2004. "A chemotaxonomic analysis of terpenoid variation in Cannabis" *Biochem System and Ecology* 875-891). También proporciona un perfil organoléptico único y complejo para cada variedad que es apreciada tanto por los nuevos usuarios como por los conocedores. Además de muchos efectos circulatorios y musculares, algunos terpenos interactúan con los receptores neurológicos. Algunos terpenos producidos por las plantas de cannabis también se unen débilmente a los receptores de cannabinoides. Así que los terpenos pueden alterar la permeabilidad de las membranas celulares y permitir la entrada de más o menos THC, mientras que otros terpenos pueden afectar la química de la serotonina y la dopamina como neurotransmisores. Los terpenoides son lipófilos y pueden interactuar con las membranas lipídicas, los canales iónicos, una variedad de receptores diferentes (incluidos los receptores de odorantes y neurotransmisores acoplados a la proteína G) y las enzimas. Algunos son capaces de ser absorbidos a través de la piel humana y pasar la barrera hematoencefálica.

En términos generales, los terpenos se consideran farmacológicamente relevantes cuando están presentes en concentraciones de al menos el 0,05% en material vegetal (Hazekamp y Fishedick 2010. "Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes" *Phytochemistry* 2058-73; Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British Journal of Pharmacology*, 163:1344-1364). Por lo tanto, aunque se estima que hay 120 terpenos diferentes, solo unos pocos se producen en niveles suficientemente altos como para ser detectables, y menos aún son capaces de alcanzar niveles farmacológicamente relevantes.

Para los fines de esta solicitud, el perfil de terpenos del cannabis se definirá como los valores absolutos y relativos de 17 de los terpenos más expresados: terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno. Una encuesta de los perfiles de terpenos de varias variedades de cannabis ha encontrado que estos terpenos se expresan en niveles suficientemente altos como para tener sus propios efectos farmacológicos y también para actuar en sinergia con los cannabinoides. Tanto los expertos como los consumidores creen que existen diferencias bioquímicas y fenomenológicas entre diferentes variedades de cannabis, que se atribuyen a sus proporciones relativas únicas de cannabinoides y terpenoides. Esto se conoce como el efecto séquito y generalmente se considera que da como resultado que las plantas proporcionan ventajas sobre el uso exclusivo de los productos naturales que se aíslan de ellas (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

Estas ventajas incluyen la sinergia con el THC, el ingrediente activo principal, y también la mitigación de los efectos secundarios del THC (McPartland y Russo 2001 "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?" Hayworth Press). Los terpenoides se pueden extraer del material vegetal mediante destilación al vapor (lo que proporciona aceite esencial) o vaporización, sin embargo, el rendimiento varía mucho según el tejido de la planta, el tipo de extracción, la edad del material y otras variables (McPartland y Russo 2001 "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?" Hayworth Press). Típicamente, el rendimiento de los terpenoides en el cannabis es inferior al 1% en peso en el análisis; sin embargo, se cree que pueden representar hasta el 10% del contenido de los tricomas. Los monoterpenoides son especialmente volátiles, disminuyendo así su rendimiento en relación con los sesquiterpenoides (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El D-limoneno es un monoterpenoide que se distribuye ampliamente en la naturaleza y a menudo se asocia con los cítricos. Tiene fuertes propiedades ansiolíticas tanto en ratones como en seres humanos, aparentemente incrementando la serotonina y la dopamina en el cerebro del ratón. El D-limoneno tiene una potente actividad antidepresiva cuando se inhala. También está bajo investigación para una variedad de diferentes tratamientos contra el cáncer, con un enfoque especial en su metabolito hepático, el ácido perílico. Existe evidencia de actividad en el tratamiento de dermatofitos y reflujo gastroesofágico, además de tener propiedades generales de secuestro de radicales (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El  $\beta$ -mirceno es un monoterpenoide que también se encuentra en el cannabis y tiene una variedad de efectos farmacológicos. A menudo se asocia con un sabor semejante a fruta dulce. Reduce la inflamación, ayuda al sueño y bloquea la carcinogénesis hepática, además de actuar como un analgésico y relajante muscular en ratones. Cuando el  $\beta$ -mirceno se combina con  $\Delta^9$ -THC, puede intensificar los efectos sedantes del  $\Delta^9$ -THC, lo que provoca el conocido efecto de "apalancamiento" que experimentan algunos consumidores de cannabis (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El D-linalool es un monoterpenoide con efectos ansiolíticos muy conocidos. A menudo se asocia con la lavanda y se usa frecuentemente en la aromaterapia por su efecto sedante. Actúa como un anestésico local y ayuda a prevenir las cicatrices de las quemaduras, es antinociceptivo en ratones y muestra actividad antiglutamatérgica y anticonvulsiva. Sus efectos en los sistemas de neurotransmisores glutamato y GABA se acreditan al proporcionarle sus actividades sedantes, ansiolíticas y anticonvulsivas (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El  $\alpha$ -pineno es un monoterpeno común en la naturaleza, también con una plétora de efectos en los mamíferos y los seres humanos. Actúa como un inhibidor de la acetilcolinesterasa que ayuda a la memoria y contrarresta la pérdida de memoria a corto plazo asociada con la intoxicación por  $\Delta^9$ -THC, es un agente antibiótico efectivo, y muestra alguna actividad contra MRSA. Además, el  $\alpha$ -pineno es un broncodilatador en los seres humanos y tiene propiedades antiinflamatorias a través de la vía de la prostaglandina E-1 (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El  $\beta$ -cariofileno es a menudo el sesquiterpenoide más predominante en el cannabis. Es menos volátil que los monoterpenoides, por lo que se encuentra en concentraciones más altas en el material que ha sido procesado por calor para ayudar a la descarboxilación. Es muy interesante porque es un agonista completo selectivo en el receptor CB<sub>2</sub>, lo que lo convierte en el único fitocannabinoides que se encuentra fuera del género cannabis. Además, tiene propiedades antiinflamatorias y citoprotectoras gástricas, e incluso puede tener actividad antipalúdica.

El óxido de cariofileno es otro sesquiterpenoide que se encuentra en el cannabis, que tiene propiedades antifúngicas y antiagregantes plaquetarias. Además, también es la molécula con la que se entrena a los perros detectores de drogas (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

El nerolidol es un sesquiterpeno que se encuentra a menudo en las pieles de cítricos que exhibe una gama de propiedades interesantes. Actúa como un sedante, inhibe el crecimiento fúngico y tiene una potente actividad

antipalúdica y antileishmania. También alivió los adenomas de colon en ratas (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364). El fitol es un diterpeno que se encuentra a menudo en los extractos de cannabis. Es un producto de degradación de la clorofila y el tocoferol. Aumenta la expresión de GABA y, por lo tanto, podría ser responsable de los efectos relajantes del té verde y la lechuga silvestre. También previene la teratogénesis inducida por la vitamina A al bloquear la conversión del retinol en su metabolito peligroso, el ácido retinoico todo trans (Russo 2011, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, British Journal of Pharmacology, 163:1344-1364).

Algunos de los terpenoides más comúnmente encontrados en el cannabis se resumen en la Tabla 2, con sus propiedades organolépticas individuales, así como su farmacología básica.

Tabla 2- Una lista no limitante de los efectos médicos de algunos de los terpenos más comunes que se encuentran en el cannabis

Terpenoide	Descripción del olor	Descripción del sabor	Farmacología sugerida
<b>α-pineno</b>	A hierbas, pino	A madera, pino, canforáceo	Antiinflamatorio, broncodilatador, estimulante
<b>canfeno</b>	A madera, pino	Canforáceo, refrescante, menta	Reduce el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, antioxidante y secuestrador de radicales libres
<b>β-pineno</b>	A hierbas, refrescante, pino	Fresco, a pino, madera	Antimicrobiano fuerte
<b>miraceno</b>	Picante, herbáceo	A madera, vegetal, cítrico	Antiinflamatorio, sedante, antibiótico, analgésico
<b>α-felandreno</b>	Terpénico, cítrico	Terpénico, cítrico, lima	Antinociceptivo
<b>careno</b>	Cítrico, dulce	Ninguno dado	Depresor del SNC, antiinflamatorio
<b>α-terpineno</b>	A madera, cítrico, medicinal	Terpénico, madera, pino	Antioxidante
<b>limoneno</b>	Cítrico, fresco	Dulce, naranja, cítricos	Ansiolítico, antidepresivo, inmunoestimulante
<b>β-ocimeno</b>	Floral, verde	Verde, tropical, a madera	Posible antibacteriano
<b>β-terpineno</b>	Terpénico, a madera	Terpénico, cítrico, semejante a lima	Antioxidante
<b>terpinoleno</b>	Herbal, a madera	Dulce, fresco, a pino, cítrico	Confortante, calmante, antioxidante, antifúngico
<b>linalool</b>	Floral, cítrico	Cítrico, naranja, limón, floral	Sedante, ansiolítico, inmunoestimulante
<b>fenchol</b>	A alcanfor, pino	Fresco, a pino	Posible estimulante
<b>α-terpineol</b>	Floral, a pino	Ninguno dado	Sedante, inhibidor de la AChE, antioxidante
<b>β-cariofileno</b>	Picante, a madera	Picante, a clavo, romero	Agonista selectivo del receptor CB2, antiinflamatorio, antipalúdico
<b>α-humuleno</b>	A madera	Ninguno dado	Antiinflamatorio
<b>óxido de cariofileno</b>	A madera, dulce	Ninguno dado	Antifúngico, estimulante

## Plantas de cannabis

El cannabis es una hierba anual, dioica, de floración. Las hojas son palmadas compuestas o digitadas, con folíolos serrados. El cannabis normalmente tiene flores imperfectas, con flores estaminadas "masculinas" y pistiladas "femeninas" que aparecen en plantas separadas. Sin embargo, no es raro que las plantas individuales porten por separado flores tanto masculinas como femeninas (es decir, tengan plantas monoicas). Aunque a las plantas monoicas a menudo se las llama "hermafroditas", las hermafroditas verdaderas (que son menos comunes en el cannabis) tienen estructuras estaminadas y pistiladas en flores individuales, mientras que las plantas monoicas tienen flores masculinas y femeninas en diferentes localizaciones en la misma planta.

El ciclo de vida del cannabis varía con cada variedad, pero generalmente se puede resumir en etapas de germinación, crecimiento vegetativo y reproductivas. Debido al fuerte mejoramiento y selección por parte de los seres humanos, la mayoría de las semillas de cannabis han perdido los mecanismos de latencia y no requieren ningún tratamiento previo o preparación para el invierno para inducir la germinación (véase Clarke, RC et al. "Cannabis: Evolution and Ethnobotany" University of California Press 2013). Se espera que las semillas colocadas en condiciones de crecimiento viables germinen en aproximadamente 3 a 7 días. Las primeras hojas verdaderas de una planta de cannabis contienen un solo folíolo, desarrollándose las hojas subsiguientes en formación opuesta. En algunas realizaciones, las hojas subsiguientes se desarrollan con un número creciente de folíolos. Los folíolos pueden ser estrechos o anchos dependiendo de la morfología de la planta cultivada. Normalmente, se permite que las plantas de cannabis crezcan vegetativamente durante las primeras 4 a 8 semanas. Durante este período, la planta responde al aumento de la luz con un crecimiento cada vez más rápido. En condiciones ideales, las plantas de cannabis pueden crecer hasta 6,4 centímetros (2,5 pulgadas) por día y son capaces de alcanzar alturas de hasta 6 metros (20 pies). Las técnicas de poda de cultivos en interior tienden a limitar el tamaño del cannabis mediante la poda cuidadosa de brotes apicales o laterales.

Aunque algunas variedades de cannabis florecerán sin la necesidad de estímulos externos, la mayoría de las variedades tienen un requisito absoluto de fotoperíodos inductivos en la forma de días cortos o noches largas para inducir una floración fértil. El primer signo de floración en el cannabis es la aparición de una flor primordial no diferenciada a lo largo del tallo principal de los nudos. En esta etapa, el sexo de las plantas todavía no es distinguible. A medida que los primordios de las flores continúan desarrollándose, se pueden distinguir las flores femeninas (pistiladas) y masculinas (estaminadas).

Para la mayoría de los propósitos de producción de cannabinoides, solo se desean las plantas femeninas. La presencia de flores masculinas se considera indeseable ya que se sabe que la polinización reduce el rendimiento de cannabinoides y puede arruinar una cosecha. Por esta razón, la mayoría del cannabis se cultiva "sinsemilla" a través de la propagación vegetativa (es decir, asexual). De esta manera, solo se producen plantas femeninas y no se desperdicia espacio en las plantas masculinas.

Al cultivar nuevas variedades de cannabis, hay muchas características fenotípicas y morfológicas que se deben tener en cuenta. Por ejemplo, las plantas deben producir altas cantidades de cannabinoides. Los niveles de cannabinoides pueden medirse a través del análisis químico de plantas maduras, pero también pueden estimarse en el campo por el número y tamaño de los tricomas producidos por los grupos de flores de una planta. Se dice que las plantas con patrones de tricomas densos son "escarchadas", y se seleccionan para su posterior mejoramiento. Los tipos de cannabinoides también se pueden determinar en el campo a través de un análisis de cromatografía en capa fina (TLC) (véase "Cannabis Inflorescence & Leaf QC" from The American Herbal Pharmacopeia 2013) de The American Herbal Pharmacopeia 2013). Los contenidos absolutos de cannabinoides y terpenos se calculan sobre la base del peso de los cannabinoides o terpenos presentes en una muestra dividido por el peso seco de la inflorescencia recortada seca. Las inflorescencias secas son tejido de inflorescencia recogido secado hasta un nivel de humedad del ~ 10%. El término inflorescencia recortada, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a las inflorescencias con las hojas de sol cortadas, de modo que solo quedan el cáliz y las yemas reproductivas. Las hojas escarchadas se dejan en la inflorescencia. El recorte se puede realizar manualmente, a través de una cuidadosa manicura del tejido recolectado, o mediante métodos mecánicos automatizados.

Otro aspecto importante del mejoramiento del cannabis es el perfil de terpenos de una planta. En algunas realizaciones, la presente descripción enseña la preferencia por el material vegetal de cannabis con diversos perfiles de terpenos que no están dominados por el mirceno. En otras realizaciones, la presente descripción enseña plantas de cannabis con alto contenido de aceite esencial de terpeno. Para los propósitos de esta solicitud, el perfil de terpenos de una planta de cannabis se define en contenidos absolutos o relativos de 17 terpenos clave que incluyen: terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, y mirceno. Un terpeno con mirceno dominante se usa para referirse a los perfiles de terpenos en los que el mirceno es el terpeno más abundante en el perfil de terpenos (es decir, el contenido relativo o absoluto de mirceno es mayor que el contenido de uno cualquiera de los otros 16 terpenos en el perfil de terpenos). Mientras que el perfil de terpenos pretende indicar que todos los 17 de los terpenos se han ensayado, uno o más de los terpenos pueden no estar presentes a niveles detectables. Los contenidos de aceite esencial de terpeno se miden añadiendo los contenidos absolutos en peso de los 17 terpenos del perfil de terpenos como se definió anteriormente. El contenido absoluto de terpenos se mide como el valor de % p/p sobre la base de las inflorescencias secas. En algunas realizaciones, los contenidos de terpenos se miden

mediante la detección por ionización de llama por cromatografía de gases (GC-FID). La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los consumidores prefieren variedades de cannabis de especialidad con diversos perfiles de terpenos no dominados por el mirceno y con un alto contenido de aceite esencial de terpeno.

5 En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene más de aproximadamente un 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,2%, 1,4%, 1,6%, 1,8%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, 7%, 7,2%, 7,4%, 7,6%, 7,8%, u 8% de contenido de aceite esencial de terpeno en peso seco. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el contenido de aceite esencial de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción está entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 8% en peso seco. En otras realizaciones, el contenido de aceite esencial de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción está entre aproximadamente el 1,5% y aproximadamente el 5% en peso seco.

15 En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene un contenido absoluto de cualquiera de los 17 terpenos en el perfil de terpenos que es aproximadamente el 0%, 0,01%, 0,02%, 0,04%, 0,06%, 0,08%, 0,1%, 0,12%, 0,14%, 0,16%, 0,18%, 0,2%, 0,22%, 0,24%, 0,26%, 0,28%, 0,3%, 0,32%, 0,34%, 0,36%, 0,38%, 0,4%, 0,42%, 0,44%, 0,46%, 0,48%, 0,5%, 0,52%, 0,54%, 0,56%, 0,58%, 0,6%, 0,62%, 0,64%, 0,66%, 0,68%, 0,7%, 0,72%, 0,74%, 0,76%, 0,78 %, 0,8%, 0,82%, 0,84%, 0,86%, 0,88%, 0,9%, 0,92%, 0,94%, 0,96%, 0,98%, 1%, 1,02%, 1,04%, 1,06%, 1,08%, 1,1%, 1,12%, 1,14%, 1,16%, 1,18%, 1,2%, 1,22%, 1,24%, 1,26%, 1,28%, 1,3%, 1,32%, 1,34%, 1,36%, 1,38%, 1,4%, 1,42%, 1,44%, 1,46%, 1,48%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, 7 %, 7,2%, 7,4%, 7,6%, 7,8%, 8% o mayor sobre la base del peso seco de la inflorescencia. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el contenido absoluto de uno cualquiera de los terpenos está entre aproximadamente el ,05% y aproximadamente el ,85%.

25 En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene un contenido absoluto de mirceno de menos de aproximadamente el 0,02%, 0,04%, 0,06%, 0,08%, 0,1%, 0,12%, 0,14%, 0,16%, 0,18%, 0,2%, 0,22%, 0,24%, 0,26%, 0,28%, 0,3%, 0,32%, 0,34%, 0,36%, 0,38%, 0,4%, 0,42%, 0,44%, 0,46%, 0,48%, 0,5%, 0,52%, 0,54%, 0,56%, 0,58%, 0,6%, 0,62%, 0,64%, 0,66%, 0,68%, 0,7%, 0,72%, 0,74%, 0,76%, 0,78 %, 0,8%, 0,82%, 0,84%, 0,86%, 0,88%, 0,9%, 0,92%, 0,94%, 0,96%, 0,98%, 1%, 1,02%, 1,04%, 1,06%, 1,08%, 1,10%, 1,12%, 1,14%, 1,16%, 1,18%, 1,2%, 1,22%, 1,24%, 1,26%, 1,28%, 1,3%, 1,32%, 1,34%, 1,36%, 1,38%, 1,4%, 1,42%, 1,44%, 1,46%, 1,48%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2%, 2,2%, 2,4%, 2,6%, 2,8%, 3%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6%, 6,2%, 6,4%, 6,6%, 6,8%, 7 %, 7,2%, 7,4%, 7,6%, 7,8%, u 8% sobre la base del peso seco de inflorescencia. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el contenido absoluto de uno cualquiera de mirceno está entre aproximadamente el ,05% y aproximadamente el ,85%.

35 En algunas realizaciones, el contenido de terpenos del cannabis de especialidad de la presente descripción se describe en términos relativos como un % de composición del perfil de terpenos total. Así, por ejemplo, un cannabis de especialidad con el 1,2% de contenido absoluto de terpinoleno y el 1,2% de contenido de mirceno y sin otros terpenos, se diría que tiene un contenido relativo del 50% de terpinoleno y el 50% de mirceno. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene un contenido relativo de uno cualquiera de los 17 terpenos en el perfil de terpenos que es menor de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57 %, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77 %, 79%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90% 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Así, en algunas realizaciones, el contenido relativo de uno cualquiera de los terpenos está entre el 0% y el 100%.

45 En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene un contenido relativo de uno cualquiera de los 17 terpenos en el perfil de terpenos que es mayor de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7 %, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57 %, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77 %, 79%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90% 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Así, en algunas realizaciones, el contenido relativo de uno cualquiera de los terpenos está entre el 0% y el 100%.

55 En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene un contenido relativo de mirceno de menos de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44 %, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 79%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94 %, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Así, en algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene menos de aproximadamente un 60% de contenido relativo de mirceno. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene menos de aproximadamente un 50% de contenido relativo de mirceno.



Otro fenotipo de mejoramiento importante es el color de la flor. La acumulación de antocianinas, carotenoides u otros compuestos que producen color en las hojas y flores del cannabis puede tener un efecto en el atractivo visual para el consumidor y el sabor. Los ejemplos icónicos del atractivo del color son las variedades populares "Purple Kush", "Purple Haze" y "Purple Train-wreck" que expresan antocianinas en sus etapas finales de maduración para producir hojas de color púrpura oscuro. Las selecciones de color también se pueden basar en (pero no se limitan a) una coloración única de tallo, hoja, inflorescencia, cáliz, estambre, cuerpos de tricomas y productos terminados, incluidos extractos y hachís.

El rendimiento es otro factor importante en el mejoramiento. El rendimiento del cannabis se mide por libras (lbs), gramos (g) o kilogramos (Kg) de flores secas (10% de humedad) y recortadas. El rendimiento puede expresarse en términos de rendimiento por planta, rendimiento por vatio de luz y rendimiento por metro cuadrado de área de cultivo, entre otros. El rendimiento del cannabis también depende del entorno de crecimiento. Por ejemplo, los rendimientos para una cepa de cannabis en particular variarán entre la temporada larga de crecimiento en el exterior, la temporada corta de crecimiento en el exterior o el crecimiento en interior. El rendimiento también puede verse afectado por las condiciones de crecimiento, tales como el tipo de iluminación, el suelo, el uso de fertilizantes, el tamaño de la maceta de cultivo, etc.

En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción produce, ,1 g, ,2 g, ,3 g, ,4 g, ,5 g, ,6 g, ,7 g, ,8 g, ,9 g, 1,0 g, 1,1 g, 1,2 g, 1,3 g, 1,4 g, 1,5 g, 1,6 g, 1,7 g, 1,8 g, 1,9 g, 2,0 g, 2,1 g, 2,2 g, 2,3 g, 2,4 g, 2,5 g, 2,6 g, 2,7 g, 2,8 g, 2,9 g, 3,0 g, 3,1 g, 3,2 g, 3,3 g, 3,4 g, 3,5 g, 3,6 g, 3,7 g, 3,8 g, 3,9 g, 4,0 g, 4,1 g, 4,2 g, 4,3 g, 4,4 g, 4,5 g, 4,6 g, 4,7 g, 4,8 g, 4,9 g, o 5,0 g de flores secas por vatio de luz. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción produce 10 g, 15 g, 20 g, 25 g, 30 g, 35 g, 45 g, 45 g, 55 g, 60 g, 65 g, 70 g, 75 g, 80 g, 85 g, 90 g, 95 g, 100 g, 105 g, 110 g, 115 g, 120 g, 125 g, 130 g, 135 g, 140 g, 145 g, 150 g, 155 g, 165 g, 170 g, 175 g, 180 g, 190 g, 195 g, 200 g, 210 g, 220 g, 220 g, 230 g, 240 g, 250 g, 260 g, 270 g, 280 g, 290 g, 300 g, 310 g, 320 g, 330 g, 340 g, 350 g, 360 g, 370 g, 380 g, 400 g, 410 g, 430 g, 440 g, 450 g, 460 g, 470 g, 480 g, 490 g, 500 g, 550 g, 600 g, 650 g, 700 g, 750 g, 800 g, 850 g, 900 g, 950 g, 1.000 g, 2.000 g, 3.000 g, o 5.000 g de flores secas por planta.

Los fenotipos de rendimiento deseables incluyen:

Producción de alto rendimiento en luz natural en temporada larga - Selección basada en el comportamiento del rendimiento para variedades de maduración temprana durante temporadas largas.

Producción de alto rendimiento en luz natural en temporada corta - Selección basada en el comportamiento del rendimiento de las variedades de maduración tardía durante la temporada larga y/o el rendimiento de plantas que maduran en los meses de invierno y en niveles de poca luz.

Producción de alto rendimiento en interior - Selección basada únicamente en el comportamiento del rendimiento de la planta en iluminación artificial (p. ej., HID).

Otro fenotipo importante que es importante para la producción de cannabis son las características estructurales para una fácil recolección.

Otros fenotipos de mejoramiento importantes incluyen:

Estructura para recorte manual/mercado - Las selecciones se basan en la relación relativa en peso de la flor terminada. Por lo general, esto está directamente relacionado con la densa morfología del tricoma con muy pocas hojas de sol.

Estructura para el recorte automático - Selección basada en la morfología de la flor que es más cola (brote largo y continuo) con muchas hojas de sol que sobresalen de las grandes inflorescencias. El tamaño general de la flor es generalmente grande, pero los tricomas están empaquetados de forma menos densa y la inflorescencia general es menos densa que la que se selecciona tradicionalmente para el recorte manual.

Estructura de la raíz - La selección positiva de la raíz está marcada por el vigor general de la raíz y el crecimiento adventicio de la raíz, la facilidad de trasplante, la tasa de desarrollo de la raíz en las propagaciones clonales y la extracción de la raíz de muestras de cultivos de tejidos. Las selecciones de raíces también se pueden basar en la resistencia patógenos del suelo e hidropónicos, incluido el pitio.

Vigor - La selección para el vigor de la planta está marcada por tremendas tasas de crecimiento y una robusta infraestructura de tallos/pedúnculos. Muchas veces, la selección muestra morfologías que están muy agrandadas en comparación con la progenie de hermanos.

Resistencia a los hongos - Selecciones basadas en plantas que exhiben inmunidad o inmunidad parcial a las enfermedades y patógenos fúngicos que incluyen, pero no están limitados a, mildiu en polvo, botritis y mildiu lanoso, entre otros.

Para obtener una lista no limitativa de los fenotipos de cannabinoides, por favor véase *Marijuana Botany, An Advanced study: The Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis* by Robert Connell Clarke.

5 La presente descripción también se refiere a variantes, mutantes y modificaciones de las semillas, partes de plantas y/o plantas completas de las plantas de cannabis de la presente descripción. Las variantes, mutantes y modificaciones triviales de las semillas, plantas, partes de plantas, células de plantas de la presente descripción pueden generarse por métodos bien conocidos y disponibles para un experto en la técnica, que incluyen, pero no están limitados a, mutagénesis (p. ej., mutagénesis química, mutagénesis por radiación, mutagénesis por transposón, mutagénesis por inserción, mutagénesis marcada con firma, mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis natural), inactivaciones/activaciones, ARN antisentido y de interferencia. Para obtener más información sobre la mutagénesis en plantas, tales como los agentes, los protocolos, véase Acquah et al. (*Principles of plant genetics and breeding*, Wiley-Blackwell, 2007, ISBN 1405136464, 9781405136464).

15 La presente descripción también se refiere a una población mutagenizada de las plantas de cannabis de la presente descripción, y a los métodos para usar dichas poblaciones. En algunas realizaciones, la población mutagenizada se puede usar para cribar nuevas líneas de cannabis que comprenden una o más o todas las características morfológicas, fisiológicas, biológicas y/o químicas de las plantas de cannabis de la presente descripción. En algunas realizaciones, las nuevas plantas de cannabis obtenidas a partir del proceso de cribado comprenden una o más o todas las características morfológicas, fisiológicas, biológicas y/o químicas de las plantas de cannabis de la presente descripción, y una o más nuevas características morfológicas, fisiológicas, biológicas y/o químicas adicionales o diferentes.

20 La población mutagenizada de la presente descripción se puede usar en el método de cribado de localización en genomas de lesiones locales inducidas (TILLING), que combina una técnica estándar y eficiente de mutagénesis con un mutágeno químico (p. ej., metanosulfonato de etilo (EMS)) con una técnica de cribado de ADN sensible que identifica mutaciones de base única (también llamadas mutaciones puntuales) en un gen diana. Se puede encontrar una descripción detallada de los métodos y composiciones de TILLING® en Till et al. (*Discovery of induced point mutations in maize genes by TILLING*, *BMC Plant Biology* 2004, 4:12), Weil et al., (*TILLING in Grass Species*, *Plant Physiology* enero 2009 vol. 149 no. 1 158-164), Comai, L. y S. Henikoff ("*TILLING: practical single-nucleotide mutation discovery.*" *Plant J* 45(4): 684-94), McCallum et al., (*Nature Biotechnology*, 18: 455-457, 2000), McCallum et al., (*Plant Physiology*, 123: 439-442, 2000), Colbert et al., (*Plant Physiol.* 126 (2): 480-484, 2001), Patente de EE.UU. N° 5.994.075, Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2004/0053236A1, y Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 2005/055704 y WO 2005/048692.

35 La presente descripción también proporciona cualquier composición o cualquier producto preparado o aislado de las plantas de la presente descripción. En algunas realizaciones, las composiciones/productos comprenden extracto de las plantas, en donde el extracto contiene más del 2% de CBD y menos del 98% de THC. En algunas realizaciones, el extracto contiene un mayor porcentaje de terpenos/terpenoides en comparación con el extracto aislado de una variedad de planta de cannabis control (p. ej., una variedad existente, tal como una variedad de plantas de cannabis recreativa).

#### Métodos de uso de las plantas de cannabis

La presente descripción proporciona métodos para usar las plantas de cannabis o cualquier parte, cualquier composición o cualquier producto químico derivado de dichas plantas de la presente descripción.

40 En algunas realizaciones, las plantas se pueden usar para fines médicos. En otras realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se pueden usar para fines recreativos. En algunas realizaciones, las plantas se usan por pacientes que tienen una enfermedad. En algunas realizaciones, las enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, agorafobia, enfermedad relacionada con el SIDA, abuso de alcohol, alcoholismo, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, dependencia de anfetaminas, amiloidosis, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), angina de pecho, anquilosis, anorexia, anorexia nerviosa, trastornos de ansiedad, cualquier síntoma médico crónico que limite las actividades principales de la vida, cualquier síntoma médico crónico que limite las actividades principales de la vida, enfermedad cardíaca arteriosclerótica, artritis, artritis (reumatoide), artropatía, gota, asma, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADD/ADHD), autismo/Asperger, enfermedad autoinmune, dolor de espalda, esguince de espalda, parálisis de Bell, trastorno bipolar, tumor cerebral, maligno, bruxismo, bulimia, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, quimioterapia, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, insuficiencia renal crónica, dependencia de la cocaína, colitis, conjuntivitis, estreñimiento, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, daño en el tejido nervioso de la médula espinal, enfermedad de Darier, artritis degenerativa, artropatía degenerativa, delirio tremens, dermatomiositis, diabetes, neuropatía diabética, enfermedad vascular periférica diabética, diarrea, diverticulitis, trastorno distímico, eccema, enfisema, enfisema, endometriosis, epidermolisis ampollosa, epididimitis, epidepsia, síndrome de Fely, fibromialgia, ataxia de Friedreich, gastritis, herpes genital, glaucoma, glioblastoma multiforme, enfermedad de Graves, dolores de cabeza en racimo, dolores de cabeza de migraña, dolores de cabeza tensionales, hemofilia A, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis C, ataxia espinal hereditaria, VIH/SIDA, pacientes de hospicio, enfermedad de Huntington, hipertensión, hipertensión, hiperventilación, hipoglucemia, impotencia, artritis inflamatoria mediada por autoinmunidad, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD),

insomnio, trastorno de explosión intermitente (IED), dolor intratable, vómito intratable, lipomatosis, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Lyme, linfoma, depresión mayor, melanoma maligno, manía, melorheostosis, enfermedad de Meniere, cinecitosis, mucopolisacaridosis (MPS), esclerosis múltiple (EM), espasmos musculares, distrofia muscular, leucemia mieloide, síndrome de Nail-Patella, pesadillas, obsesidad, trastorno obsesivo-compulsivo, dependencia de opiáceos, osteoartritis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, neuropatía periférica, dolor peritoneal, insomnio persistente, porfiria, síndrome post polio (PPS), artritis postraumática, trastorno por estrés postraumático (PTSD), síndrome premenstrual (PMS), prostatitis, psoriasis, fibrosis pulmonar, cuadriplejía, radioterapia, enfermedad de Raynaud, síndrome de Reiter, síndrome de piernas inquietas (RLS), artritis reumatoide, artritis reumatoide, artritis reumatoide, rosácea, trastorno esquizo-afectivo, esquizofrenia, escoliosis, dependencia de sedantes, convulsiones, demencia senil, náusea severa, culebrilla (herpes zóster), sinusitis, espasticidad muscular esquelética, apnea del sueño, trastornos del sueño, espasticidad, estenosis espinal, síndrome de Sturge-Weber (SWS), tartamudeo, discinesia tardía (TD), trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), tenosinovitis, enfermedad terminal, tiroiditis, neuralgia del trigémino, síndrome de Tietze, acúfenos, tabaquismo, síndrome de Tourette, tricotilomanía, hepatitis viral, síndrome de desgaste, fatiga cervical, síndrome de Wittmaack-Ekbom, calambres de los escritores, náuseas, vómitos, síndrome premenstrual, pérdida de peso no intencionada, insomnio y falta de apetito, espasticidad, afecciones dolorosas, especialmente dolor neurogénico, trastornos del movimiento, asma, glaucoma, enfermedad adrenal, enfermedad inflamatoria intestinal, migrañas, fibromialgia y afecciones relacionadas, esclerosis múltiple, lesiones en la médula espinal. En algunas realizaciones, las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción exhiben propiedades antiespasmódicas y relajantes musculares y estimulan el apetito. Otros estudios afirman que el cannabis o los cannabinoides pueden ser útiles para tratar el abuso del alcohol, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis inducida por colágeno, el asma, la aterosclerosis, el trastorno bipolar, el cáncer colorrectal, la neuropatía sensorial asociada al VIH, la depresión, la distonía, la epilepsia, las enfermedades digestivas, los gliomas, la hepatitis C, la enfermedad de Huntington, la leucemia, los tumores de la piel, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM), la enfermedad de Parkinson, el prurito, el trastorno por estrés postraumático (PTSD), la psoriasis, la enfermedad de células falciformes, la apnea del sueño y la anorexia nerviosa.

En algunas realizaciones, las plantas de la presente descripción proporcionan uno o más beneficios médicos a una persona que lo necesita sin ningún efecto secundario, o con efectos secundarios reducidos en comparación con una variedad de plantas de marihuana recreativas tradicionales. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción puede reducir el efecto del consumo de cannabis en el desarrollo cerebral fetal al proporcionar CB y terpenos que atenúan la activación del receptor CB1 por el THC (Tortoriello et al., 2013 "Miswiring the brain: delta 9 tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway" EMBO 10 diciembre 2013). En algunas realizaciones, la variedad tradicional de la planta de marihuana recreativa es la variedad 'White Widow'. En algunas realizaciones, la variedad tradicional de la planta de marihuana recreativa contiene al menos un 98%, al menos un 98,5%, al menos un 99%, al menos un 99,5%, al menos un 99,6%, al menos un 99,7%, al menos un 99,8%, al menos un 99,9%, o un 100% de THC en la acumulación de cannabinoides en la planta.

En algunas realizaciones, las plantas se pueden usar para fines no médicos. En algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se pueden usar para fines recreativos. En algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se pueden usar para fines industriales. En algunas realizaciones, las plantas se usan para producir alimentos, aceite, cera, resina, cuerda, tela, pulpa, fibra, alimento para ganado, material de construcción, plástico y materiales compuestos, papel, joyería, materiales de purificación de agua y suelo, materiales para el control de malezas, materiales de cultivo, textiles, ropa, plásticos biodegradables, productos corporales, alimentos saludables y biocombustibles.

#### Métodos de mejoramiento de cannabis

En algunas realizaciones, las plantas de la presente descripción se pueden usar para producir nuevas variedades de plantas. En algunas realizaciones, las plantas se usan para desarrollar variedades nuevas, únicas y superiores o híbridos con fenotipos deseados.

En algunas realizaciones, los métodos de selección, p. ej., la selección asistida por marcadores moleculares, se pueden combinar con métodos de mejoramiento para acelerar el proceso. Un experto en la técnica conoce métodos de cría adicionales, p. ej., los métodos descritos en Chahal y Gosal (Principles and procedures of plant breeding: biotechnological and conventional approaches, CRC Press, 2002, ISBN 084931321X, 9780849313219), Taji et al. (In vitro plant breeding, Routledge, 2002, ISBN 156022908X, 9781560229087), Richards (Plant breeding systems, Taylor & Francis US, 1997, ISBN 0412574500, 9780412574504), Hayes (Methods of Plant Breeding, Publisher: READ BOOKS, 2007, ISBN1406737062, 9781406737066). El genoma del cannabis se ha secuenciado recientemente (Bakel et al., The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*, *Genome Biology*, 12(10):R102, 2011). Los marcadores moleculares para plantas de cannabis se describen en Datwyler et al. (Genetic variation in hemp and marijuana (*Cannabis sativa* L.) according to amplified fragment length polymorphisms, *J Forensic Sci.* 2006 Mar;51(2):371-5.), Pinarkara et al., (RAPD analysis of seized marijuana (*Cannabis sativa* L.) in Turkey, *Electronic Journal of Biotechnology*, 12(1), 2009), Hakki et al., (Inter simple sequence repeats separate efficiently hemp from marijuana (*Cannabis sativa* L.), *Electronic Journal of Biotechnology*, 10(4), 2007), Datwyler et al., (Genetic Variation in Hemp and Marijuana (*Cannabis sativa* L.) According to Amplified Fragment Length Polymorphisms, *J Forensic Sci*, March 2006, 51(2):371-375), Gilmore et al. (Isolation of microsatellite markers in *Can-nabis sativa* L. (marijuana), *Molecular Ecology*

Notes, 3(1):105-107, March 2003), Pacifico et al., (Genetics and marker-assisted selection of chemotype in *Cannabis sativa* L.), *Molecular Breeding* (2006) 17:257-268), y Mendoza et al., (Genetic individualization of *Cannabis sativa* by a short tandem repeat multiplex system, *Anal Bioanal Chem* (2009) 393:719-726).

5 En algunas realizaciones, los marcadores moleculares se diseñan y se preparan, sobre la base del genoma de las plantas de la presente solicitud. En algunas realizaciones, los marcadores moleculares se seleccionan entre electroforesis de isozima, polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), ADN polimórficos amplificados aleatoriamente (RAPD), reacción en cadena de la polimerasa cebada arbitrariamente (AP-PCR), huella de amplificación de ADN (DAF), regiones amplificadas caracterizadas por la secuencia (SCAR). Polimorfismos en la longitud de fragmentos amplificados (AFLP) y repeticiones de secuencias simples (SSR) a las que también se hace referencia como microsátélites, etc. Los métodos para desarrollar marcadores moleculares y sus aplicaciones se describen por Avice (*Molecular markers, natural history, and evolution*, Publisher: Sinauer Associates, 2004, ISBN 0878930418, 9780878930418), Srivastava et al. (*Plant biotechnology and molecular markers*, Publisher: Springer, 2004, ISBN1402019114, 9781402019111), y Vienne (*Molecular markers in plant genetics and biotechnology*, Publisher: Science Publishers, 2003).

15 Los marcadores moleculares se pueden usar en el mejoramiento asistido por marcadores moleculares. Por ejemplo, los marcadores moleculares se pueden usar para monitorizar la transferencia del material genético. En algunas realizaciones, el material genético transferido es un gen de interés, como los genes que contribuyen a uno o más fenotipos agronómicos favorables cuando se expresan en una célula de planta, una parte de la planta o una planta.

20 Los detalles de las variedades de plantas de cannabis y los métodos de mejoramiento existentes se describen en Potter et al. (2011, *World Wide Weed: Global Trends in Cannabis Cultivation and Its Control*), Holland (2010, *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis, Inner Traditions / Bear & Co*, ISBN1594778981, 9781594778988), Green I (2009, *The Cannabis Grow Bible: The Definitive Guide to Growing Marijuana for Recreational and Medical Use*, Green Candy Press, 2009, ISBN 1931160589, 9781931160582), Green II (2005, *The Cannabis Breeder's Bible: The Definitive Guide to Marijuana Genetics, Cannabis Botany and Creating Strains for the Seed Market*, Green Candy Press, 25 1931160279, 9781931160278), Starks (1990, *Marijuana Chemistry: Genetics, Processing & Potency*, ISBN 0914171399, 9780914171393), Clarke (1981, *Marijuana Botany, an Advanced Study: The Propagation and Breeding of Distinctive Cannabis*, Ronin Publishing, ISBN 091417178X, 9780914171782), Short (2004, *Cultivating Exceptional Cannabis: An Expert Breeder Shares His Secrets*, ISBN 1936807122, 9781936807123), Cervantes (2004, *Marijuana Horticulture: The Indoor/Outdoor Medical Grower's Bible*, Van Patten Publishing, ISBN 187882323X, 9781878823236), Franck et al. (1990, *Marijuana Grower's Guide*, Red Eye Press, ISBN 0929349016, 9780929349015), Grotenhermen y Russo (2002, *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential*, Psychology Press, ISBN 0789015080, 9780789015082), Rosenthal (2007, *The Big Book of Buds: More Marijuana Varieties from the World's Great Seed Breeders*, ISBN 1936807068, 9781936807062), Clarke, RC (*Cannabis: Evolution and Ethnobotany* 2013 (In press)), King, J (*Cannabible Vols 1-3, 2001-2006*), y cuatro volúmenes de la serie *Big Book of Buds* de Rosenthal (2001, 2004, 2007, y 2011).

#### Transformación de las plantas

Las plantas de la presente descripción se pueden modificar adicionalmente introduciendo en las plantas uno o más transgenes que, cuando se expresan, dan lugar a fenotipos deseados. El método más común para la introducción de nuevo material genético en el genoma de una planta consiste en el uso de células vivas del patógeno bacteriano *Agrobacterium tumefaciens* para inyectar literalmente un fragmento de ADN, llamado de transferencia o ADN-T, en células de la planta individuales (generalmente después de lesionar el tejido) donde se dirige al núcleo de la planta para la integración cromosómica. Existen numerosas patentes que gobiernan la transformación mediada por *Agrobacterium* y los plásmidos de administración de ADN particulares diseñados específicamente para su uso con *Agrobacterium*—por ejemplo, US4536475, EP0265556, EP0270822, WO8504899, WO8603516, US5591616, EP0604662, EP0672752, WO8603776, WO9209696, WO9419930, WO9967357, US4399216, WO8303259, US5731179, EP068730, WO9516031, US5693512, US6051757 y EP904362A1. La transformación de las plantas mediada por *Agrobacterium* implica, como una primera etapa, la colocación de fragmentos de ADN clonados en plásmidos en células vivas de *Agrobacterium*, que luego se utilizan para la transformación en células de plantas individuales. La transformación de plantas mediada por *Agrobacterium* es, por lo tanto, un método de transformación indirecta de plantas. Los métodos de transformación de plantas mediada por *Agrobacterium* que implican el uso de vectores sin ADN-T también son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden tener aplicabilidad en la presente descripción. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. No. 7.250.554, que utiliza ADN-P en lugar de ADN-T en el vector de transformación.

55 También se han reportado métodos de transformación directa de plantas usando ADN. El primero de estos informes históricos es la electroporación, que utiliza una corriente eléctrica aplicada a una disolución que contiene células vegetales (M. E. Fromm et al., *Nature*, 319, 791 (1986); H. Jones et al., *Plant Mol. Biol.*, 13, 501 (1989) y H. Yang et al., *Plant Cell Reports*, 7, 421 (1988). Otro método directo, llamado "bombardeo biolístico", usa partículas ultrafinas, generalmente de tungsteno u oro, que se recubren con ADN y luego se pulverizan sobre la superficie del tejido de una planta con la fuerza suficiente como para que las partículas penetren en las células de la planta, incluida la pared celular gruesa, membrana y envoltura nuclear, pero sin matar al menos a algunos de ellas (US 5.204.253, US 5.015.580). Un tercer método directo usa formas fibrosas de metal o cerámica que consisten en proyecciones

semejantes a agujas afiladas, porosas o huecas, que literalmente empalan las células, y también la envoltura nuclear de las células. Tanto el carburo de silicio como los bigotes de borato de aluminio se han usado para la transformación de plantas (Mizuno et al., 2004; Petolino et al., 2000; US5302523 Solicitud de EE. UU. 20040197909) y también para transformación bacteriana y animal (Kaepler et al., 1992; Raloff, 1990; Wang, 1995). Hay otros métodos reportados y, sin duda, se desarrollarán métodos adicionales. Sin embargo, las eficiencias de cada uno de estos métodos indirectos o directos en la introducción de ADN extraño en células de plantas son invariablemente extremadamente bajas, por lo que es necesario usar algún método para seleccionar solo aquellas células que se han transformado, y además, permitiendo el crecimiento y la regeneración en plantas de solo aquellas células que han sido transformadas.

Para una transformación eficiente de la planta, debe emplearse un método de selección que permita regenerar plantas completas a partir de una única célula transformada y que cada célula de la planta transformada lleve el ADN de interés. Estos métodos pueden emplear una selección positiva, mediante la cual se suministra un gen extraño a una célula de plantas que le permite utilizar un sustrato presente en el medio que de otro modo no podría usar, tal como la manosa o la xilosa (por ejemplo, consulte los documentos US 5.767.378; US 5994629). Sin embargo, más típicamente, se usa la selección negativa porque es más eficiente, ya que utiliza agentes selectivos tales como herbicidas o antibióticos que matan o inhiben el crecimiento de células de plantas no transformadas y reducen la posibilidad de quimeras. Los genes de resistencia que son efectivos frente a los agentes selectivos negativos se proporcionan en el ADN extraño introducido usado para la transformación de la planta. Por ejemplo, uno de los agentes selectivos más populares usados es el antibiótico kanamicina, junto con el gen de resistencia neomicina fosfotransferasa (*np<sup>II</sup>*), que confiere resistencia a la kanamicina y antibióticos relacionados (véase, por ejemplo, Messing y Vierra, *Gene* 19: 259). 268 (1982); Bevan et al., *Nature* 304: 184-187 (1983)). Sin embargo, se pueden usar muchos antibióticos y genes de resistencia a antibióticos diferentes para fines de transformación (consulte los documentos US 5034322, US 6174724 y US 6255560). Además, se han usado varios herbicidas y genes de resistencia a herbicidas con fines de transformación, incluido el gen *bar*, que confiere resistencia al herbicida fosfinotricina (White et al., *Nucl Acids Res* 18: 1062 (1990), Spencer et al., *Theor Appl Genet* 79: 625-631 (1990), US 4795855, US 5378824 y US 6107549). Además, el gen *dhfr*, que confiere resistencia al agente anticancerígeno metotrexato, se ha usado para la selección (Bourouis et al., *EMBO J.* 2(7): 1099-1104 (1983).

Los genes se pueden introducir de forma dirigida al sitio usando recombinación homóloga. La recombinación homóloga permite modificaciones específicas del sitio en genes endógenos y, por lo tanto, se pueden corregir mutaciones heredadas o adquiridas, y/o se pueden preparar por ingeniería nuevas alteraciones en el genoma. La recombinación homóloga y la integración dirigida a sitio en plantas se analizan, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 5.451.513; 5.501.967 y 5.527.695.

Los métodos para producir plantas transgénicas son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las plantas transgénicas pueden producirse ahora mediante una variedad de diferentes métodos de transformación que incluyen, pero no están limitados a, la electroporación; microinyección; bombardeo con microproyectiles, también conocido como aceleración de partículas o bombardeo biolístico; transformación mediada por virus; y la transformación mediada por *Agrobacterium*. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. Nos. 5.405.765; 5.472.869; 5.538.877; 5.538.880; 5.550.318; 5.641.664; 5.736.369 y 5.736.369; y las Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional Nos. WO/2002/038779 y WO/2009/117555; Lu et al., (*Plant Cell Reports*, 2008, 27: 273-278); Watson et al., *Recombinant DNA*, Scientific American Books (1992); Hinchee et al., *Bio/Tech.* 6:915-922 (1988); McCabe et al., *Bio/Tech.* 6:923-926 (1988); Toriyama et al., *Bio/Tech.* 6:1072-1074 (1988); Fromm et al., *Bio/Tech.* 8:833-839 (1990); Mullins et al., *Bio/Tech.* 8:833-839 (1990); Hiei et al., *Plant Molecular Biology* 35:205-218 (1997); Ishida et al., *Nature Biotechnology* 14:745-750 (1996); Zhang et al., *Molecular Biotechnology* 8:223-231 (1997); Ku et al., *Nature Biotechnology* 17:76-80 (1999); y, Raineri et al., *Bio/Tech.* 8:33-38 (1990). Otras referencias que enseñan la transformación de las plantas de cannabis y la producción de tejido de callo incluyen Rahaarj et al 2006, "Callus Induction and Phytochemical Characterization of Cannabis sativa Cell Suspension Cultures", *Indo. J. Chem* 6 (1) 70-74; y "The biotechnology of Cannabis sativa" by Sam R. Zwenger, electronically published abril, 2009.

El bombardeo con microproyectiles también se conoce como aceleración de partículas, bombardeo biolístico y la pistola de genes (Pistola de genes Biolistic®). La pistola de genes se usa para disparar gránulos que están recubiertos con genes (p. ej., para los rasgos deseados) en semillas de plantas o tejidos de plantas con el fin de que las células de la planta expresen los nuevos genes. La pistola de genes usa un explosivo real (calibre .22 en blanco) para impulsar el material. También se puede usar aire comprimido o vapor como propelente. La pistola de genes Biolistic® se inventó en 1983-1984 en la Universidad de Cornell por John Sanford, Edward Wolf y Nelson Allen. Esta y su marca registrada son ahora propiedad de E. I. du Pont de Nemours and Company. La mayoría de las especies de plantas se han transformado usando este método.

*Agrobacterium tumefaciens* es una bacteria natural que es capaz de insertar su ADN (información genética) en las plantas, dando lugar a un tipo de lesión en la planta conocida como corona de agallas. La mayoría de las especies de plantas pueden transformarse ahora usando este método, incluidas las especies de cucurbitáceas. Una planta transgénica formada usando los métodos de transformación con *Agrobacterium* típicamente contiene un solo gen en un cromosoma, aunque son posibles múltiples copias. Dichas plantas transgénicas pueden referirse como hemicigotas para el gen añadido. Un nombre más preciso para una planta de este tipo es un segregante independiente, porque cada planta transformada representa un evento único de integración de ADN-T (Patente de EE. UU. No. 6.156.953). Un locus transgénico se caracteriza generalmente por la presencia y/o ausencia del transgén. Un genotipo

heterocigoto en el que un alelo corresponde a la ausencia del transgén también se designa hemicingótico (Patente de EE. UU. No. 6.008.437).

5 Los métodos generales de transformación y los métodos específicos para transformar ciertas especies de plantas (p. ej., el maíz) se describen en las Patentes de EE. UU Nos. 4940838, 5464763, 5149645, 5501967, 6265638, 4693976, 5635381, 5731179, 5693512, 6162965, 5693512, 5981840, 6420630, 6919494, 6329571, 6215051, 6369298, 5169770, 5376543, 5416011, 5569834, 5824877, 5959179, 5563055, y 5968830.

10 Los ejemplos no limitativos de métodos para transformar plantas de cannabis y los métodos de cultivo de tejidos de cannabis se describen en Zweger (*The Biotechnology of Cannabis sativa*, abril de 2009); MacKinnon (*Genetic transformation of Cannabis sativa Linn: a multi purpose fiber crop*, doctoral thesis, University of Dundee, Escocia, 2003), MacKinnon et al. (*Progress towards transformation of fiber hemp*, Scottish Crop Research, 2000), y US 20120311744. La transformación puede ser física, química y/o biológica.

#### Métodos de mejoramiento

15 Los métodos de mejoramiento clásicos se describen en la presente memoria para introducir uno o más casetes de expresión recombinantes de la presente descripción en otras variedades de plantas u otras especies muy relacionadas que son compatibles para cruzarse con la planta transgénica de la presente descripción.

En algunas realizaciones, dicho método comprende (i) cruzar una cualquiera de las plantas de la presente descripción que comprende el casete de expresión como un donante a una línea de planta receptora para crear una población F1; (ii) seleccionar descendientes que tengan el casete de expresión. Opcionalmente, la descendencia puede seleccionarse adicionalmente ensayando la expresión del gen de interés.

20 En algunas realizaciones, se transfieren cromosomas completos de la planta donante. Por ejemplo, la planta transgénica con el casete de expresión puede servir como un progenitor masculino o femenino en una polinización cruzada para producir plantas descendientes, en donde al recibir el transgén de la planta donante, las plantas descendientes tienen el casete de expresión.

25 En un método para producir plantas que tienen el casete de expresión, la fusión de protoplastos también se puede usar para la transferencia del transgén de una planta donante a una planta receptora. La fusión de protoplastos es una unión inducida o espontánea, tal como una hibridación somática, entre dos o más protoplastos (células en las que las paredes celulares se eliminan mediante tratamiento enzimático) para producir una única célula bi o multinucleada. La célula fusionada que incluso puede obtenerse con especies de plantas que no pueden ser cruzarse en la naturaleza se somete a cultivo tisular en una planta híbrida que exhibe la combinación deseable de rasgos. Más específicamente, se puede obtener un primer protoplasto a partir de una planta que tiene el casete de expresión. Se puede obtener un segundo protoplasto a partir de una segunda línea de plantas, opcionalmente a partir de otra especie o variedad de plantas, preferiblemente a partir de la misma especie o variedad de plantas, que comprende características comercialmente deseables, tales como, pero no limitadas a, resistencia a enfermedades, resistencia a insectos, características valiosas en el grano (p. ej., aumento del peso de la semilla y/o tamaño de la semilla), etc. Los protoplastos se fusionan entonces usando los procedimientos tradicionales de fusión de protoplastos, que son conocidos en la técnica para producir el cruce.

35 Alternativamente, puede emplearse el rescate de embriones en la transferencia del casete de expresión de una planta donante a una planta receptora. El rescate de embriones se puede usar como un procedimiento para aislar embriones de cruces en los que las plantas no producen semillas viables. En este proceso, el ovario fertilizado o la semilla inmadura de una planta se somete a cultivo de tejidos para crear nuevas plantas (véase Pierik, 1999, *In vitro culture of higher plants*, Springer, ISBN 079235267x, 9780792352679).

45 En algunas realizaciones, la planta receptora es una línea de élite que tiene uno o más ciertos rasgos deseados. Los ejemplos de rasgos deseados incluyen, pero no están limitados a, aquellos que dan lugar a un aumento en la producción de biomasa, producción de químicos específicos, aumento en la producción de semillas, mejora en la calidad del material vegetal, aumento en el contenido de aceite de las semillas, etc. Los ejemplos adicionales de rasgos deseados incluyen resistencia a plagas, vigor, tiempo de desarrollo (tiempo de recolección), contenido de nutrientes aumentado, nuevos patrones de crecimiento, sabores o colores, tolerancia a la sal, calor, sequía y frío, y similares. Los rasgos deseados también incluyen genes marcadores seleccionables (p. ej., genes que codifican resistencia a herbicidas o antibióticos usados solo para facilitar la detección o selección de células transformadas), genes de biosíntesis de hormonas que dan lugar a la producción de una hormona vegetal (p. ej., auxinas, giberelinas, citoquininas, ácido abscísico y etileno que se usan solo para la selección), o genes informadores (p. ej., luciferasa,  $\beta$ -glucuronidasa, cloranfenicol acetil transferasa (CAT, etc.). La planta receptora también puede ser una planta con composiciones químicas preferidas, p. ej., composiciones preferidas para uso médico o aplicaciones industriales.

55 Los métodos de mejoramiento clásicos se pueden usar para producir nuevas variedades de cannabis de acuerdo con la presente descripción. Los híbridos F1 recién desarrollados se pueden reproducir a través de la reproducción asexual.

Poblaciones de polinización abierta. La mejora de las poblaciones de polinización abierta de cultivos tales como el centeno, muchos maizales y remolachas azucareras, hierbas herbáceas, leguminosas tales como la alfalfa y el trébol y los cultivos de árboles tropicales tales como el cacao, el coco, la palma aceitera y algo de caucho, depende esencialmente de la modificación de las frecuencias génicas hacia la fijación de alelos favorables mientras se mantiene un alto grado de heterocigosidad (pero lejos del máximo). La uniformidad en dichas poblaciones es imposible y la veracidad de tipo en una variedad de polinización abierta es una característica estadística de la población en su conjunto, no una característica de las plantas individuales. Por lo tanto, la heterogeneidad de las poblaciones de polinización abierta contrasta con la homogeneidad (o prácticamente) de las líneas consanguíneas, los clones y los híbridos.

5 Los métodos de mejora de la población se dividen de forma natural en dos grupos, aquellos basados en la selección puramente fenotípica, normalmente llamada selección en masa, y aquellos basados en la selección con ensayos de progenie. La mejora interpoblación utiliza el concepto de poblaciones reproductoras abiertas; permitiendo que los genes fluyan de una población a otra. Las plantas en una población (variedad cultivada, cepa, ecotipo o cualquier fuente de germoplasma) se cruzan de forma natural (p. ej., por el viento) o a mano o por abejas (comúnmente *Apis mellifera* L. o *Megachile rotundata* F.) con plantas de otras poblaciones. La selección se aplica para mejorar una (o a veces ambas) población(es) aislando las plantas con rasgos deseables de ambas fuentes.

10 Hay básicamente dos métodos principales de mejora de las poblaciones de polinización abierta. En primer lugar, está la situación en la que una población se cambia en masa por un procedimiento de selección elegido. El resultado es una población mejorada que se puede propagar indefinidamente mediante el apareamiento aleatorio en sí misma de forma aislada. En segundo lugar, la variedad sintética logra el mismo resultado final que la mejoría de la población, pero no se puede propagar como tal; debe ser reconstruida a partir de líneas o clones parentales. Estos procedimientos de fitomejoramiento para mejorar las poblaciones de polinización abierta son bien conocidos por los expertos en la técnica, y las revisiones completas de procedimientos de fitomejoramiento usados para mejorar plantas de polinización cruzada se encuentran en numerosos textos y artículos, incluyendo: Allard, Principles of Plant Breeding, John Wiley & Sons, Inc. (1960); Simmonds, Principles of Crop Improvement, Longman Group Limited (1979); Hallauer y Miranda, Quantitative Genetics in Maize Breeding, Iowa State University Press (1981); y, Jensen, Plant Breeding Methodology, John Wiley & Sons, Inc. (1988).

20 Selección en masa. En la selección en masa, las plantas individuales deseables se eligen, se cosechan y la semilla se compone sin ensayos de progenie para producir la siguiente generación. Dado que la selección se basa únicamente en el progenitor materno, y que no hay control sobre la polinización, la selección en masa equivale a una forma de apareamiento aleatorio con selección. Como se indica en la presente memoria, el propósito de la selección en masa es aumentar la proporción de genotipos superiores en la población.

30 Sintéticos. Una variedad sintética se produce cruzando entre sí varios genotipos seleccionados para una buena capacidad de combinación en todas las combinaciones híbridas posibles, con el mantenimiento posterior de la variedad mediante polinización abierta. Si los progenitores son (más o menos endogámicos) líneas propagadas por semillas, como en algunas remolacha azucarera y judías (*Vicia*) o clones, tal como en hierbas herbáceas, tréboles y alfalfa, no establece ninguna diferencia en principio. Los progenitores se seleccionan en función de la capacidad general de combinación, a veces mediante cruces de ensayo o *topcrosses*, más generalmente por policruces. Las líneas de semillas parentales pueden ser deliberadamente consanguíneas (p. ej., mediante autofecundación o cruce de hermanos). Sin embargo, incluso si los progenitores no son deliberadamente consanguíneos, la selección dentro de las líneas durante el mantenimiento de la línea garantizará que se produzca cierta consanguinidad. Los progenitores clonales, por supuesto, permanecerán sin cambios y serán altamente heterocigotos.

40 Si un sintético puede ir directamente desde la parcela de producción de semillas parentales al agricultor o primero debe someterse a uno o dos ciclos de multiplicación, depende de la producción de las semillas y de la escala de la demanda de las semillas. En la práctica, los pastos y los tréboles generalmente se multiplican una o dos veces y, por lo tanto, se eliminan considerablemente del sintético original.

45 Aunque a veces se usa la selección en masa, el ensayo de la progenie se prefiere generalmente para los policruces, debido a su simplicidad operativa y relevancia evidente para el objetivo, a saber, la explotación de la capacidad de combinación general en un sintético.

50 Los números de líneas o clones parentales que entran en un sintético varían ampliamente. En la práctica, el número de líneas parentales varía de 10 a varios cientos, con un promedio de 100-200. Se esperaría que los sintéticos de base amplia formados a partir de 100 o más clones sean más estables durante la multiplicación de las semillas que los sintéticos de base estrecha.

55 Variedades de pedigrí. Una variedad de pedigrí es un genotipo superior desarrollado a partir de la selección de plantas individuales de una población segregada seguida por la propagación y el aumento de semillas de descendencia autopolinizada y ensayo cuidadoso del genotipo durante varias generaciones. Este es un método de polinización abierta que funciona bien con especies naturalmente autopolinizantes. Este método se puede usar en combinación con la selección en masa en el desarrollo de variedades. Las variaciones en el pedigrí y la selección en masa en combinación son los métodos más comunes para generar variedades en cultivos autopolinizados.

Híbridos. Un híbrido es una planta individual que resulta de un cruce entre progenitores de genotipos diferentes. Los híbridos comerciales se usan ahora ampliamente en muchos cultivos, incluyendo maíz (maíz), sorgo, remolacha azucarera, girasol y brócoli. Los híbridos se pueden formar de varias formas diferentes, incluyendo cruzando dos progenitores directamente (híbridos de un solo cruce), cruzando un híbrido de un solo cruce con otro parental (híbridos de tres vías o de triple cruzamiento), o cruzando dos híbridos diferentes (híbridos de cuatro vías o de doble cruzamiento).

Hablando estrictamente, la mayoría de los individuos en una población exogámica (es decir, de polinización abierta) son híbridos, pero el término generalmente se reserva para los casos en los que los progenitores son individuos cuyos genomas son lo suficientemente distintos como para ser reconocidos como especies o subespecies diferentes. Los híbridos pueden ser fértiles o estériles dependiendo de las diferencias cualitativas y/o cuantitativas en los genomas de los dos progenitores. La heterosis, o vigor del híbrido, generalmente se asocia con un aumento de la heterocigosidad que produce un aumento del vigor del crecimiento, la supervivencia y la fertilidad de los híbridos en comparación con las líneas parentales que se usaron para formar el híbrido. La heterosis máxima generalmente se logra al cruzar dos líneas genéticamente diferentes, altamente consanguíneas.

Esta descripción se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitativos.

#### Cannabis de especialidad

La presente descripción se basa en parte en el descubrimiento de nuevas variedades de cannabis de especialidad con terpenos únicos y perfiles de cannabinoides que se pueden cultivar para producir cannabis con efectos secundarios de THC reducidos y mayores usos medicinales.

Las variedades cultivadas "recreativas" de marihuana contemporáneas que se encuentran actualmente disponibles han sido cultivadas y seleccionadas principalmente por su contenido de THC, sin prestar mucha atención a su aroma de terpenoides y química de sabor, o por su producción de los otros cannabinoides (CB), tales como el CBD, THCV, CBC, CBG, etc. De hecho, casi el 99% del cannabis vendido por los dispensarios en California para fines médicos contiene menos del 1% de CB distintos de THC. (comunicación personal con SC Laboratories y Halent Laboratory, 2013).

Si bien el THC tiene un valor medicinal considerable, puede ser responsable de una variedad de efectos secundarios mal tolerados que incluyen ansiedad, mareos, taquicardia, astenia, etc. Recientemente, se ha descubierto que la administración de CBD reduce o mejora algunos efectos indeseables del THC, incluyendo la intoxicación, sedación y taquicardia, a la vez que aporta propiedades analgésicas, antieméticas y anticarcinogénicas (Russo y Guy, 2006, *Medical Hypotheses* (2006) 66, 234-246). También ha surgido evidencia de que el CBD puede contribuir a los efectos anti-ansiedad de las variedades de cannabis con THC. Véase, "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug." (*Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(Supl):S104-S117). También ha surgido evidencia de que el CBD puede mejorar el deterioro de la memoria causado por el THC. Véase, Morgan, Celia JA, et al. "Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study." *The British Journal of Psychiatry* 197.4 (2010): 285-290. También se ha demostrado que otros cannabinoides distintos del THC (CB) tienen usos medicinales extensos (Tabla 1).

El THC es producido principalmente por variedades de cannabis de droga de hoja estrecha y ancha. El CBD es producido principalmente por las variedades de cannabis de fibra de hoja estrecha y ancha, comúnmente conocidas como cáñamo. También se pueden encontrar otros CB distintos de THC, tales como THCV y CBDV, en variedades naturales (Meijer y Hammond 2005, *Euphytica* 145: 189-198). La producción de CBC se asocia con el cannabis juvenil y algunas variedades naturales que se encuentran en la India (Meijer y Hammond 2009, *Euphytica* 165: 293-311).

El entrecruzamiento de variedades de cannabis de droga y otras naturales puede producir variedades cultivadas que producen tanto THC como otros CB, en cantidades que superan con creces las variedades de drogas o fibras de cannabis autóctonas (véase Clarke, RC et al. "Cannabis: Evolution and Ethnobotany" University of California Press 2013). Desafortunadamente, dichos cruces han sido raros y solo han producido variedades de cannabis que carecen de los constituyentes terpenoides responsables del atractivo aroma y sabor. Además, dichas variedades también carecen de los efectos de séquito sinérgicos de diversas combinaciones de terpeno-cannabinoides (2011, *Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*, *British Journal of Pharmacology*, 163:1344-1364, Tabla 2).

Se han identificado problemas similares con las administraciones orales de extractos de cannabis tales como Marinol® (dron-abinol) y Sativex®, que tienen mayores efectos secundarios y una menor aceptación por parte del consumidor, en parte debido a la falta de efectos de séquito de los terpenos y falta de aroma/sabores positivos (véase, Hazenkamp et al 2013, "The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids-An international Cross-Sectional Survey on Administration forms" *Journal of Psychoactive drugs* 45 (3) 199-210; McPartland y Russo 2001 "Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?" Hayworth Press).

Por ejemplo, todas las variedades conocidas de cannabis de quimiotipo II (genotipo BT/BD) exhiben perfiles de terpenos dominados por el mirceno. Es decir, estas variedades de cannabis producen mirceno a niveles más altos que cualquier otro terpeno. Como tales, estas variedades no presentan diversos perfiles de terpenos y carecen del aroma



variado, la sensación organoléptica del cannabis de especialidad de la presente descripción. El aroma y los sabores para las variedades con mirceno dominante tienden a ser de "tono único", con los altos niveles de mirceno dominando el perfil de sabor y aroma. Además, como el mirceno está asociado con el efecto de "apalancamiento" del cannabis, estas variedades producen menos efectos funcionales con mayor sedación.

5 La presente descripción proporciona plantas de cannabis de especialidad con THC y CB, y perfiles de terpenos deseables. En algunas realizaciones, el nivel de CB (p. ej., CBD o CBDv) en plantas de cannabis secas de la presente descripción es mayor en comparación con el de plantas de cannabis recreativas secas, tales como la cepa 'White Widow'. En algunas realizaciones, el nivel de THC en las plantas de cannabis secas de la presente descripción es más bajo en comparación con el de las plantas de cannabis recreativas secas, tales como la cepa 'White Widow'. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción es una planta de quimiotipo II. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción produce más del 1,5% de uno cualquiera de los CB. En algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción también tienen perfiles de terpenos que no están dominados por el mirceno. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene contenidos más altos de aceite de terpeno que superan los altos perfiles de mirceno.

En algunas realizaciones, las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción se han mejorado para producir altos contenidos de aceite de terpeno. En las variedades cultivadas de cannabis actualmente disponibles, el aumento del contenido de aceite de terpeno es impulsado en gran medida por el aumento del contenido de mirceno, que puede aumentar el efecto de "apalancamiento" y eclipsar los efectos de los otros terpenos. En contraste con la práctica actual, los programas de mejoramiento de la presente descripción se diseñaron para producir variedades de cannabis de especialidad con un mayor contenido de aceite de terpeno con perfiles de terpenos en los que el mirceno tiene un contenido relativo de terpenos inferior a dos tercios del perfil de terpenos. En otras realizaciones, los programas de mejoramiento de la presente descripción se diseñaron para producir variedades cultivadas con alto contenido de aceite de terpeno en los que el mirceno no era el terpeno dominante.

## 25 Ejemplos

Ejemplo 1. Análisis químico de cannabinoides y terpenos.

Los análisis químicos de las variedades de cannabis de especialidad parental y de progenie de la presente descripción se llevaron a cabo usando técnicas estándar de separación química bien conocidas por los expertos en la técnica. La identificación cualitativa de cannabinoides y terpenos se llevó a cabo mediante GCMS, mientras que el análisis cuantitativo se realizó mediante GC-FID y/o HPLC-PDA (matriz de fotodiodos). Los análisis de campo iniciales de los cannabinoides se realizaron mediante cromatografía en capa fina como se describe en ("Cannabis Inflorescence & Leaf QC" de The American Herbal Pharmacopeia 2013). Los ensayos internos para cannabinoides incluyeron métodos ortogonales de GC-FID y HPLC para el nivel más alto de exactitud.

Las muestras se prepararon moliendo ~ 5 g de material de flor de cannabis seco en un molinillo de café. De este material homogeneizado, se pusieron 500 ± 20 mg en un vial de batidor de bolas con ~ 1 g de perlas de 2 mm y 5 mL de disolución de trabajo. Cada muestra se puso en el batidor de bolas (BioSpec Products Inc.) y se homogeneizó a alta temperatura durante 3 minutos. Los viales se centrifugaron a 1.350 xg, se decantaron en tubos falcon de 50 mL y el proceso se repitió con una disolución de trabajo nueva. Después de la segunda extracción, se retiraron los tapones, los viales se decantaron en los tubos falcon apropiados y los viales se enjuagaron en los tubos falcon con 5 mL adicionales de disolución de trabajo. Para muestras sospechosas de tener concentraciones más bajas de analitos (es decir, <10% de THC o contenido total de terpenos ~ 0,5%), se podrían emplear porciones de 3 mL de disolución de trabajo. Aproximadamente 2 mL de los extractos se pusieron en tubos de centrifuga de 2 mL, y los viales se centrifugaron a 9.500 xg durante 5 minutos. El sobrenadante se puso en un vial de GC para análisis de terpenos sin dilución. El sobrenadante también se diluyó con una disolución de trabajo para análisis por GC y HPLC. Una dilución de 1:40 proporcionó la concentración apropiada para el análisis de los cannabinoides presentes en concentraciones superiores al 1,5%, mientras que una dilución de 1:3 permitió el análisis de los cannabinoides por debajo de este nivel.

i. Terpenoides por cromatografía de gases-detector de ionización de llama (GC-FID)

Los terpenos se cuantificaron mediante un método desarrollado en un instrumento GC-FID de Perkin Elmer™ (Waltham, MA). Este método separa y cuantifica 17 terpenoides diferentes que se encuentran comúnmente en el tejido de las plantas de cannabis. Los terpenoides se cuantifican cada uno por sus propias curvas de calibración individuales generadas con estándares de referencia analíticos (Sigma Aldrich) y todos usan n-nonano como estándar interno.

La instrumentación incluye un cromatógrafo de gases Clarus 680 (GC) equipado con un automuestreador, una columna Elite-5 (Perkin Elmer™ (Waltham, MA), 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 µm de diámetro de espesor de la película) y un detector de ionización de llama (FID). El control del instrumento y la adquisición de datos y los análisis se realizaron con la versión 1.2.3.4 del software TotalChrom (Perkin Elmer™, Waltham, MA).

Las curvas de calibración se generaron inyectando cada estándar por triplicado y las RSD proporcionaron la medida de precisión, mientras que la exactitud absoluta se determinó comparando las concentraciones de los estándares predichas por la curva de calibración con sus valores "conocidos" determinados por las relaciones de dilución. Los

estándares internacionales de exactitud y precisión de AOAC se usaron como pautas de calidad para cada calibración. Los estándares de verificación se ejecutaron al inicio, en la mitad y al final de cada análisis, y la recalibración se realizó cuando variaron más de +/- 5% de su respuesta promedio inicial. Los niveles que no cumplieron con los criterios de aceptación y los analitos no se cuantificaron en esos niveles hasta que la recalibración del instrumento corrigió la deficiencia. La mayoría de las curvas fueron lineales a casi dos órdenes de magnitud y se basaron en la masa de muestra extraída (500 mg) y los dos volúmenes de extracción posibles (3x3 mL o 3x5 mL), lo que proporcionó una cuantificación de los niveles de terpenos del 0,01-0,9% o 0,02 1,5% (típico) en la matriz de la planta. En algunas realizaciones, las mediciones de GC-FID para terpenos se realizaron por triplicado para proporcionar intervalos de confianza del 95% para cada medición de terpeno. En algunas realizaciones, solo se realizó una única medición y los intervalos de confianza se designaron como N/A.

#### ii. Cannabinoides por GC-FID

Los cannabinoides también se cuantificaron mediante un método analítico desarrollado y ejecutado en un instrumento GC-FID de Perkin Elmer™ (Waltham, MA). Este método fue desarrollado para separar seis cannabinoides neutros, CBD, CBG, CBN, THC, Δ8-THC y CBC. Cada uno de los cannabinoides se cuantifica por sus propias curvas de calibración individuales generadas con estándares de referencia analítica (Restek) y todos usan tricoseno como el estándar interno. El tiempo de retención de THCV se determinó mediante el análisis de THV01 (*vide infra*) por GCMS, sin embargo, dado que los estándares analíticos no estaban disponibles, se "cuantificó" haciendo referencia a la curva de calibración para THC.

No hubo necesidad de considerar la separación cromatográfica de formas ácidas de los cannabinoides debido a su conversión inmediata a forma neutra en el inyector calentado del instrumento, aunque se realizó un estudio exhaustivo de la eficiencia de conversión de THCA y se describe en la sección iv. (análisis ortogonales de todas las muestras).

La instrumentación incluye un cromatógrafo de gases Clarus 680 (GC) equipado con un automuestreador, una columna Elite-1 (Perkin Elmer™ (Waltham, MA), 30 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 μm de diámetro del grosor de la película) y un detector de ionización de llama (FID). El control del instrumento y la adquisición de datos y los análisis se realizaron con la versión 1.2.3.4 del software TotalChrom (Perkin Elmer™, Waltham, MA).

Las curvas de calibración se generaron inyectando cada estándar por triplicado y las RSD proporcionaron la medida de precisión, mientras que la exactitud absoluta se determinó comparando las concentraciones de los estándares predichas por la curva de calibración con sus valores "conocidos" determinados por las relaciones de dilución. Los estándares internacionales de exactitud y precisión de AOAC se usaron como pautas de calidad para cada calibración. Los estándares de verificación se ejecutaron al inicio, en la mitad y al final de cada análisis, y la recalibración se realizó cuando variaron más de +/- 5% de su respuesta promedio inicial. Los niveles que no cumplieron con los criterios de aceptación y los analitos no se cuantificaron en esos niveles hasta que la recalibración del instrumento corrigió la deficiencia. Debido a la naturaleza muy lineal del detector de FID, el ensayo de cannabinoides por GC-FID generalmente proporcionó resultados satisfactorios en casi dos órdenes de magnitud (hasta 1,0 mg/mL), sin embargo, con el fin de usar las mismas disoluciones de calibración y procedimientos de "validación" tanto para GC como para HPLC, el rango se redujo al del método de HPLC. Sobre la base de la masa de muestra extraída (500 mg) y una extracción de 3x3 mL (muestras con poco aceite), una dilución de 1:3 proporcionó una cuantificación de los niveles de cannabinoides del 0,09-1,35% y la dilución de 1:40 del 1,15-18% en la matriz de la planta. Una extracción de 3x5 mL (muestras con alto contenido de aceite, típica), una dilución de 1:3 proporcionó una cuantificación de los niveles de cannabinoides del 0,14-2,25% y la dilución de 1:40 del 1,9-30% en la matriz de la planta.

En algunas realizaciones, las mediciones de GC-FID para los cannabinoides se realizaron por triplicado para proporcionar intervalos de confianza del 95% para cada medición de cannabinoides. En algunas realizaciones, solo se realizó una única medición y los intervalos de confianza se designaron como N/A.

#### iii. Cannabinoides por cromatografía líquida de alto rendimiento - detector de matriz de fotodiodos (HPLC-PDA)

Se desarrolló un ensayo de HPLC-PDA (también conocido como HPLC-DAD, o simplemente HPLC) como un método ortogonal para GC-FID para análisis de cannabinoides. Este método cuantifica seis cannabinoides neutros (CBD, CBG, CBN, THC, Δ8-THC y CBC), así como el THCA sobre la base de las curvas de calibración generadas con estándares analíticos y un estándar de referencia interno (ibuprofeno). El único cannabinoide ácido que está disponible como estándar analítico en los Estados Unidos es el THCA, por lo que los niveles de CBDA, CBGA y THCVA se estiman por referencia a la calibración de THCA.

Los análisis de HPLC se realizaron usando un sistema de HPLC Perkin Elmer™ (Waltham, MA) compuesto por una bomba binaria Flexar FX-15, un administrador de disolventes Flexar 5-CH, un automuestreador FX UHPLC y un horno de columna Peltier LC. Los datos de U se recogieron a 228nm y 280nm con un detector de UHPLC Flexar FX-PDA. La cromatografía se realizó en una columna Brownlee SPP C18 (PKI N9308411, 2,7 μm, 3,0x150mm), protegida por una precolumna Brownlee SPP C18 (2,7μm, 2,1x5mm). El control del sistema de HPLC, la adquisición de datos y los análisis se realizaron con la versión 3.4.1.5904 del software Chromera.

La calibración se logró realizando una curva de calibración de cinco puntos (0,016 - 0,25mg/mL para cada analito) seguido de un análisis de regresión lineal. Este análisis se realizó con el software Microsoft Excel (Redmond, WA).

Las curvas de calibración se generaron mediante la inyección de cada estándar por triplicado y las RSD proporcionaron la medida de precisión, mientras que la exactitud absoluta se determinó comparando las concentraciones de los estándares predichos por la curva de calibración con sus valores "conocidos" determinados por las relaciones de dilución. Los estándares internacionales de exactitud y precisión de AOAC se usaron como pautas de calidad para cada calibración. Los estándares de verificación se ejecutaron al inicio, en la mitad y al final de cada análisis, y la recalibración se realizó cuando variaron más de +/- 5% de su respuesta promedio inicial.

En algunas realizaciones, las mediciones de HPLC para cannabinoides se realizaron por triplicado con el fin de proporcionar intervalos de confianza del 95% para cada medición de cannabinoides. En algunas realizaciones, solo se realizó una única medición y los intervalos de confianza se designaron como N/A. En estos casos, se usó un HPLC Agilent™ 1290 con un caudal de 0,5 mL/min en una columna Poroshell 120 EC-C18, 2,1x150 mm, 2,7 µm.

#### iv. Análisis ortogonales de todas las muestras

El contenido de cannabinoides se cuantificó tanto por GC-FID como por HPLC. La principal diferencia entre GC y HPLC es que GC implica estrés térmico y principalmente resuelve los analitos por puntos de ebullición, mientras que HPLC no implica calor y principalmente resuelve los analitos por polaridad. Hay varias razones por las que es deseable este enfoque ortogonal para los análisis para obtener resultados altamente exactos y reproducibles en la determinación del quimiotipo. La primera razón está relacionada con la diferencia entre los cannabinoides producidos naturalmente por la planta (los cannabinoides ácidos) y los que son bioactivos (los cannabinoides neutros). El cannabis biosintetiza todos los cannabinoides en sus formas ácidas relativamente inestables, y estas formas generalmente no son bioactivas en el sentido tradicional. La aplicación de calor (llama, vaporizador, horno, etc.) provoca una pérdida del grupo ácido carboxílico y genera las formas neutras de los cannabinoides, que son generalmente las formas bioactivas que se buscan, sin embargo, este proceso es muy variable y no cuantitativo. Si se quiere conocer el perfil fitoquímico nativo de la planta, entonces se debe usar HPLC ya que este ensayo no implica calor. Si se quiere conocer la posible cantidad disponible de cannabinoides bioactivos, entonces se debe usar GC ya que la conversión a estas formas en el inyector del GC es una parte inherente del método analítico.

La segunda razón también está relacionada con la diferencia entre los cannabinoides ácidos y neutros, pero tiene que ver con la disponibilidad de estándares analíticos para calibrar los instrumentos. Si bien todos los cannabinoides neutros (THC, CBG, CBC, CBD y CBN) están disponibles como estándares analíticos, el THCA es el único cannabinoide ácido disponible como un estándar analítico y los instrumentos solo se calibraron para la cuantificación usando estándares analíticos reales. Técnicamente, el ensayo de HPLC podría caracterizar los quimiotipos de origen natural, pero los analitos ácidos no están disponibles como estándares, por lo que esta cuantificación es aproximada y se considera solo con fines informativos. Todos los analitos ácidos se cuantifican por referencia a la curva de calibración para THCA, y esto no es una suposición irrazonable ya que muchos de ellos tienen aproximadamente las mismas propiedades espectrales. El ensayo de GC se calibra con estándares analíticos, pero estos son los cannabinoides neutros y su formación a partir de los cannabinoides ácidos de origen natural en el inyector de GC no es cuantitativa, lo que complica la caracterización exacta del quimiotipo natural.

La razón final es simplemente tener una verificación cruzada interna de nuestros resultados mediante el uso de métodos de ensayo ortogonales. Cada tipo de ensayo (GC y HPLC) tiene sus fortalezas y debilidades, y al usar ambos métodos se pueden comparar los resultados y asegurar que tanto la identificación como la cuantificación de los componentes son exactas. Una advertencia a esto, como se mencionó anteriormente, es que la conversión de las formas ácidas a las formas neutras no es cuantitativa debido a la degradación térmica. Bajo las condiciones altamente optimizadas de un inyector de GC, hemos encontrado que la conversión puede variar entre el 75-85% (para los estándares analíticos de THCA), mientras que las muestras de cannabis generalmente tienen una conversión del 70-80%. En la bibliografía también se describen tasas de conversión similares para instrumentos analíticos altamente optimizados (Dussy et al. 2004). Debido a esta conversión incompleta, nuestros resultados de GC son consistentemente un 20-30% más bajos que los resultados de HPLC para muestras de cannabis. Esta misma eficiencia de conversión puede aplicarse para estimar la disponibilidad máxima de THC sobre la base del contenido de THCA cuando el cannabis se fuma o se vaporiza.

#### v. "Validación" del método

Con el fin de demostrar el rendimiento de un método de análisis, se puede llevar a cabo un proceso sistemático conocido y la validación del método. Este proceso demuestra que el método es adecuado para el propósito previsto y es necesario para el uso seguro de ese método, garantizando que los resultados que se informan son precisos, exactos y que son un reflejo de la muestra. Muy pocos laboratorios en la industria del cannabis intentan validar sus ensayos y este hecho, combinado con un muestreo inadecuado, ha dado lugar a datos erróneos para varias variedades. Con el fin de validar los métodos analíticos empleados para este proyecto, se llevó a cabo un protocolo abreviado similar a la validación de laboratorio único (SLV). La "validación" del ensayo se llevó a cabo mediante la adición de una matriz en blanco con los analitos en concentraciones bajas, medias y altas, y se llevó a cabo el procedimiento del ensayo por duplicado (n=5). Mientras que algunos analitos proporcionaron mejores resultados que otros, las RSD de los analitos, las recuperaciones y las precisiones en estas concentraciones cumplieron con la guía de AOAC (basada en mg/mL). En general, las RSD para los terpenos en las concentraciones bajas, medias y altas (variaron según el terpeno, pero en general 0,016, 0,125 y 1,0 mg/mL) fueron menores del 5%, 4% y 3%, respectivamente. El sesgo absoluto para

estos analitos fue generalmente menor del 10%, 4% y 2%. En general, las RSD para los cannabinoides tanto por GC como por HPLC a las concentraciones bajas, medias y altas (0,016, 0,61 y 0,250 mg/mL) fueron menores del 2%, 2% y 1%, respectivamente. El sesgo absoluto para estos analitos fue generalmente menor del 10%, 2% y 2%. Todos los ensayos proporcionaron relaciones S/N satisfactorias en el nivel más bajo y esto se tomó inicialmente como el LOQ. Después de recalibraciones posteriores (n = 3 en cada nivel), el LOQ se tomó como el nivel más bajo de la curva de calibración que proporcionó una exactitud aceptable (<10% de error) determinada al comparar los niveles de concentración conocidos (determinados por las relaciones de dilución) con los niveles predichos (obtenidos a partir de la curva de señal y calibración). El error entre los valores conocidos y medidos establece la exactitud del método y verifica que las muestras reales no presentan ningún efecto de matriz que influya en las mediciones resultantes. La precisión, o la cercanía de las mediciones individuales, del método también se determina realizando todos los análisis por duplicado (n = 5). La guía para los valores aceptables se tomó de publicaciones proporcionadas por la AOAC.

La validación interna reveló que los métodos de análisis químico descritos anteriormente eran exactos y fiables, y que el uso de métodos ortogonales de análisis proporcionó una verificación interna de los ensayos, así como una comprensión del uso de GC para analizar las moléculas térmicamente inestables. El uso de múltiples relaciones de dilución mantuvo las muestras en los rangos lineales de los ensayos, y la validación del método verificó que se obtuvieron resultados precisos y exactos.

#### vi. Categorización en clases de color

Las asignaciones iniciales a las clases de color se basaron en rasgos fenotípicos y propiedades organolépticas observadas en el campo. Una vez que los recursos internos estuvieron disponibles para análisis más rigurosos, las variedades cultivadas se reasignaron sobre la base del agrupamiento jerárquico aglomerado (AHC) usando los perfiles de terpenos relativos. Se identificaron variedades cultivadas parentales únicas cuando las observaciones de campo sugirieron propiedades únicas y el análisis de los componentes principales (PCA) de los perfiles de terpenos relativos de estas variedades cultivadas junto con las variedades cultivadas existentes sugirió una composición novedosa. En algunos casos, los dos primeros valores propios representaron una porción relativamente pequeña de la varianza, lo que sugiere que la información podría estar oculta en los siguientes factores. Cuando este fue el caso, se generaron círculos de correlación y diagramas de PC para combinaciones de los primeros dos y tres factores (F1, F2 y F3) para garantizar que los mapas fueran una proyección de buena calidad de las tablas de terpenos multidimensionales iniciales.

Cuando se analizaron las variedades cultivadas, se usó el contenido de terpenos relativo tanto para AHC como para PCA. Esto permitió una comparación directa con los perfiles relativos publicados (Hazekamp 2010, Hillig 2004, Grassi 2011), que se consideraron caracterizaciones superiores a las dadas por laboratorios locales que prestaron poca atención a la validación del método. Esto también permitió la comparación directa y la asignación de la clase de color de las variedades cultivadas con diferentes contenidos absolutos de aceite de terpeno. El análisis final de las variedades cultivadas parentales CBD y THC:CBD también se realizó usando niveles absolutos de terpenos, ya que el contenido total mejorado también es una característica novedosa de estas variedades cultivadas.

#### Ejemplo 2. Fenotipos de variedad parental patentados

A continuación, se proporcionan descripciones más detalladas del desarrollo y las características de las clases parentales representativas de las variedades de cannabis de la presente descripción. En algunas realizaciones, las variedades parentales de THC de la presente descripción se seleccionaron por sus morfologías y fenotipos deseables.

#### **GOD13**

Descripción del plantel reproductor parental. Se obtuvieron inflorescencias para una raza autóctona de variedades de clase Oro y las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación. Las semillas que germinaron crecieron idénticamente. Sin embargo, al inicio de la floración, las plántulas se seleccionaron para la fragancia de limoneno/pino-sol más fuerte y se redujeron a dos fenotipos. De estos, se seleccionó el fenotipo individual con la mejor experiencia para el usuario sobre la base de ensayos para crear GOD13, una variedad clasificada en la Clase Oro.

Genética Hipotetizada. *Cannabis indica* ssp. *afghanica* WLD "Purple Afghan" x *C. indica* ssp. *indica* var. *indochinensis* NLD "Lemon Thai" x *C. indica* ssp. *kafiristanica* NLDA.

Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de GOD13 están marcados por conjuntos de foliolos de 3 dedos con capullos de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudo de esta variedad tiende a ser mayor que el de otras variedades de clase oro y los tallos se endurecen más rápido. Los nudos de las raíces aparecen con 7-10 días y las raíces en 10-14 días. El GOD13 crece extremadamente alto y delgado con estiramientos extremos y brotes asimétricos y conjuntos de hojas. Cuando el sistema radicular no está limitado ni podado, esta variedad de variedades de clase oro exhibe un vigor y un estiramiento inigualables. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono azul verdoso profundo (ID de Munsell) con tallos delgados de color verde lima. Los pecíolos están marcados por un puntillismo púrpura que aumenta en los lados expuestos a la luz y el extremo más cercano a la palma del conjunto de foliolos. Los cuerpos de las raíces son típicamente de color completamente blanco brillante. Los tallos irradian un olor acre de olor corporal u orina. La copa

extremadamente escasa y la dominación apical se pueden alterar fácilmente con la eliminación del meristema apical. Los tallos principales también exhiben color púrpura, pero las inflorescencias no son de color púrpura.

Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 3 y 5 foliolos, predominando 3 y en general disminuyendo a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas.

5 Las flores femeninas se extienden debido al gran espacio entre los entrenudos. Cuando las flores se establecen, los brotes y las estructuras de soporte (tallos, hojas, etc.) se cubren rápidamente con un campo extremadamente denso de cuerpos de tricomas. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que su variedad parental y otras variedades de clase oro. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el distintivo aroma de pino-sol de limón de esta variedad después de solo 7-10 días. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactos densos dan paso a la formación de colas de zorro y al "alcance" por los cálices individuales, lo que da lugar a un aumento general en el área de superficie dedicada a la producción de tricomas. En particular, el carácter aceitoso de estas flores distingue a esta clase oro de sus variedades parentales y de otras clases oro. Las texturas son extremadamente pegajosas y fibrosas. Los tallos no se "rompen" sino que se rasgan, pero permanecen unidos a través de cadenas de fibra fuertes.

20 Descripción de la flor terminada. GOD13 produce consistentemente entre los niveles más altos de THCA de cannabis conocidos en California y, a menudo, se caracteriza por un efecto físico intenso y aplastante combinado con un vuelo mental sublime e inspirador. Los aromas de piel de limón, combustible y Pino-Sol se combinan para producir una exhalación pura de mentol cuando se fuman. Destaca por su excelente estimulación del apetito y sexual a menudo acompañada de un sueño ininterrumpido.

25 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y mantenidos calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días). Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan en contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos de una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza el inicio de la floración. Las plantas permanecen en 12/12 de iluminación hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

35 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar como resultado ramas de aproximadamente 30,5 cm (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la recolección es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y como la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible promover un secado uniforme y lento.

40 Datos de rendimiento. El rendimiento se determina sobre una base 'por planta' y se determina mediante las técnicas de cultivo especificadas empleadas. En este caso, la técnica de agricultura de ambiente controlado en interiores (CEA) siguiendo el protocolo descrito en otro lugar de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 días/noche a aproximadamente 30,5 cm (12") de altura vegetativa. La biomasa total ~ 150 g, flores terminadas ~ 50 g, y/o ~ 50 g de semillas por planta.

Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de GOD13 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, como una fuente de extracción de constituyentes de plantas y productos químicos, para materias primas comerciales, fibra y pulpa.

45 Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Los pacientes alaban el sabor y la composición "aceitosa" en comparación con otras variedades de la clase Oro. De hecho, además de la potencia extremadamente alta de sus "efectos de séquito" cannabinoides/terpenoides combinados, los pacientes han notado que esta línea de clase oro es particularmente efectiva para la estimulación sexual y del apetito.

50 Las variedades sabrosas de CBDA con una relación ideal de CBDA:THCA se pueden desarrollar a partir de GOD13 para reducir los efectos secundarios asociados con las variedades de cannabis recreativas existentes relacionadas con GOD13. Además, se pueden desarrollar variedades con THCA reducido que pretenden reducir los efectos secundarios de las variedades de cannabis recreativas existentes relacionadas con GOD13.

55 El sabor cuando se fuma incluye distintas notas cítricas y mentoladas. La analgesia significativa acompaña a su amplia gama de efectos, pero con poca sedación, pero con las sensaciones físicas "ascendentes/descendentes" asociadas con la clase oro. Algunos pacientes han comparado su sabor a bergamota naranja. Los pacientes también comentan sobre la "claridad" de la psicoactividad de esta variedad, con menos sedación y desorientación, y con considerable euforia.

Su aroma se ha caracterizado como un aroma ácido, agudo, a naftalina, con notas de naranja y un matiz dulce. Además, la gama de terpenoides farmacológicamente activos que produce esta variedad proporciona un "efecto de séquito" significativo que acompaña a los efectos de su contenido de THC. Si bien estimula el apetito, no parece alentar a comer en exceso.

## 5 **BR005**

Descripción del plantel reproductor. Se obtuvieron inflorescencias para un cultivo autóctono de Haze y se aislaron semillas de estas inflorescencias y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación.

Las semillas que germinaron crecieron de manera idéntica, siendo cortas y achaparradas con hojas púrpuras y un aroma "dulce", con una excepción que era alta y elástica con un aroma sabroso y húmedo. No había absolutamente ninguna dulzura en el olor de BR005. Los ensayos demostraron que sus efectos fueron los más agradables y prácticamente libres de mircenos. La falta de mircenos y la presencia de pineno y limoneno es bastante rara y diferencia a esta variedad de la mayoría de las variedades de cannabis. Al inicio de la floración, se seleccionaron las plantas de semillero por ser cortas y achaparradas con hojas púrpuras y aroma de 'baya' para crear BRO05, una variedad clasificada en la Clase Oro.

## 15 Genética hipotetizada. "NL#5 x Haze x Thai consanguíneo"

Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de BRO05 están marcados por conjuntos de foliolos muy delgados de 9 dedos con capullos de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudo de esta variedad tiende a ser extremadamente grande. Los tallos son altos, frágiles y elásticos. Los esquejes de raíces aparecen en 10-14 días. El BRO05 crece alto y elástico con tallos endebles. Posee la morfología clásica de foliolos estrechos asociada con las variedades cultivadas de Haze de la década de 1970 que fueron heredados de los progenitores de cannabis de drogas tropicales de Haze, incluidas las variedades colombianas y tailandesas.

BRO05 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verde claro (ID de Munsell) con tallos delgados de color verde lima. Los foliolos son más largos y más estrechos que la mayoría de las variedades de droga de cannabis.

BRO05 muestra un vigoroso carácter híbrido.

Hay poco o ningún color púrpura en esta planta hasta las últimas semanas de floración. Las hojas se vuelven de color púrpura oscuro con las flores volviéndose plateadas a medida que pasa el tiempo. Los tallos emiten un aroma a orina 'vago' o húmedo. La copa es extremadamente escasa y se recomienda desmochar cerca de la floración para un crecimiento uniforme.

Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 9 y 7 foliolos, predominando 7 y en general disminuyendo a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es muy lento con esta variedad. Las flores 'pilosas' no son muy densas. Las flores femeninas se separan debido al gran espacio entre los nudos.

Después del establecimiento de las flores, los capullos y las estructuras de soporte (tallos, hojas, etc.) tardan más tiempo que la mayoría para cubrirse con cuerpos de tricomas. Todo sobre esta planta lleva más tiempo. A medida que las inflorescencias maduran, se vuelven más endurecidas y densas. En particular, el carácter aceitoso de estas flores fue la fuerza motriz para la selección.

Descripción de la flor terminada. BRO05 define una medicina embriagadora y con efectos de confusión con efectos mentales altamente funcionales. Esta variedad tiene la estructura y el aroma de las líneas BRO05 famosas en todo el mundo. Con aromas de especias y anís, el sabor del hachís cuando se fuma es iluminador.

BRO05 se caracteriza por la elevación del ánimo, la inspiración y la creatividad, y también es probable que mejore la higiene doméstica.

Descripción de quimiotipo para el paciente. Potencia relativa: fuerte. Terpenos de espacio de cabeza: pinenos, limonenos. Contenido de cariofileno: alto.

Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen

en una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

5 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 cm (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la recolección es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y como la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

10 Datos de rendimiento. El rendimiento se determina sobre una base 'por planta' y se determina mediante las técnicas de cultivo especificadas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. Mezcla orgánica del suelo en macetas de tela, un régimen de nutrientes según los programas de alimentación estándar NPK y la adición de una mezcla patentada. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche cuando la planta alcanzó aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa.

15 Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de BRO05 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (química), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Los pacientes comentan la gran experiencia de usar BRO05. Los efectos son estimulantes de la mente con algo de "frescura" visual. Los pacientes a menudo comentan que esta variedad es buena para el "nuevo" usuario debido a su menor concentración de THC y la "claridad" de la experiencia.

20 **SIL04**

25 Descripción del plantel reproductor. Las inflorescencias se obtuvieron de un programa de mejoramiento patentado y las semillas de estas inflorescencias fueron aisladas y puestas en condiciones adecuadas para su germinación. Las semillas que germinaron crecieron idénticamente. Las plantas resultantes se cruzaron entonces con plantas GOD13 y las semillas se plantaron y germinaron para la selección sobre la base del contenido de aceite de las plantas. Las plantas con mayor contenido de aceite fueron seleccionadas para crear SIL04.

Genética Hipotetizada. "Cannabis indica ssp. Afghanica WLD" SB Purple" x C.indica ssp. indica NLD x C. indica ssp. kafiristanicaNLDA"

30 Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de SIL04 están marcados por conjuntos de foliolos de 5 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudos de esta variedad tiende a ser más largo y los tallos más delgados (~ 10,2-20,3 centímetros (4-8") veg, disminuyendo el inicio de las flores). Las plantas son altas, elásticas y productivas. Las raíces de los esquejes aparecen en 10-14 días.

35 El SIL04 crece alto y elástico y exhibe poco o ninguna dominancia apical. SIL04 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verde espléndido (ID de Munsell) con partes inferiores verdes y tallos semejantes madera dura. Cuando están sanas, las hojas de abanico son extremadamente dentadas y los bordes dentados son muy pronunciados.

Los tallos son fuertes y fibrosos, pero extremadamente delgados. La cualidad sobresaliente de SIL04 es la cantidad de tricomas y su densidad. Los conjuntos de flores se ven "escarchados" antes que la mayoría de las otras variedades.

Los pedúnculos tienen aroma de vainilla picante.

40 La copa es extremadamente escasa con la formación de cogollos agrupados. Se recomienda desmochar.

Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 5 foliolos, predominando 5 y disminuyendo en general a 1 y a ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

45 La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas tienen forma de lanza, son densas y gruesas, aunque tienen longitudes de entrenudos relativamente grandes. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que la mayoría de las otras variedades.

Las flores son compactas y bien formadas en forma de piñas pequeñas. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados densamente se combinan para formar flores de color naranja brillante y plata que dan paso a las hojas de sol amarillas y púrpuras.

50 Las plantas están marcadas por un contenido de masa de aceite inusualmente alto y pequeños cogollos resinosos extremadamente densos.

Las inflorescencias apicales son a menudo más pequeñas que las inferiores. Las inflorescencias son particularmente resistentes a la infestación por hongos debido a las flores compactas aceitosas.

5 Descripción de la flor terminada. SIL04 (también conocido internamente como 'Heiress' o 'Oily Heiress') fue creado a partir de un equipo ideal de genética de cannabis: Northern Lights x Haze, Santa Barbara Purps, Midwest G-13 y el GOD13 mencionado anteriormente. El quimiotipo de esta variedad es indicativo de este patrimonio genético diverso. El aroma consiste en vainilla, pomelo, e incluso tiene notas de petróleo, pero surge un sabor rico a vainilla cremosa cuando se fuma. Destaca por su rara combinación de claridad y potencia profunda, ofrece una inspiración y una positividad funcionales y duraderas.

10 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

15 Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación de 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

20 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar como resultado ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la recolección es darse cuenta de que uno realmente está cosechando cabezas de tricomas, pero no "cogollos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y como la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

25 Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores siguiendo el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. Biomasa total ~ 120 g, flores terminadas ~ 40 g y/o ~ 30 g de semillas por planta.

Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de SIL04 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

30 Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Muy interesante desde un punto de vista organoléptico (sabor dulce de Amsterdam) y desde el punto de vista del contenido de cariofileno. SIL04 produce un efecto de risa feliz, con el aroma de combustión clásico de las variedades autóctonas de la misma clase de cannabis de la década de 1990.

35 Descripción del plantel reproductor. Se obtuvieron inflorescencias para una variedad autóctona de WHI04 y las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación. Las semillas que germinaron crecieron bastante similarmente. Sin embargo, al inicio de la floración, las plantas de semillero se seleccionaron por la densidad del tricoma, el ancho del foliolo y el vigor de la raíz para crear WHI04.

Genética Hipotetizada. "Cannabis indica ssp. afghanica WLD"

40 Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de WHI04 están marcados por conjuntos de foliolos de 7 dedos con capullos de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudo de esta variedad tiende a ser mayor que el de otras variedades Plata y los tallos se endurecen más lentamente. En particular, el esqueje enraiza más rápidamente que otras variedades Plata. De hecho, los cuerpos radiculares de la planta son los más robustos y vigorosos de todas las plantas de cannabis ensayadas en nuestro laboratorio. El tiempo de enraizamiento varía apareciendo los nudos en 7-10 días y las raíces en 10-14 días.

45 El WHI04 crece con una estatura media con ramas y tallos robustos. Crecimiento uniforme completo con brotes y conjuntos de hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono azul verdoso oscuro (ID de Munsell) con tallos delgados de color verde lima. Los foliolos son gordos y exhiben el clásico aspecto "índica" recreativo. Estos amplios foliolos son indicativos de esta variedad. Los pecíolos están marcados por un puntillismo púrpura que aumenta en los lados expuestos a la luz y el extremo más cercano a la palma del conjunto de foliolos. 50 Los cuerpos de las raíces son típicamente completamente blancos y brillantes. Los tallos emiten un olor acre a café de chicle y clase verde. La copa es extremadamente escasa y la dominancia apical se puede observar claramente y la eliminación del meristema apical a menudo da lugar a un crecimiento atrofiado. Los tallos principales también pueden mostrar color púrpura, y los conjuntos de inflorescencias son grandes, pero están dispersos.

55 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 7 y 5 foliolos, predominando 3 y en general disminuyendo a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. Las flores femeninas están diseminadas debido al gran espacio entre los entrenudos.



- Después del establecimiento de las flores, los brotes y las estructuras de soporte (tallos, hojas, etc.) se cubren rápidamente con un campo extremadamente denso de cuerpos de tricomas. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que su parental y otras variedades Plata. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el distintivo aroma de pino-sol de limón de esta variedad después de solo 7-10 días.
- A medida que las inflorescencias maduran, los grupos de cálices densos y compactos o los conjuntos de flores dan paso a la formación de colas de zorro y 'alcance' por los cálices individuales, lo que da lugar a un aumento general del área superficial dedicada a la producción de tricomas. En particular, el carácter aceitoso de estas flores distingue a WHI04 de sus variedades parentales y otras variedades Plata. Las texturas son extremadamente pegajosas y fibrosas. Los tallos no se "rompen" sino que se rasgan, pero permanecen unidos a través de hilos de fibra fuertes.
- Descripción de la flor terminada. WHI04 ha descendido de las grandes variedades cultivadas de cannabis de hachís de Afganistán y es una opción casi perfecta para la vaporización. El contenido de resina ofrece una variedad de gustos y efectos con cada calada.
- El aroma consiste en café, especias e incienso exótico. Esta variedad se caracteriza por su capacidad de relajación sin sedación o fatiga, excelentes efectos analgésicos e introspección profunda.
- Descripción de quimiotipo para el paciente. Potencia relativa: leve. Terpenos del espacio de cabeza: pinenos, mirceno, limoneno, linalool. Contenido de cariofileno: medio
- Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).
- Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.
- Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar como resultado ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la cosecha es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no los "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y como la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.
- Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria.
- El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 30,5 centímetros (12") de altura vegetativa. Biomasa total ~ 120 g, flores terminadas ~ 30 g y/o ~ 15 g de semillas por planta.
- Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de WHI04 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.
- Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Los pacientes alaban el sabor del café y la composición "aceitosa" y "plateada" de WHI04. De hecho, además de los efectos relajantes, WHI04 es particularmente conocido por tratar el dolor y la inspiración.
- RED08**
- Descripción del plantel reproductor. Las inflorescencias se obtuvieron de un DJ Short's Flo (también conocido como DJ's Flo) polinizado por una planta hermafrodita hawaiana y las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación.
- Las semillas que germinaron crecieron muy uniformemente en apariencia. Sin embargo, las plantas de semillero se seleccionaron por su fenotipo vigoroso con la mayor densidad de tricomas y la sensación "aceitosa" de las glándulas de resina para crear RED08.
- Genética Hipotetizada. "1995 Hawaiian Bag Seed x Thai".
- Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de RED08 están marcados por conjuntos de folíolos de 7 dedos con capullos de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio

internodal de esta variedad tiende a ser a medio elástico (~ 10,16 centímetros (4") veg, disminuyendo el inicio de la flor). Las plantas son altas, robustas y desgarradas. Los esquejes enraízan en 10-14 días.

El RED08 crece alto y robusto con dominancia apical mixta.

5 RED08 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verdoso oscuro (ID de Munsell) con tallos huecos fuertes de color púrpura oscuro.

Cuando están sanas, las hojas de sol son gigantescas con coloración en las partes inferiores magenta y púrpura. Las plantas tienen un gran vigor y carácter híbrido. La característica de cualidad sobresaliente de RED08 es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. Los tallos tienen un aroma "médico" acre. La copa de la planta es densa con la formación de una gran cola. Se recomienda el desmoche.

10 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 7 folíolos, siendo 7 el predominante y disminuyendo en general a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es medio-rápido en comparación con la mayoría de las variedades. La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas se agrupan para reducir el espaciado de los entrenudos. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que sus progenitores y otras variedades. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el distintivo aroma de medicina/medicinal de arándanos pino de esta variedad después de solo 7-10 días.

A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados de forma densa se combinan para formar brotes de color verde brillante y extremadamente aceitosos. En particular, el carácter aceitoso de estas flores establece su parental y fenotipos.

20 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

25 Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor.

Las plantas permanecen con una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

30 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la cosecha es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y como la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

35 Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de RED08 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. Ej., Productos químicos), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. RED08 es muy interesante desde un punto de vista organoléptico y es único en casi todas las categorías visuales.

### SIL03

40 Descripción del plantel reproductor. Se obtuvieron inflorescencias de a, y se germinaron semillas autofecundadas de estas plantas. Las semillas que germinaron crecieron de manera muy similar. Las plantas de semillero resultantes fueron seleccionadas por su vigor.

Genética Hipotetizada. "*Cannabis indica* ssp. *afghanica* WLD" Cherry Afghan "x híbrido *C. indica* ssp. *indica* NLD

45 Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de SIL03 están marcados por conjuntos de folíolos de 7 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio internodal de esta variedad tiende a ser medio elástico (~ 10,2 centímetros (4") veg, disminuyendo el inicio de la flor). Las plantas son altas, robustas y desgarradas. Los esquejes enraízan en 10-14 días.

El SIL03 crece alto y fuerte con poca dominancia apical. SIL03 crece con brotes y conjuntos de hojas asimétricos.

50 El crecimiento vegetativo está marcado por un tono más claro de tono verde (ID de Munsell) con tallos huecos fuertes de color púrpura oscuro. Cuando están sanas, las hojas de sol están dirigidas hacia arriba, hacia la fuente de luz.

Los tallos son fuertes y fibrosos. Las plantas son super vigorosas y de carácter híbrido. La calidad sobresaliente es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. Los tallos tienen un aroma dulce. La copa es densa con gran formación de cola. Se recomienda desmochar.

- 5 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 7 foliolos, siendo 7 el predominante y disminuyendo en general a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es medio-rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

- 10 La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas se agrupan para reducir el espaciado de los entrenudos. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que sus progenitores y otras variedades. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el distintivo aroma a medicamento/medicinal a arándano pino de esta variedad después de solo 7-10 días.

A medida que las inflorescencias maduran, los grupos de cálices densos y compactos o conjuntos de flores forman brotes de color verde brillante y extremadamente aceitosos. En particular, el carácter aceitoso de estas flores diferencia esta variedad de su parental y fenotipos.

- 15 Descripción de la flor terminada. SIL03 combina una cereza WLD afgana bellamente dulce con una NLD para ofrecer una psicoactividad fuerte, alegre y de ensueño. Esta variedad produce una tontería agradable y un efecto de memoria de "¿dónde he puesto mis llaves?" y borra la mayoría de los problemas del paciente.

El aroma consiste en gotas de jarabe de cereza, fresas frescas y solo un toque de especias. SIL03 se indica a menudo por sus efectos duraderos y su impacto positivo en el estado de ánimo.

- 20 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

- 25 Al inicio de la raíz, las plantas de semillero se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecieron en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

- 30 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la recolección es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible para promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

- 35 Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. Biomasa total ~ 180 g, flores terminadas ~ 60 g, y/o ~ 50 g de semillas por planta.

- 40 Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de SIL03 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Destacado como muy interesante desde el punto de vista organoléptico. SIL03 es único en casi todas las categorías visuales.

### **GRE01**

- 45 Descripción del plantel reproductor. Las inflorescencias se obtuvieron y aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación.

Las semillas que germinaron crecieron idénticamente. Sin embargo, las plantas de semillero se seleccionaron por el fenotipo que está más densamente cubierto en tricomas, donde el contenido de aceite de las cabezas de las glándulas fue mayor que otros fenotipos de esta variedad.

Genética Hipotetizada. "*Cannabis indica* ssp. *afghanica* WLD "Afghan #1" x híbrido *C. indica* ssp. *indica* NLD

- 50 Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de GRE01 están marcados por conjuntos de foliolos muy delgados de 9 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudo de esta variedad tiende a ser extremadamente grande. Las plantas son altas, frágiles y elásticas. El enraizamiento de los esquejes aparece en 10-14 días.

GRE01 crece alto y elástico con tallos frágiles y encarna lo que significa ser un verdadero híbrido.

GRE01 crece con brotes y conjuntos de hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verde exuberante (ID de Munsell) con tallos delgados de color verde lima.

5 Los foliolos son más largos y delgados que las variedades. Las plantas tienen un vigoroso carácter híbrido. GRE01 tiene poco o ningún color púrpura en la planta. La calidad sobresaliente es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. Los tallos de las plantas tienen un aroma dulce a 'cremosa' de cítricos.

La copa de la planta es densa e incluso se recomienda desmochar cerca de la floración para un crecimiento uniforme.

10 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 9 y 7 de foliolos, siendo 7 el predominante y en general disminuyendo a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

15 La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas se agrupan para reducir el espaciado de los entrenudos. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que su parental y otras variedades de clase verde. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el distintivo aroma a crema de la clase verde de esta variedad después de solo 7-10 días. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados de forma densa se combinan para formar brotes extremadamente aceitosos de color naranja y verde brillante. En particular, el carácter aceitoso de estas flores distingue a esta clase verde de su parental y de otras variedades de la clase verde.

20 Descripción de la flor terminada. GRE01 se define como medicina/medicinal dulce, deliciosa con efectos mentales funcionales. Esta variedad tiene una producción de resina similar a la afgana y la psicoactividad que recuerda a la clase Verde original.

GRE01 tiene aromas de cítricos, azúcar moreno y pan de nuez de plátano para producir un fantástico sabor frutal a hachís cuando se fuma. Se destaca por la elevación del estado de ánimo y las ráfagas de energía durante el día que proporcionan un alivio del dolor a corto plazo.

25 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente obteniendo esquejes de los brotes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

30 Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recogida. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

35 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la recolección es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible para promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

40 Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria.

El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. La biomasa total ~ 160 g, flores terminadas ~ 50 g, y/o ~ 50 g de semillas por planta.

45 Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de GRE01 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Los pacientes alaban la gran experiencia de usar esta planta. Las flores de GRE01 producen consistentemente aproximadamente un 2,0% de CBGA en las flores terminadas. Su maravilloso olor/sabor es el principal motivo de atracción del paciente.

### **PUR03**

50 Descripción del plantel reproductor. Las inflorescencias se obtuvieron para una raza autóctona de clase púrpura polinizada con una variedad de clase púrpura hermafrodita y las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación.

Las semillas que germinaron crecieron muy uniformemente en apariencia. Sin embargo, al inicio de la floración, las plantas de semillero se seleccionaron para los dos fenotipos que más olían a 'uva y mojado', y las flores que producen la mayor densidad de tricomas y los ejemplos robustos de estos dos fenotipos se cruzaron posteriormente para crear PUR03.

5 Genética Hipotetizada. "2007 SB PUP1 x 2009 PPS7".

Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de PUR03 están marcados por conjuntos de foliolos de 7 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio de entrenudo de esta variedad tiende a disminuir. Corto, achaparrado y tupido. Los esquejes enraizan en 10-14 días.

10 El PUR03 crece robusto en la forma tradicional de "árbol de Navidad". PUR03 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verdoso más oscuro (ID de Munsell) con tallos delgados de color verde lima. Los foliolos son más largos y delgados que las variedades. Cuando están sanas, las hojas de sol son gigantescas. Tiene un vigoroso carácter híbrido. La calidad sobresaliente es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. Hay un contenido de cannabinoides extremadamente alto en PUR03. Los tallos tienen un aroma dulce 'húmedo'. Copa densa y no es necesario desmocharla.

15 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 7 foliolos, predominando 7 y disminuyendo en general a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

20 La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas se agrupan para reducir el espaciado de los entrenudos. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que sus progenitores y otras variedades púrpuras. De hecho, las inflorescencias son muy densas y tienen cálices grandes cubiertos por glándulas altamente resinosas que exhiben el aroma de piruleta de uva distintivo de esta variedad después de solo 7-10 días. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados de forma densa se combinan para formar capullos extremadamente aceitosos de color púrpura oscuro y verde oscuro. En particular, el carácter aceitoso de estas flores distingue a esta púrpura de sus parentales y otras variedades de la clase verde.

25 Descripción de la flor terminada. PUR03 define una medicina con sabor a uva dulce y deliciosa con efectos mentales funcionales y alivio del dolor. Esta variedad tiene una producción de resina similar a la afgana y una psicoactividad que recuerda al PUR03. PUR03 tiene aromas de uva, azúcar dulce y húmedo que se combinan para producir un fantástico sabor de uva cuando se fuma. Se destaca por la elevación del estado de ánimo, el alivio del dolor a corto plazo y la estimulación del hambre.

30 Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente mediante la obtención de esquejes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

35 Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

40 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la cosecha es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible para promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

45 Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria.

El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. La biomasa total ~ 160 g, flores terminadas ~ 50 g, y/o ~ 50 g de semillas por planta.

50 Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de PUR03 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Los pacientes alaban la gran experiencia. Esta flor produce consistentemente aproximadamente un 2,0% de CBGA en las flores terminadas. Su maravilloso aroma/sabor es el principal motivo de atracción para el paciente.

YEL03

Descripción del plantel reproductor. Las inflorescencias se obtuvieron de una raza autóctona desconocida. Las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación. Las semillas que germinaron crecieron uniformemente en apariencia. Sin embargo, las plantas de semillero se seleccionaron por su morfología de cannabis tropical de hoja estrecha y producción de pineno para crear YEL03.

Genética Hipotetizada. "*Cannabis indica* ssp. *indica* NLD" Thai "x *C. indica* ssp. NLD" Highland Mexican".

Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de YEL03 están marcados por conjuntos de foliolos de 9 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio internodal de esta variedad tiende a ser largo y elástico (~ 10,2 centímetros (4") veg. disminuyendo el inicio de flores). Las plantas son altas, robustas y desgarbadas. Los esquejes enraizaron en 10-14 días.

El YEL03 crece alto y fuerte con dominancia apical pronunciada. YEL03 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verde oscuro más claro (ID de Munsell) con partes inferiores de color púrpura y fuertes tallos huecos. Cuando están sanas, las hojas de sol se dirigen hacia arriba hacia la fuente de luz en ángulos torcidos. Los tallos son fuertes y fibrosos. La cualidad sobresaliente es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. YEL03 tiene tallos con un aroma dulce. La copa de la planta es escasa con la formación de brotes dispersos. Se recomienda desmochar.

Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 9 foliolos, predominando 9 y en general disminuyendo a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas son escasas debido al gran espacio entre los entrenudos. Una vez más, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente de tricomas que sus progenitores y otras variedades. Las flores no son compactas ni están bien formadas. Las inflorescencias son espirales de colas de zorro individuales que forman una estructura con apariencia de "coral". Aunque los capullos están hechos de espirales individuales, las inflorescencias son densas y están firmemente compactadas. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados de forma densa se combinan para formar brotes de color verde brillante y extremadamente aceitosos.

Descripción de la flor terminada. YEL03 ha descendido de las grandes plantas autóctonas de cannabis de Oaxaca y Tailandia de los años setenta. Esta variedad ofrece un efecto estimulante intenso que puede ser excelente para contrarrestar los aspectos debilitantes de muchas afecciones médicas. Un aroma complejo de picea picante y piel de limón libera una cornucopia de sabores de pino dulce y picante cuando se fuma. A menudo se caracteriza por una cabeza clara, acompañada por la elevación del estado de ánimo.

Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente mediante la obtención de esquejes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días). Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recogida. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la cosecha es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible para promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó 'por planta' utilizando las técnicas de cultivo especificadas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. Biomasa total ~ 120 g, flores terminadas ~ 40 g y/o ~ 30 g de semillas por planta.

Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de YEL03 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Las plantas tienen un punto de vista organoléptico muy interesante y son únicas en casi todas las categorías visuales.

**PUR12**

5 Descripción del plantel reproductor. Se obtuvieron inflorescencias para una raza autóctona desconocida. Las semillas de estas inflorescencias se aislaron y se pusieron en condiciones adecuadas para su germinación. Las semillas que germinaron crecieron uniformemente en apariencia. Sin embargo, las plantas de semillero se seleccionaron por la densidad de tricomas y la morfología de la hoja híbrida para crear PUR12.

Genética Hipotetizada. "*Cannabis indica* ssp. *afghanica* WLD" Afghan #1" x *Cannabis indica* ssp. *indica* NLD" Brazilian" x *C. indica* ssp. *indica* NLD "Indian".

10 Propagación y crecimiento vegetativo. Los esquejes de PUR12 están marcados por conjuntos de foliolos de 5 dedos con brotes de entrenudos ubicados asimétricamente en lados alternos en el brote principal. En particular, el espacio internodal de esta variedad tiende a ser más corto y robusto (~ 5,1-10,2 centímetros (2-4") veg, disminuyendo el inicio de flores). Las plantas son cortas, robustas y tupidas. Los esquejes enraizan en 10-14 días.

15 El PUR12 crece corto y espeso con la clásico dominancia apical de 'árbol de Navidad'. PUR12 crece con conjuntos de brotes y hojas asimétricos. El crecimiento vegetativo está marcado por un tono verde oscuro (ID de Munsell) con partes inferiores verdes y tallos semejantes a madera dura. Cuando están sanas, las hojas de sol se dirigen hacia arriba hacia la fuente de luz y "alcanzan". Los tallos son fuertes y fibrosos. La cualidad sobresaliente es la alta cantidad de tricomas y la alta cantidad de aceite. Los conjuntos de flores se ven 'blancos' antes que la mayoría de las otras variedades. Los tallos tienen un aroma dulce. La copa de la planta es densa con la formación de brotes agrupados. No se recomienda desmochar.

20 Inicio de la floración e inflorescencias. Las hojas tienen patrones de 5 foliolos, predominando 5 y disminuyendo en general a 1 y ninguno en presencia de flores femeninas. En particular, el inicio de la flor es rápido en comparación con la mayoría de las variedades.

25 La densidad y el olor del tricoma son casi inmediatos. Las flores femeninas son densas y gruesas debido a las longitudes de entrenudos relativamente pequeñas. Nuevamente, esta variedad tiende a estar cubierta más densamente con cuerpos de tricomas que otras variedades de la clase blanca. Las flores son compactas y bien formadas en forma de piñas. Los pistilos son gordos y de alta densidad. A medida que las inflorescencias maduran, los conjuntos compactados de forma densa se combinan para formar flores brillantes verde neón que dan paso al pelo rojo anaranjado. Está marcado por un contenido de sesquiterpenos inusualmente alto y brotes extremadamente resinosos. Las inflorescencias están sujetas a infestaciones por hongos debido a su gran tamaño y densidad extrema.

30 Descripción de la flor terminada. PUR12 produce cantidades prodigiosas de resina psicoactiva. Esta variedad se derivó de conjuntos genéticos brasileños, indios y afganos. Su aroma de gazpacho de piña verde, balsámico y con clase aporta un sabor dulce y picante cuando se fuma. Se destaca por su actividad psicoactiva de inicio rápido que recuerda las experiencias con cannabis tradicional que te dejarán justo donde te encontró. La felicidad indujo alivio del dolor y relajación considerable.

35 Descripción de quimiotipo para el paciente. Potencia relativa: muy fuerte. Terpenos del espacio de cabeza: pinenos, mirceno, limoneno, humuleno y naftaleno. Contenido de cariofileno: muy alto

Descripción de la plantación, recolección y procesamiento de las plantas. Esta variedad se propaga asexualmente mediante la obtención de esquejes y poniéndolos en cubos de lana de roca. Estos cubos se remojaron previamente con agua con el pH ajustado y se mantuvieron calientes (~ 80 °C). Se cubrieron bandejas completas, se dejaron bajo 18 horas de luz y se dejaron enraizar (7-14 días).

40 Al inicio de la raíz, las plántulas se trasplantaron en contenedores rígidos de 3,79 litros (1 galón) llenos con una mezcla de suelo A patentada y permanecen en 18 horas de luz del día durante otros 14-21 días. Una vez que las raíces se unen, las plantas se trasplantan a contenedores rígidos de 11,3 litros (3 galones) llenos con una mezcla de suelo B patentada. Inmediatamente, el ciclo de luz se altera a 12/12 y comienza la iniciación de la flor. Las plantas permanecen en una iluminación 12/12 hasta la recolección. Se someten a un régimen nutricional apropiado y crecen con la menor alteración posible durante 60-70 días, dependiendo del análisis de quimiotipo.

45 Se retiran todas las hojas de sol y se desmonta la planta para dar lugar a ramas de aproximadamente 30,5 centímetros (12") cubiertas de inflorescencias y tricomas. El objetivo de la cosecha es darse cuenta de que en realidad estamos cosechando cabezas de tricomas, pero no "capullos". Por lo tanto, se tiene mucho cuidado de no alterar las cabezas de los tricomas y la mayor parte de la planta permanece lo más intacta posible para promover un secado uniforme y lento. Secado lento seguido de un proceso de curado de uno a dos meses.

50 Datos de rendimiento. El rendimiento se determinó sobre una base 'por planta' y se determinó mediante técnicas de cultivo específicas empleadas. En este caso, la técnica de CEA para interiores sigue el protocolo descrito en otra parte de la presente memoria. El inicio de la flor se inició con 12/12 día/noche a aproximadamente 40,64 centímetros (16") de altura vegetativa. Biomasa total ~ 140 g, flores terminadas ~ 50 g y/o ~ 50 g de semillas por planta.

Usos potenciales de esta línea. Los usos potenciales de PUR12 incluyen, pero no están limitados a, aplicaciones médicas, extracciones, materia prima comercial (p. ej., productos químicos), fibra y pulpa.

5 Testimonios/comentarios de pacientes y observaciones visuales. Muy interesante desde el punto de vista organoléptico (sabor dulce de Amsterdam) y desde el punto de vista del contenido de cariofileno. Efecto de risa feliz. PUR12 tiene el aroma quemado de las variedades autóctonas de la década de 1990.

Fenotipos de plantas parentales

10 Con el fin de describir mejor las morfologías de las líneas de cannabis parentales, las plantas se cultivaron en interior hasta su madurez a los 120 días posteriores a la transferencia bajo los métodos estándar de producción y poda. Estas plantas fueron ensayadas por varios fenotipos importantes para la producción de cannabis. Se analizó un número representativo de clones genéticamente idénticos de cada variedad de planta con los valores promedio presentados como se indica a continuación. Estos fenotipos y sus descripciones se enumeran a continuación, y sus mediciones para variedades parentales se resumen en la Tabla 3.

15 Sexo de la planta - con el fin de evaluar correctamente la morfología de la progenie de la inflorescencia femenina importante para la producción de cannabis, solo se permitió que se desarrollaran completamente las plantas pistiladas. El cultivo de las flores pistiladas se llevó a cabo invirtiendo el sexo de una rama de flores femeninas a través de la aplicación de tiosulfato de plata. La determinación del sexo se realizó durante el crecimiento vegetativo a través de la identificación de las flores iniciales más tempranas (véase Cervantes 2006 "Marijuana Horticulture The indoor/outdoor medical grower's bible" editores Linda Meyer y Estella Cervantes). No se permitió que las plantas masculinas se desarrollaran con el fin de evitar la polinización accidental de plantas femeninas.

20 Altura de la planta - medida en centímetros desde la base de la planta hasta la parte superior del meristema apical. Las plantas se midieron 120 días después de la transferencia.

Diámetro de la planta - medido en centímetros como la anchura de la planta en su diámetro más ancho. Las plantas se midieron 120 días después de la transferencia.

25 Número de folíolos - Se contaron los folíolos en las hojas. La hoja con la mayor cantidad de folíolos se registró a los 120 días después de la transferencia.

30 Tipo de hoja - Las hojas se inspeccionaron visualmente para detectar morfologías de hojas anchas o estrechas. Las morfologías de hojas estrechas producen folíolos de menos de 1 cm de ancho (N). Este tipo de morfología de la hoja está más estrechamente asociado con las variedades de *Cannabis sativa*. Las morfologías de hojas anchas producen folíolos con una anchura mayor de 2 cm (B). Este tipo de morfología de la hoja está más estrechamente asociado con *Cannabis indica*. Las hojas se designaron como morfologías medias (M) si se encontraban entre valores de hojas anchas y estrechas, lo que indica que la progenie incluía la genética tanto de *C. sativa* como de *C. indica*.

Promedio de los entrenudos - Los entrenudos se contaron en la madurez de la planta a los 120 días. El número de entrenudos está altamente correlacionado con la ramificación de la planta y el número de inflorescencias. Los entrenudos se definen como las secciones de tallo entre nudos.

35 Ramificación del nudo - La ramificación del nudo se determinó visualmente mediante la inspección de los nudos y la determinación de la cantidad de ramificación en la madurez de la planta a los 120 días después de la transferencia. Una mayor ramificación puede aumentar el rendimiento total de las flores, pero también puede producir plantas que no se pueden cultivar de manera cercana para la producción en interior.

40 Color de la hoja - Se recolectaron hojas representativas de cada planta y se tomaron fotografías. Los colores se analizarán y se proporcionarán utilizando los valores de la tabla de colores de Royal Horticultural Society.

45 Número promedio de inflorescencias en la madurez - Las inflorescencias se inspeccionaron visualmente y se contaron en la madurez de la planta 120 días después de la transferencia. Se designó que las plantas tenían un número "bajo" de inflorescencias si producían menos de 10 inflorescencias por planta. Se designó que las plantas tenían un número "medio" de inflorescencias si producían entre 10 y 15 inflorescencias por planta. Se designó que las plantas tenían un número "alto" de inflorescencias si producían más de 15 inflorescencias por planta. En general, un mayor número de inflorescencias se asocia con un mayor rendimiento de la flor de cannabis.

50 Tamaño promedio de la inflorescencia no apical - El tamaño de la inflorescencia se midió por volumen al medir la altura y el radio de cada inflorescencia no apical en la madurez de la planta a los 120 días después de la transferencia. Estas mediciones se usaron para determinar el volumen de la inflorescencia usando una aproximación de forma cilíndrica (fórmula  $\text{Pi} \times \text{radio}^2 \times \text{altura}$ ). Se promediaron los valores de todas las inflorescencias no apicales. Las inflorescencias con volúmenes promedio de menos de 100 cm<sup>3</sup> se designaron "pequeñas". Las inflorescencias con volúmenes promedio entre 100 cm<sup>3</sup> y 300 cm<sup>3</sup> se designaron "medias". Las inflorescencias con volúmenes superiores a 300 cm<sup>3</sup> se designaron "grandes".



5 Tamaño promedio de la inflorescencia apical - El tamaño de la inflorescencia se midió por volumen al medir la altura y el radio de las inflorescencias apicales en la madurez de la planta a los 120 días después de la transferencia. Estas mediciones se usaron para determinar el volumen de la inflorescencia usando una aproximación de forma cilíndrica (fórmula  $\text{Pi} \times \text{radio}^2 \times \text{altura}$ ). Se promediaron los valores para las inflorescencias apicales de múltiples plantas. Las inflorescencias apicales con volúmenes promedio de menos de  $400 \text{ cm}^3$  se designaron "pequeñas". Las inflorescencias apicales con volúmenes promedio entre  $400 \text{ cm}^3$  y  $600 \text{ cm}^3$  se designaron "medianas". Las inflorescencias con volúmenes superiores a  $600 \text{ cm}^3$  se designaron "grandes".

10 Densidad del racimo flora - la densidad del racimo floral es una medida de la firmeza del empaquetamiento de los capullos florales en la inflorescencia de una planta. Esta medida está correlacionada con el rendimiento total y también se asocia con la cantidad de mano de obra necesaria para recortar la inflorescencia después de la recogida. Para las variedades parentales de este ejemplo, la densidad de los racimos florales se aproximó midiendo el tiempo que tardaron las inflorescencias en secarse (alcanzar un  $\sim 10\%$  de humedad relativa). El tiempo de secado más rápido se asoció con una densidad de racimo floral "baja". Los tiempos de secado más lentos se asociaron con densidades de racimos florales "altas". Los racimos florales de baja densidad se secan en 4-5 días, los racimos florales de densidad media tardan de 6-7 días y los racimos florales densos tardan 8-9 días.

20 Densidad de los tricomas - Los tricomas en las inflorescencias de las plantas maduras a los 120 días después de la transferencia se inspeccionaron visualmente para determinar la densidad de los tricomas y se les asignó una puntuación de 1-10 sobre la base de experiencias pasadas del agricultor. Las puntuaciones más bajas indicaron densidades de tricomas más bajas, mientras que las puntuaciones más altas indicaron densidades de tricomas más altas. La densidad de los tricomas también se conoce comúnmente como "escarcha". Las inflorescencias con puntuaciones superiores a 7 parecen estar completamente cubiertas de tricomas blancos lo que proporciona una apariencia semejante a la "escarcha". Las puntuaciones de densidad de 8-10 fueron equivalentes a lo que se podría esperar de una cepa OG Kush.

**Tabla 3-** Tabla de fenotipos de variedades parentales.

Nuevo nombre de la variedad	Altura de la planta en la madurez (cm)	Diámetro de la planta en la madurez (cm)	Tipo de hoja	No. promedio de entrenudos	Ramificación en cada nudo	No. promedio de inflorescencias en la madurez	Tamaño promedio de inflorescencias no apicales	Tamaño promedio de inflorescencias apicales (cm)	Densidad floral	No. de la densidad de los tricomas (escala 1-10)	Número de folíolos
PUR13	154	63,5	B	23	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Bajo	Grande	Alto	Alta	9	5
SIL04	145	65,2	B	27,5	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Grande	Alto	Baja	5	5
GRE01	95	45,7	M	29,3	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Medio	Alto	Media	7	5
SIL03	133	49,8	B	26,5	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Grande	Alto	Media	7	7
PUR03	71	47,4	B	23	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Bajo	Medio	Medio	Alta	5	7
SIL01	78	46,5	B	15,7	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Bajo	Medio	Bajo	Alta	7	5
SIL06	83	22,9	B	21	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Bajo	Medio	Bajo	Baja	9	7
YEL03	104	67,6	B	20,8	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Grande	Alto	Baja	7	9
WHI07	112	50,2	B	29,5	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Medio	Alto	Media	9	7
GOD13	121	45,7	B	22	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Pequeño	Medio	Baja	7	5
ORA02	135	43,2	B	32,3	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Pequeño	Alto	Baja	9	5
WHI04	103	36,2	B	19,8	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Bajo	Medio	Medio	Media	7	7
PUR01	125	39,4	M	28,8	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Medio	Alto	Media	9	7

(continuación)

Nombre nuevo de la variedad	Altura de la planta en la madurez (cm)	Diámetro de la planta en la madurez (cm)	Tipo de hoja	No. promedio de entrenudos	Ramificación en cada nudo	No. promedio de inflorescencias en la madurez	Tamaño promedio de inflorescencias no apicales	Tamaño promedio de inflorescencias apicales (cm)	Densidad del racimo floral	No. de la densidad de las tricomas (escala 1-10)	Número de folíolos
CBD03	89	41,5	M	26,5	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Pequeño	Bajo	Alto	9	7
SIL02	94	43,8	M	28,5	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Medio	Medio	Bajo	7	5
BRO01	118	43,2	M	27	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Medio	Alto	Bajo	9	7
PUR12	103	45,1	M	31,7	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Medio	Medio	Alto	5	5
CBD01	125	44,9	M	38,3	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Pequeño	Bajo	Bajo	2	5
PUR06	94	44,5	B	27,3	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Medio	Medio	Bajo	Medio	7	7
CBD5	132	48,3	B	37	cada nudo: 1 hoja, 1 rama	Alto	Bajo	Medio	Medio	7	5

Ejemplo 3. Análisis de variedades parentales patentadas de THC.

Un objetivo de la presente descripción fue desarrollar variedades de cannabis con alto contenido de aceite de terpeno y diferentes perfiles de terpenos para satisfacer las necesidades no satisfechas de diversas combinaciones de aroma/sabor y medicinales. Las variedades parentales desarrolladas en la presente descripción se sometieron a análisis químicos como se describe en el Ejemplo 1. Los perfiles de cannabinoides y terpenos resultantes se sometieron adicionalmente a agrupamiento jerárquico aglomerado (AHC) usando XLStat para clasificar las variedades en "clases". Las variedades en una clase dada de cannabis comparten ciertas características fisiológicas, químicas y/o morfológicas comunes. Por lo tanto, de acuerdo con la presente descripción, las plantas de cannabis se agrupan en clases nombradas de acuerdo con su o sus sabores primarios/dominantes con el fin de establecer las clases estándar de cannabis de las plantas referidas en la presente memoria colectivamente como "clases de variedades de cannabis".

Como se explica con mayor detalle a continuación, las plantas de cannabis individuales de las variedades de cannabis patentadas se identificaron, ensayaron y agruparon para formar categorías de clase de variedades similares. De acuerdo con la presente descripción, puede haberse establecido más de una variedad de cannabis dentro de una sola clase de cannabis. Las plantas de cannabis candidatas seleccionadas para una variedad específica pueden haber sido sometidas a un mejoramiento y selección adicionales antes de ser elegidas como una variedad de cannabis para una clase particular. Las variedades seleccionadas finales fueron designadas como Clases de Variedades de Cannabis. Por lo tanto, tal y como se usa en la presente memoria, 'clases de variedades de cannabis' o 'clases de variedades' o similares se refiere cada uno a ciertas variedades de cannabis que se originan de variedades patentadas, en donde se seleccionaron sobre la base de ciertas características fenotípicas y características morfológicas deseables para una clase particular de cannabis. El cannabis parental de la clase de color solía ser plantas de quimiotipo I.

La Tabla 4 resume las clases de las variedades de cannabis proporcionadas por la presente descripción y el color de la clase, el nombre de la clase, las abreviaturas de la clase ("ABRV"), el sabor asociado con cada clase y los principales terpenos medidos en cada clase.

**Tabla 4** - Características de la clase de color de las variedades parentales de THC.

Color	Abreviatura	Características de terpenos de la clase	Sabor
Azul celeste	AZR	mircenoleno>>limoneno>cariofileno	A madera, fruta
Negro	BLK	cariofileno>limoneno>mircenoleno	Canfóreo, dulces horneados
Azul	BLU	pinenos>mircenoleno>cariofileno	A baya, tortuga, disolvente
Bronce	BRZ	limoneno ≈ mircenoleno>cariofileno	Dulce, a limones
Marrón	BRO	mircenoleno>>ocimeno>pineno	A almizcle, dulce, sidra de manzana
Fucsia	FSC	mircenoleno, cariofileno	A combustible, hierba, limón horneado
Oro	GOD	limoneno = cariofileno = mircenoleno	A limón, pino-sol, combustible
Verde	GRE	mircenoleno>limoneno ≈ ocimeno	Dulce, cremoso, cítrico, marihuana
Gris	GRA	mircenoleno, pineno, limoneno	A madera, hierba, dulce, chicle, pino
Jade	JAD	terpinoleno, mircenoleno	Dulce, a pimienta, especias
Limón	LMN	limoneno>mircenoleno ≈ ocimeno ≈ cariofileno	A cítricos, dulces, especias
Magenta	MAG	mircenoleno>>ocimeno>limoneno ≈ cariofileno	Dulce, a piel de naranja, especias
Azul oscuro	NVY	mircenoleno>pineno>limoneno ≈ ocimeno	Dulce, a pino, cítricos
Verde oliva	OLV	mircenoleno>>ocimeno ≈ limoneno	Dulce, a naranja, limón
Naranja	ORA	mircenoleno, terpinoleno, ocimeno, pineno	Intenso a piel de naranja, dulce
Rosa	PNK	mircenoleno ≈ ocimeno ≈ pineno	Dulce, a naranja, pino
Púrpura	PUR	mircenoleno, pineno, cariofileno	A uvas, pino, dulce, piña, baya, floral, acre, mentol

Color	Abreviatura	Características de terpenos de la clase	Sabor
Rojo	RED	ocimeno ≈ limoneno ≈ pineno	Floral, a vainilla, marihuana
Azul marino	SEA	limoneno ≈ cariofileno ≈ mirceno > ocimeno	A limones, pimienta, dulce
Plata	SIL	limoneno, > cariofileno, mirceno	A lima, granada, cremoso, arándano, especias, mentol
Marrón oscuro	TAN	mirceno > ocimeno > limoneno > pineno	Dulce, a cítrico, pino
Violeta	VLT	mirceno ≈ ocimeno	Dulce, a naranjas
Blanco	WHI	limoneno = cariofileno, > mirceno	A baya, lima, marihuana, combustible, incienso, cítricos, pino
Amarillo	YEL	terpinoleno, ocimeno, mirceno	A limón, pino, marihuana

5 El análisis de las variedades de la clase de cannabis dio lugar a abreviaturas ligeramente diferentes para las clases de color y también para las variedades que se describen en la presentación original. Los cambios de nombre en esta solicitud de documentos de prioridad (US 61/801.528 y US 61/897.074) se resumen en la Tabla 5. Las nuevas categorías de clase violeta (VLT) y rosa (PNK) se incluyen en la siguiente tabla.

Tabla 5 - Cambios en la clasificación y denominación del color de la variedad.

Nombre antiguo	Nombre nuevo
BLU4	BLU04
BLU8	RED08
BLU9	GRE09
GRE1	GRE01
	VLT
GO13	GOD13
GOD3	GOD03
GOD2	GOD02
GOD11	GOD11
GOD10	GOD10
BLU5	SIL06
GOD12	SIL12
GOD8	SIL08
RED2	SIL03
RED1	SIL02
SIL1	SIL01
WHI2	SIL04
GOD5	WHI02
WHI7	WHI07
GOD6	WHI06
GO14	WHI14
SIL4	WHI04
CHM1	WHI01
SIL05	WHI05
GOD4	WHI09

Nombre antiguo	Nombre nuevo
THC01	BLK01
THC02	BLK02
THC03	BLK03
THC04	BLK04
YEL3	YEL03
YEL05	YEL05
PUR2	YEL02
JK11	JAD11
JK12	JAD12
JCK4	JAD04
ORA3	ORA03
ORA2	ORA02
PUR1	PUR01
PUR3	PUR03
PUR5	PUR05
GRA3	PUR13
BLU6	PUR06
GRA1	PUR11
BRO1	PUR11
WHI3	PUR12
GRE2	FSC04
CHM3	FSC03
CHM2	FSC02
GRE30	BRO01
ORA4	BRO02
	PNK
GOD7	GRA07
GRE31	GRA31
WHI4	GRA04
WHI5	GRA05

5 Los perfiles de cannabinoides y terpenos de cada variedad parental de THC se determinaron usando tanto GC-FID como HPLC como se describe en el Ejemplo 1. Las mediciones resultantes se resumen en las Tablas 6, 7, 8 y 9. El análisis de cannabinoides por GC-FID de la Tabla 6 también incluyó mediciones para THCV, CBDV, CBGV, CBN y delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del ,05% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. De manera similar, el análisis de cannabinoides por HPLC de la Tabla 7 incluyó mediciones para THCV, THCVA, CBDV, CBDVa, CBGV, CBGVA, CBC, CBCA, CBD y CBN, todos los cuales se midieron como menores del ,01%, y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla.

Tabla 6- Medición de cannabinoides por GC-FID para variedades parentales de clase de color de THC. Los valores en blanco indican niveles indetectables

Líneas parentales de clase de color de THC por GC-FID														
Muestra	THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC: CBD por GC		Cannabs / Terps (GC)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95% CI
BLK01	18,82%		0,51%		0,23%		19,56%		13,77					
BLK02	20,23%		1,37%		0,37%		21,97%		18,78					
BLK03	16,54%		0,71%		0,43%		17,67%		12,06					
BLK04	20,70%		0,58%		0,19%		21,90%		12,37					
BLU04	7,52%		0,16%		0,10%		7,98%	47,26	5,94					
BRO01	12,23%	2,32%	0,52%	0,01%	0,26%	0,07%	13,08%	2,27%	9,01					3,27
BRO02	13,47%	0,97%	0,74%	0,06%	0,16%	0,02%	14,44%	0,90%	12,66					2,88
FSC04	12,49%		0,34%		0,42%		13,29%		6,62					
FSC03	16,20%	1,84%	0,29%	0,14%	0,16%	0,03%	16,71%	1,91%	10,08					1,71
FSC02	17,57%		0,51%		0,19%		18,39%		7,89					
GOD13	19,79%	2,10%	0,53%	0,07%	0,18%	0,02%	20,55%	2,17%	7,30					0,56
GOD03	21,12%		0,82%		0,17%		22,19%		10,13					
GOD02	19,36%	1,70%	0,64%	1,08%	0,16%	0,01%	20,22%	2,75%	8,72					3,85
GOD11	20,45%		1,00%		0,15%		21,65%		10,38					
GOD10	21,37%		0,97%		0,18%		22,58%		9,00					
GRA07	16,07%	1,25%	0,43%	0,03%	0,18%	0,07%	16,74%	1,22%	7,71					0,83
GRA31	11,43%	2,35%	0,13%	0,09%	0,21%	0,09%	11,81%	2,54%	9,19					1,20
GRA04	8,30%	1,56%	0,06%	0,01%	0,15%	0,01%	8,54%	1,56%	8,77					1,65
GRA05	11,52%	1,45%	0,14%	0,05%	0,32%	0,03%	12,02%	1,50%	7,01					1,50
GRE09	7,97%		0,31%		0,16%		8,48%		11,30					
GRE01	16,43%	0,83%	1,31%	0,08%	0,31%	0,04%	18,10%	0,90%	9,59					1,57
JAD11	12,45%		0,54%		0,25%		13,28%		5,41					

(continuación)

Líneas parentales de clase de color de THC por GC-FID														
	THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		Cannabs / Terps (GC)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95% CI
<b>Muestra</b>														
JAD12	8,32%				0,47%		0,19%		9,03%				5,23	
<b>Muestra</b>														
JAD04	10,29%				0,67%		0,18%		11,20%				5,80	
ORA02	11,83%	0,79%			0,50%	0,04%	0,13%	0,01%	12,50%	0,83%			9,32	1,53
ORA03	11,60%	1,23%	0,03%	0,04%	0,20%	0,04%	0,18%	0,01%	12,03%	1,25%	818,90		7,33	2,92
PUR03	15,52%	1,12%			0,32%	0,07%	0,30%	0,03%	16,19%	1,17%			9,28	0,64
PUR01	11,45%	1,01%			0,25%	0,06%	0,16%	0,03%	11,91%	0,98%			7,06	0,81
PUR13	16,13%	2,35%			0,75%	0,06%	0,19%	0,02%	17,14%	2,38%			9,45	1,30
PUR06	14,08%	2,66%			0,16%	0,03%	0,17%	0,03%	14,48%	2,70%			9,56	2,93
PUR05	18,96%	0,92%			0,39%	0,01%	0,32%	0,01%	19,70%	0,91%			6,45	0,30
PUR11	13,49%				0,41%		0,15%		14,09%				9,93	
PUR13	9,89%				0,16%		0,18%		10,26%				6,55	
PUR12	13,89%	2,42%			0,31%	0,10%	0,15%	0,03%	14,39%	2,43%			12,44	2,26
RED08	8,42%	0,88%			1,18%	0,67%	0,22%	0,11%	9,86%	1,38%			14,27	2,15
SIL04	15,27%	1,28%			0,41%	0,06%	0,19%	0,03%	15,92%	1,36%			7,02	0,68
SIL06	11,25%	1,09%			0,39%	0,03%	0,40%	0,07%	12,09%	1,14%			14,25	1,07
SIL08	17,15%	1,43%			0,23%	0,11%	0,15%	0,02%	17,59%	1,39%			10,78	2,17
SIL03	13,37%	0,90%			0,19%	0,02%	0,16%	0,04%	13,74%	0,96%			11,07	1,80
SIL02	15,00%	2,38%			0,12%	0,00%	0,17%	0,02%	15,30%	2,39%			9,03	0,10
SIL01	14,23%	2,05%			0,40%	0,03%	0,16%	0,01%	14,88%	2,07%			10,89	1,36
WHI07	15,44%	1,75%			0,24%	0,03%	0,17%	0,01%	15,92%	1,78%			8,73	1,05



(continuación)

Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	
WHI04	15,97%	1,40%	0,50%	0,20%	0,16%	0,02%	16,76%	1,65%							12,93	5,49							
WHI09	15,27%		0,60%		0,19%		16,22%								15,22								
WHI01	14,83%	1,74%	0,23%	0,13%	0,17%	0,05%	15,30%	1,96%						9,79	2,04								
WHI14	14,40%	4,04%	0,36%	0,33%	0,20%	0,06%	15,01%	4,36%						10,77	5,02								
WHI05	16,15%		0,45%		0,18%		16,82%							17,19									
WHI06	14,74%		0,40%		0,18%		15,37%						491,23	8,82									
WHI02	18,72%		0,47%		0,23%		19,60%						114,16	13,87									
YEL03	13,81%	0,58%	0,58%	0,08%	0,58%	0,05%	15,04%	0,68%						10,61	2,06								
YEL05	16,21%	2,20%	1,63%	0,80%	0,29%	0,13%	18,19%	3,13%						7,60	1,66								
YEL02	11,10%	1,14%	0,74%	0,06%	0,24%	0,03%	12,12%	1,14%						6,21	0,50								
* El LOQ para todos los cannabinoides fue del 0,14%.																							

Tabla 7- Medición de cannabinoides por HPLC para variedades parentales de clase de color de THC. Los valores en blanco indican niveles indetectables, o 0.

Cannabinoides (UHPLC)														
Muestra	THC A		CBDA		CBGA		THC		CBG		Cannabs por HPLC		Cannabs/Terps (HPLC)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95% CI
BLK01	27,24%				0,95%		0,34%		0,07%		28,61%		20,15	
BLK02	26,11%				1,94%		0,30%		0,09%		28,44%		24,17	
BLK03	26,70%				0,71%		1,10%		0,05%		28,56%		19,50	
BLK04	26,37%				0,77%		0,74%		0,48%		28,38%		17,02	
BLU04	9,94%		0,25%		0,21%		0,16%				10,60%		7,90	
BRO01	15,90%	2,54%			1,08%	0,81%	0,47%	0,21%			17,49%	1,47%	11,99	3,30
BRO02	16,77%	0,29%	0,06%		0,85%	0,02%	0,30%	0,15%	0,09%	0,00%	18,04%	0,51%	15,93	5,04
FSC04	16,20%				0,38%		0,33%				16,92%		8,43	
FSC03	18,33%	1,30%			0,38%	0,21%	1,03%	0,29%			15,81%	7,84%	11,96	2,20
FSC02	21,04%				0,72%		1,29%				23,20%		9,96	
GOD13	24,52%	2,84%			0,74%	0,11%	0,43%	0,42%			25,82%	2,54%	9,17	0,64
GOD03	24,16%				1,00%		0,60%				25,83%		11,79	
GOD02	22,27%	2,24%			1,29%	0,29%	1,30%	1,47%	0,11%		25,01%	1,12%	10,70	3,79
GOD11	23,57%				1,17%		0,57%		0,13%		25,49%		12,22	
GOD10	24,32%				1,18%		0,59%		0,13%		26,27%		10,47	
GRA07	20,21%	1,81%			0,56%	0,05%	0,63%	0,37%			21,55%	1,47%	9,93	1,08
GRA31	15,27%	2,82%			0,35%	0,45%	0,29%	0,28%			16,02%	3,47%	12,47	1,60
GRA04	10,48%	1,51%	0,02%		0,10%	0,02%	0,37%	0,03%			10,96%	1,54%	11,27	1,63
GRA05	14,65%	1,63%	0,02%	0,01%	0,21%	0,06%	2,25%	3,17%			17,13%	3,76%	9,97	2,62
GRE09	9,66%				0,40%		0,14%				10,21%		13,61	
GRE01	20,38%	0,91%			1,55%	0,19%	0,52%	0,27%	0,12%	0,00%	22,55%	0,83%	11,94	1,90
JAD 11	15,70%				0,64%		0,61%				17,05%		6,95	

(continuación)

Muestra	% en Peso	IC del 95% /l	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	IC del 95%	Proporción	IC del 95% Cj
JAD12	10,88%		0,61%		0,43%		11,93%		6,91						
JAD04	13,53%		0,91%		0,54%		14,98%		7,76						
ORA02	14,79%	0,50%	0,71%	0,05%	0,45%	0,18%	15,88%	0,50%	11,78	1,43					
ORA03	14,21%		0,29%		0,45%		7,48%	14,67%	7,67						
PUR03	19,45%	1,48%	0,35%	0,12%	0,34%	0,13%	20,26%	1,46%	11,60	0,69					
PUR01	14,74%	1,19%	0,24%	0,07%	0,31%	0,32%	15,31%	0,98%	9,10	1,18					
PUR13	21,05%	2,57%	0,93%	0,14%	0,34%	0,18%	22,41%	2,56%	12,44	1,87					
PUR06	18,08%	3,40%	0,22%	0,04%	0,32%	0,25%	18,70%	3,27%	12,34	3,72					
PUR05	23,75%	1,64%	0,43%	0,02%	0,21%	0,21%	24,48%	1,31%	8,02	0,43					
PUR11	16,36%		0,46%		0,54%		17,57%		12,38						
PUR13	12,64%		0,26%		0,77%		13,77%		8,78						
PUR12	17,55%	2,71%	0,36%	0,13%	0,17%	0,11%	18,13%	2,59%	15,74	3,12					
RED08	11,03%	1,13%	1,37%	0,62%	0,22%	0,08%	12,67%	1,66%	18,37	3,05					
SIL04	19,18%	2,47%	0,55%	0,13%	0,25%	0,22%	20,04%	2,42%	8,81	0,59					
SIL06	14,39%	1,33%	0,39%	0,04%	0,25%	0,07%	12,10%	6,03%	17,52	1,07					
SIL08	20,75%	2,44%	0,32%	0,16%	0,37%	0,24%	21,55%	2,33%	13,24	2,96					
SIL03	16,70%	1,32%	0,10%	0,03%	0,22%	0,15%	17,20%	1,49%	13,88	2,55					
SIL02	19,67%	3,46%	0,07%	0,04%			13,27%	13,04%	7,54	7,34					
SIL01	18,25%	2,53%	0,57%	0,03%	0,38%	0,32%	19,12%	2,63%	14,00	1,73					
WHI07	19,31%	2,48%	0,24%	0,04%	0,21%	0,09%	19,82%	2,46%	10,83	1,19					
WHI04	19,76%	0,77%	0,64%	0,20%	0,40%	0,27%	20,87%	0,63%	16,01	5,74					
WHI09	18,99%		0,80%		0,11%		20,01%		18,77						
WHI01	17,74%	2,25%	0,29%	0,16%	1,00%	0,44%	19,06%	2,73%	12,13	2,22					
WHI14	17,81%	4,40%	0,46%	0,46%	0,33%	0,23%	18,67%	4,78%	13,34	5,63					

(continuación)

Muestra	% en Peso	IC del 95% CI	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95%
WHI05	19,55%		0,55%		0,20%		0,04%		20,38%		20,84			
WHI06	19,25%		0,53%		3,97%				23,78%		13,65			
WHI02	22,19%		0,61%		0,15%				23,09%		16,34			
YEL03	16,71%	0,17%	0,74%	0,03%	0,33%	0,10%			17,99%	0,35%	12,66		1,99	
YEL05	19,65%	3,39%	1,93%	0,41%	0,85%	0,11%			22,52%	3,81%	9,41		2,03	
YEL02	13,97%	1,29%	1,19%	0,33%	0,20%	0,14%			12,62%	5,77%	6,65		3,11	
* El LOQ para todos los cannabinoides fue del 0,14%.														

Tabla 8 - Mediciones de terpenos absolutos por GC-FID para las variedades parentales de clase de color de THC. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Terpenos (GC-FID)														Total de aceite identificado (% en peso)			
	terpinoleno	felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	carfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno		linalool	óxido de caril	mirreno
	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso
BLK01					0.31 0%	0.02 6%		0.05 4%		0.03 8%		0.16 7%	0.46 0%	0.14 4%			0.17 7%	1.42 0%
BLK02					0.23 0%	0.02 2%		0.04 4%		0.03 6%		0.04 0%	0.40 6%	0.12 0%			0.13 7%	1.17 0%
BLK03					0.26 2%	0.01 7%		0.03 7%		0.03 1%		0.21 7%	0.60 3%	0.14 3%			0.11 5%	1.46 5%
BLK04					0.27 7%	0.01 8%		0.04 2%		0.04 0%		0.23 8%	0.68 9%	0.15 6%			0.16 1%	1.77 0%
BLU04	0.014%				0.12 3%	0.49 9%		0.24 2%		0.01 9%		0.04 2%	0.12 2%	0.03 9%			0.20 0%	1.34 3%
BRO01			0.211%	0.070%		0.05 5%	0.01 1%	0.02 9%	0.02 4%			0.01 7%	0.00 3%	0.02 4%	0.05 2%		1.07 3%	1.48 5%
BRO02			0.300%	0.089%		0.05 7%	0.00 9%	0.02 6%	0.02 7%			0.02 4%	0.00 1%	0.08 5%	0.04 4%	0.00 4%	0.62 2%	1.16 5%
FSC04	0.035%		0.109%		0.04 9%			0.02 0%				0.16 8%	0.46 5%	0.05 9%	0.07 7%		1.02 6%	2.00 8%
FSC03					0.21 0%	0.03 7%	0.00 3%	0.03 8%	0.00 8%	0.02 4%	0.00 7%	0.03 0%	0.05 3%	0.12 1%	0.07 6%		0.67 6%	1.71 2%
FSC02	0.026%				0.25 7%	0.01 8%		0.04 1%		0.03 0%		0.23 0%	0.59 4%	0.07 6%			1.00 5%	2.33 0%
GOD13					0.70 6%	0.06 3%	0.00 4%	0.09 8%	0.00 7%	0.00 2%		0.13 1%	0.00 9%	0.18 1%	0.02 7%	0.01 7%	0.93 1%	2.81 4%
GOD03					0.69 9%	0.05 6%		0.10 7%		0.04 6%		0.12 9%	0.44 0%	0.11 5%			0.51 1%	2.19 0%
GOD02	0.014%	0.009%			0.59 9%	0.05 9%	0.01 9%	0.09 8%	0.03 6%	0.03 5%	0.01 6%	0.16 7%	0.59 2%	0.17 9%	0.07 7%	0.01 8%	0.59 3%	2.40 6%
GOD11	0.009%				0.50 3%	0.04 4%		0.08 8%	0.04 2%		0.01 4%	0.13 3%	0.46 4%	0.12 9%	0.01 2%		0.60 0%	2.08 6%
GOD10	0.012%				0.67 5%	0.05 3%		0.10 4%		0.05 0%		0.15 7%	0.54 8%	0.14 9%			0.67 1%	2.50 9%
GRA07					0.33 2%	0.03 5%	0.00 5%	0.07 9%	0.00 3%	0.04 3%		0.05 9%	0.17 4%	0.05 1%	0.19 5%	0.00 9%	1.22 0%	2.19 1%
GRA31					0.10 2%	0.14 3%	0.06 2%	0.08 1%	0.03 5%	0.01 5%		0.03 6%	0.05 2%	0.06 1%	0.06 1%	0.00 5%	0.77 4%	1.30 5%
GRA04					0.08 7%	0.08 3%	0.01 1%	0.04 9%	0.01 7%	0.00 2%		0.01 4%	0.00 3%	0.03 4%	0.03 4%	0.01 4%	0.64 7%	0.97 5%
GRA05					0.11 3%	0.23 8%	0.06 3%	0.11 8%	0.02 8%	0.01 4%		0.02 2%	0.00 7%	0.01 2%	0.04 7%	0.01 3%	1.05 3%	1.78 9%

	Terpenos (GC-FID)																																			
	terpinoleno		alfa felandreno		beta ocimeno		careno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		pineno		fenchol		canfeno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta cariofileno		linalool		óxido de caril		mircenol		Total de aceite identificad	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%		
Muestra	0,277%	0,043%	0,016%	0,002%	0,212%	0,023%	0,014%	0,001%	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01		
GRE09	1,331%		0,059%				0,046%	1%	0,09	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
GRE01	0,916%		0,043%				0,034%	1%	0,06	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
JAD11	0,927%		0,045%				0,039%	0%	0,07	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	
JAD12									0,07	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
JAD04									0,07	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
ORA02	0,277%	0,043%	0,016%	0,002%	0,212%	0,023%	0,014%	0,001%	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
ORA03	0,480%	0,224%	0,024%	0,007%			0,019%	0,005%	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
PUR03									0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PUR01									0,30	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
PUR13									0,08	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
PUR06									0,06	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
PUR05									0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PUR11									0,06	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
PUR13									0,18	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
PUR12									0,16	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
RED08									0,13	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
SIL04	0,011%	0,001%							0,70	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
SIL06									0,29	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
SIL08									0,57	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
SIL03	0,006%	0,004%							0,39	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
SIL02									0,59	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
SIL01									0,40	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Terpenos (GC-FID)																																							
Muestra	terpinoleno		alfa felandreno		beta ocimeno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		pineno		fenchol		canteno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta cariofileno		linalool		óxido de can		miraceno		Total de aceite identificado (% en						
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%							
WHI07					0.050%		0.58	0.15	0.05	0.07	0.01	0.03	0.01	0.03	0.01	0.06	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	0.07	0.01	0.15	0.02	0.58	0.10	0.05	0.01	0.10	0.02	0.35	1.9%	7%					
WHI04							0.44	0.23		0.03	0.01	0.03	0.01	0.04	0.02	0.06	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	0.03	0.02	0.09	0.01	0.37	0.03	0.10	0.06	0.13	0.00	0.44	1%	6%					
WHI09							0.31			0.02		0.02		0.04	0.02	0.04	0.02	0.02				0.12		0.35		0.35		0.03		0.10	0.06	1.1%							
WHI01							0.44	0.09		0.03	0.00	0.03	0.00	0.07	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01	0.04	0.01	0.19	0.11	0.50	0.31			0.27	0.07	5%	5%	1.7%	1%				
WHI14							0.41	0.22		0.03	0.01	0.03	0.01	0.06	0.02	0.04	0.02	0.03	0.02	0.03	0.01	0.05	0.02	0.15	0.04	0.42	0.13	0.14	0.12	0.01	0.15	0.06	0.58	7%	7%				
WHI05							0.28			0.02		0.02		0.04	0.02	0.04	0.02	0.02				0.02	0.09		0.36		0.01		0.00	0.08									
WHI06	0.017%						0.56			0.04		0.04		0.08	0.05	0.04	0.05	0.01	0.01	0.01	0.02	0.18		0.50		0.05		0.01	0.19										
WHI02							0.39			0.03		0.03		0.06	0.03	0.06	0.03	0.03				0.17		0.48		0.48		0.04		0.13									
YEL03	0.506%	0.094%	0.028%	0.003%			0.13	0.03		0.04	0.00	0.01	0.00	0.07	0.00	0.06	0.10	0.06	0.10	0.03	0.01	0.03	0.01	0.11	0.03	0.02	0.00	0.00	0.15	0.02	1.43	0.20	0.15	0.02	1.43	0.20			
YEL05	1.033%	0.211%	0.050%	0.011%			0.13	0.15	0.02	0.00	0.06	0.01	0.04	0.00	0.10	0.03	0.02	0.07	0.07	0.02	0.04	0.01	0.09	0.07	0.26	0.25	0.03	0.04	0.18	0.06	2.39	0.11	0.04	0.18	0.06	2.39	0.11		
YEL02	0.690%	0.077%	0.035%	0.003%			0.17	0.01	0.01	0.00	0.06	0.00	0.02	0.00	0.09	0.01	0.02	0.00	0.00	0.04	0.00	0.03	0.00	0.13	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.21	0.02	1.95	0.17	0.04	0.00	0.21	0.02	1.95	0.17

\* El LOQ para todos los terpenos fue del 0.02%, excepto para el alfa-pineno, linalool y alfa-terpineol, que fueron del 0.04%.

Tabla 9- Niveles de terpenos se mide por GC-FID para variedades parentales de clase de color de THC. Los valores en blanco indican niveles

	Terpenos																
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	carenono	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirceeno
Muestra																	
BLK01	0%	0%	0%	0%	22%	0%	2%	0%	4%	3%	0%	3%	12%	32%	10%	0%	12%
BLK02	0%	0%	0%	0%	20%	0%	2%	0%	4%	3%	0%	3%	12%	35%	10%	0%	12%
BLK03	0%	0%	0%	0%	18%	0%	1%	0%	3%	2%	0%	3%	15%	41%	10%	0%	8%
BLK04	0%	0%	0%	0%	16%	0%	1%	0%	2%	2%	0%	3%	13%	39%	9%	0%	9%
BLU04	1%	0%	0%	0%	9%	0%	37%	0%	18%	1%	0%	3%	3%	9%	3%	0%	15%
BRO01	0%	0%	14%	0%	0%	0%	4%	0%	2%	0%	0%	0%	1%	3%	4%	0%	73%
BRO02	0%	0%	26%	0%	0%	0%	5%	0%	2%	0%	0%	0%	2%	7%	4%	0%	54%
FSC04	2%	0%	5%	0%	2%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%	8%	23%	3%	4%	51%
FSC03	0%	0%	0%	0%	12%	0%	1%	0%	2%	1%	0%	2%	10%	26%	4%	0%	39%
FSC02	1%	0%	0%	0%	11%	0%	1%	0%	2%	1%	0%	2%	10%	25%	3%	0%	43%
GOD13	0%	0%	0%	0%	25%	0%	2%	0%	5%	3%	0%	3%	5%	17%	6%	1%	33%
GOD03	0%	0%	0%	0%	32%	0%	3%	0%	5%	2%	0%	2%	6%	20%	5%	0%	23%
GOD02	1%	0%	0%	0%	25%	0%	2%	0%	4%	2%	1%	3%	7%	25%	6%	1%	25%
GOD11	0%	0%	0%	0%	24%	0%	2%	0%	4%	2%	1%	2%	6%	22%	6%	1%	29%
GOD10	0%	0%	0%	0%	27%	0%	2%	0%	4%	2%	0%	2%	6%	22%	6%	0%	27%
GRA07	0%	0%	0%	0%	15%	0%	1%	0%	3%	2%	0%	2%	2%	8%	9%	0%	56%
GRA31	0%	0%	0%	0%	8%	0%	11%	0%	6%	1%	0%	3%	1%	4%	5%	0%	60%
GRA04	0%	0%	0%	0%	9%	0%	8%	0%	5%	1%	0%	2%	1%	4%	3%	0%	66%
GRA05	0%	0%	0%	0%	6%	0%	13%	0%	7%	1%	0%	1%	3%	7%	2%	0%	59%
GRE09	0%	0%	17%	0%	22%	0%	4%	0%	5%	2%	0%	3%	2%	7%	4%	0%	33%
GRE01	0%	0%	19%	0%	12%	0%	5%	0%	4%	2%	0%	2%	4%	12%	5%	0%	33%
JAD 11	54%	2%	1%	2%	4%	1%	2%	2%	4%	0%	0%	2%	2%	5%	0%	4%	15%
JAD12	53%	2%	1%	2%	4%	1%	3%	2%	5%	0%	0%	2%	2%	7%	0%	6%	10%



(continuación)

		Terpenos															
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	carenono	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	Carioxido	Mirceno
JAD04	48%	2%	1%	2%	4%	1%	3%	2%	5%	0%	0%	2%	3%	12%	1%	3%	11%
ORA02	20%	1%	16%	1%	5%	1%	5%	1%	4%	1%	0%	2%	5%	11%	2%	0%	26%
ORA03	28%	1%	0%	1%	4%	1%	8%	1%	6%	0%	0%	2%	1%	4%	2%	2%	40%
PUR03	0%	0%	7%	0%	2%	0%	15%	0%	4%	0%	0%	0%	5%	19%	6%	0%	40%
PUR01	0%	0%	2%	0%	18%	0%	11%	0%	7%	3%	0%	3%	3%	14%	4%	0%	35%
PUR13	0%	0%	2%	0%	5%	0%	27%	0%	8%	0%	0%	0%	4%	11%	2%	0%	39%
PUR06	0%	0%	0%	0%	4%	0%	24%	0%	11%	1%	0%	1%	4%	11%	4%	1%	42%
PUR05	0%	0%	8%	0%	2%	0%	13%	0%	3%	0%	0%	0%	4%	14%	6%	0%	50%
PUR11	0%	0%	2%	0%	4%	0%	24%	0%	7%	0%	0%	0%	3%	9%	2%	0%	44%
PU R13	0%	0%	0%	0%	12%	0%	23%	0%	11%	0%	0%	0%	5%	12%	0%	0%	38%
PUR12	0%	0%	0%	0%	14%	0%	16%	0%	8%	2%	0%	0%	5%	11%	2%	0%	44%
RED08	0%	0%	27%	0%	19%	0%	18%	0%	7%	4%	0%	4%	3%	11%	3%	0%	3%
SIL04	0%	0%	5%	0%	31%	0%	3%	0%	5%	4%	1%	4%	6%	21%	9%	0%	9%
SIL06	0%	0%	12%	0%	35%	0%	6%	0%	9%	6%	0%	6%	2%	9%	3%	0%	10%
SIL08	0%	0%	0%	0%	34%	0%	3%	0%	6%	4%	0%	4%	3%	11%	16%	0%	17%
SIL03	0%	0%	0%	0%	31%	0%	3%	0%	5%	3%	0%	3%	4%	14%	14%	0%	20%
SIL02	0%	0%	0%	0%	35%	0%	3%	0%	6%	4%	0%	4%	6%	22%	13%	0%	6%
SIL01	0%	0%	0%	0%	30%	0%	3%	0%	5%	4%	0%	4%	5%	20%	14%	0%	14%
WHI07	0%	0%	3%	0%	31%	3%	4%	0%	5%	3%	0%	4%	8%	31%	3%	0%	6%
WHI04	0%	0%	0%	0%	33%	0%	2%	0%	5%	3%	0%	3%	7%	28%	8%	0%	10%
WHI09	0%	0%	0%	0%	29%	0%	2%	0%	5%	3%	0%	0%	12%	33%	3%	0%	10%
WHI01	0%	0%	0%	0%	27%	0%	2%	0%	4%	3%	0%	3%	11%	31%	0%	0%	17%
WHI14	0%	0%	0%	0%	28%	0%	2%	0%	4%	3%	0%	4%	10%	28%	10%	1%	11%

(continuación)

Terpenos																	
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno e	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de carí	mirceno
Muestra																	
WHI05	0%	0%	0%	0%	29%	0%	3%	0%	5%	3%	0%	2%	10%	37%	2%	1%	9%
WHI06	1%	0%	0%	0%	33%	0%	2%	0%	5%	3%	1%	1%	10%	29%	3%	1%	11%
WHI02	0%	0%	0%	0%	28%	0%	3%	0%	5%	2%	0%	0%	13%	34%	3%	0%	10%
YEL03	35%	2%	11%	2%	10%	0%	3%	1%	5%	5%	0%	2%	2%	8%	2%	0%	11%
YEL05	43%	2%	12%	2%	6%	1%	3%	2%	5%	1%	0%	2%	4%	11%	0%	1%	8%
YEL02	35%	2%	15%	1%	9%	1%	3%	1%	5%	1%	0%	2%	2%	7%	3%	0%	11%

## Ejemplo 4. Análisis de variedades parentales de CB.

## A. Variedades parentales patentadas de CB

Un objetivo de la presente descripción fue desarrollar variedades de cannabis que produzcan cannabinoides (CB) sin THC con altos contenidos de aceite de terpeno y diferentes perfiles de terpenos para satisfacer las necesidades no satisfechas de diversas combinaciones de aromas/sabores y medicinales. El análisis químico de estas variedades de CB se realizó como se describe en el Ejemplo 1. Los perfiles de cannabinoides y terpenos de cada variedad parental de CB se determinaron usando tanto GC-FID como HPLC como se describe en el Ejemplo 1. Las mediciones resultantes se resumen en las Tablas 10-22 como valores promedio y rangos de intervalo de confianza del 95% basados en cinco mediciones repetidas. El análisis de cannabinoides por GC-FID de las variedades parentales de CBD en la Tabla 10 también incluyó mediciones para THCV, CBDV, CBGV, CBN y Delta 8 THC, todas las cuales se midieron como menores del ,01% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. De manera similar, el análisis de cannabinoides por HPLC de las variedades parentales de CBD en la Tabla 11 incluyó mediciones de CBCA, THCVA, CBDVA, CBGVA, CBC, THCV, CBDV, CBGV y CBN, todos los cuales se midieron como menores del ,01%, y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla.

Como se puede ver en las Tablas 10 y 11, CBD01, 24, 11 y 13 son variedades de quimiotipo III, con un genotipo BD/BD responsable de producir CBD o CBDA (según se mide por HPLC). Las otras líneas parentales de CBD (CBD02-05) se han creado para ser plantas de quimiotipo II con genotipos B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub> que producen tanto THC como CBD. Estas líneas patentadas se cultivaron para obtener perfiles de terpenos más deseables a través de múltiples rondas de cruces con variedades de clase THC y autofecundación para obtener la genética deseada. El CBD05 exhibe varias características deseables, como la producción tanto de THC como de CBD, así como un perfil de terpenos que no está dominado por el mircenolol (Tabla 13).

La línea parental productora de THCV THV01 también se cultivó por su capacidad para producir propil CBGV. El THV01 no acumula CBGV debido a su conversión a THCV por la THC sintasa. El análisis de cannabinoides por GC-FID de la línea parental THV01 en la Tabla 14 también incluyó mediciones para CBDV, CBGV, CBN y Delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del ,01% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. De manera similar, el análisis de cannabinoides por HPLC de la línea parental THV01 en la Tabla 15 incluyó mediciones para CBDA, CBCA, CBDVA, CBGVA, CBD, CBC, THCV, CBDV, CBGV, CBN y delta 8 THC, todos los cuales se midieron como 0, y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. El CBGV se produce combinando ácido divarínico y geraniolpifosfato. Esto está regulado por el locus A que puede codificar enzimas para generar pentil CBG (A<sub>pe</sub>) o propil CBGV (A<sub>pr</sub>) (De Meijer et al. 2009 *Euphytica*, 165: 293-31). Por lo tanto, si se cruza con una planta de quimiotipo II que produce CBD, se espera que el locus A del THCV produzca tanto THCV como CBDV. Como puede verse en las Tablas 14 y 15, la línea THV01 parental contiene al menos un alelo que codifica los propil cannabinoides con los cannabinoides THC y THCV que se acumulan en cantidades aproximadamente iguales. Los alelos del locus B parecen ser B<sub>T</sub>/B<sub>T</sub> sin acumulación significativa de CBD. Además, estos genes de THC sintasa parecen estar funcionando de manera eficiente, convirtiendo casi todos los CBG y CBGV en THC y THCV, respectivamente. En algunas realizaciones, la línea parental THV01 puede cruzarse con variedades de clase para producir cannabis de especialidad que produce THCV con perfiles de terpeno deseables. En otras realizaciones de la presente descripción, la línea parental THV01 puede cruzarse con variedades de quimiotipo II para producir cannabinoides THCV y CBDV. En otras realizaciones más, la línea parental THV01 puede cruzarse con variedades que acumulan CBG descritas para producir plantas que acumulan CBGV.

La presente descripción también enseña el uso de dos fuentes de genética de CBG. El primer conjunto de líneas parentales productoras de CBG son las plantas BLK02, GOD11, GRE01, RED08 y YEL05 de los parentales de THC en la Tabla 6. Aunque no desea la vinculación a ninguna teoría, los inventores de la presente descripción creen que el CBG producido por estas plantas se debe al procesamiento incompleto del CBG por parte de las enzimas THC y CBD sintasa. Esto puede ser causado por una sobreproducción de CBG, o el procesamiento ineficiente de las enzimas THC sintasa de la planta. Se espera que la progenie de estas líneas parentales produzca niveles bajos de CBG en combinación con otros cannabinoides y perfiles de terpeno deseables.

## B. Variedades parentales de CB adicionales

Otra fuente de líneas parentales productoras de CBG es la variedad CBG02 de CBG en la Tabla 18. Aunque no se desea la vinculación a ninguna teoría, los inventores de la presente invención creen que la acumulación de CBG en esta variedad se debe a la presencia de un alelo nulo (Bo). Se espera que la progenie de estas variedades parentales produzca niveles más altos de CBG, solo o en combinación con otros cannabinoides y perfiles de terpeno deseables. El análisis de cannabinoides por HPLC de la línea parental de CBG02 en la Tabla 19 incluyó mediciones de CBDA, CBCA, THCVA, CBDVA, CBGVA, CBD, CBC, THCV, CBDV, CBGV, CBN y delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del 0,09, y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla.

Se obtendrá una variedad parental de CBC mediante el cribado de plantas para detectar la acumulación de CBC en el tejido maduro. Si bien se cree que la biosíntesis de CBC es una característica del tejido juvenil, varios informes han publicado informes que sugieren la existencia de variedades de cannabis que acumulan CBC en tejidos más viejos (De Meijer et al., 2009 "The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. (III): variation in cannabichromene

proportion"). La Tabla 22 resume algunas de las publicaciones que describen variedades con acumulación de CBC que se analizarán para detectar una alta acumulación de CBC. Las mejores variedades identificadas mediante análisis químico y fenotípico se designarán como CBC01-CBC05.

**Tabla 10- Medición de cannabinoides por GC-para las variedades parentales de CBD. Los valores FIDen blanco indican niveles indetectables o 0.**

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)																		
	THC			CBD			CBG			CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		Cannabs / Terps (GC)			
	% en Peso	IC del 95%		% en Peso	IC del 95%		% en Peso	IC del 95%		% en Peso	IC del 95%		% en Peso	IC del 95%		% en Peso	IC del 95%	Proporció n	IC del 95%
CBD01	0,42%	0,08%		11,13%	0,01%		0,41%	0,10%		0,60%	0,05%		12,56%	0,23%		0,04	0,01	5,33	0,36
CBD03	3,48%	0,73%		6,77%	1,37%		0,27%	0,06%		0,46%	0,06%		10,99%	2,19%		0,51	0,04	11,90	2,19
CBD02	1,96%	1,78%		4,53%	3,98%					0,35%	0,28%		7,08%	6,36%		0,43	0,02	3,81	3,37
CBD05	4,13%	0,36%		7,99%	0,75%		0,30%	0,08%		0,55%	0,05%		12,96%	0,56%		0,52	0,09	8,06	1,21
CBD04	5,24%			5,74%			0,16%			0,44%			11,65%			0,91		13,19	
CBD24	0,19%			8,03%			0,19%			0,47%			8,87%			0,02		9,01	
CBD011	0,18%			6,03%			0,10%			0,47%			6,78%			0,03		7,76	
CBD13	0,25%			8,20%			0,14%			0,59%			9,18%			0,03		4,03	

\* El LOQ para todos los cannabinoides fue de 0,14%.

ES 2 739 292 T3

Tabla 11- Medición de cannabinoides por HPLC para variedades parentales de CBD. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Cannabinoides (UHPLC)																				
Muestra	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		D8-THC		Cannabis por HPLC		THCA:CBDA por HPLC		Cannabis / Terps HPLC)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95%
CBD01	0,38%	0,13%	14,87%	0,05%	0,50%	0,17%	0,05%	0,06%	0,43%	0,06%			0,16%		16,34%	0,26%	0,03	0,01	6,94	0,48
CBD03	4,30%	1,05%	9,48%	1,92%	0,34%	0,06%	0,15%	0,09%	0,13%	0,03%					14,33%	2,76%	0,45	0,03	15,55	2,97
CBD02	2,27%	1,94%	6,22%	5,39%	1,18%		0,60%		0,42%						9,35%	8,66%	0,37	0,00	5,04	4,59
CBD05	5,24%	0,19%	10,77%	0,83%	0,30%	0,14%	0,20%	0,13%	0,14%	0,02%			0,11%	0,02%	16,76%	0,74%	0,49	0,04	10,41	1,53
CBD04	8,32%		7,53%		0,23%		0,48%		0,16%						16,71%		1,10		18,93	
CBD24	0,24%		14,92%		0,38%		0,03%		0,14%						15,71%		0,02		15,97	
CBD11	0,15%		10,29%		0,14%		0,32%		0,32%		0,32%				11,54%		0,01		13,20	

Cannabinoides (UHPLC)																					
Muestra	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		D8-THC		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC		Cannabs / Terps (HPLC)		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	
CBD13	0,23%		13,67%		0,21%		0,76%		0,36%		0,04%				15,27%		0,02		6,70		
* El LOQ para todos los cannabinoides fue de 0,14%.																					

Tabla 12 - Mediciones de terpenos absolutos por GC-FID para variedades parentales de CBD. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

terpinoleno		alfa felandreno		beta ocimeno		careno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		fenchol		canfeno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta cariofileno		linabol		óxido de cari		miriceno		Total de aceites identificados (% en peso)		
Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%		
CBD01								0,086	0,011			0,447	0,087			0,026								0,269	0,003	0,029		0,131	0,001	1,122	0,012	2,360	0,202	
CBD03								0,061	0,017			0,213	0,078			0,023	0,001	0,027	0,008	0,077	0,022	0,034	0,005	0,030	0,005	0,419	0,097	0,949	0,204					
CBD02								0,119	0,037			0,421	0,173			0,027			0,046	0,015	0,146	0,020	0,049				0,054		0,877	0,208	1,841	0,139		
CBD05								0,073	0,016			0,458	0,101						0,090	0,015	0,234	0,048	0,092	0,049	0,014		0,358	0,152	1,635	0,331				
CBD04								0,189								0,049	0,068	0,025					0,065					0,230	0,883					
CBD24								0,167				0,013				0,023	0,042	0,016					0,057					0,503	0,984					
CBD11								0,157				0,009				0,044	0,016	0,013					0,028					0,526	0,874					
CBD13								0,179				0,186				0,063	0,062	0,014					0,022				1,450	2,280						

\* El LOQ para todos los terpenos fue del 0,02%, excepto para el alfa-pineno, linalool y alfa-terpineol, que fueron del 0,04%.

Tabla 13 - Niveles de terpenos relativos medidos por GC-FID para las variedades parentales de CBD. Los valores en blanco indican niveles indetectables

	Terpenos															
	terpinoleno	alfa felandreno	beta careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pinenoterpineno	alfa terpinenopino	beta terpinenopino	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	Cariónido	mirceeno
Muestra																
<b>CBD1</b>				4%		19%		8%	1%		1%		11%	1%	6%	48%
<b>CBD3</b>				6%		22%		9%	2%		2%	3%	8%	4%	3%	44%
<b>CBD2</b>				6%		23%		10%			1%	2%	8%	3%	3%	48%
<b>CBD5</b>				4%		28%		7%	14%			5%	14%	6%	1%	22%
<b>CBD4</b>				21%				3%	3%		6%	8%	24%	7%		26%
<b>CBD24</b>				17%		1%		3%	2%		2%	4%	13%	6%		51%
<b>CBD11</b>				18%		1%		2%	1%		5%	2%	7%	3%		60%
<b>CBD13</b>				8%		8%		4%	1%		3%	3%	9%	1%		64%



Tabla 14- Medición de cannabinoides por GC-FID para variedades parentales de THCv. Los valores en blanco indican niveles indetectables.

		Cannabinoides (GC-FID)														
THC		CBD		CBG		CBC		THCV		Cannabs por GC		THC:THCV por GC		Cannabs / Terps (GC)		
Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	
THV01	4,52%	3,22%	0,01%	0,56%	0,39%	0,05%	0,03%	3,27%	1,81%	8,40%	5,46%	1,35	0,24	5,36	2,33	
* El LOQ para todos los cannabinoides fue de 0,14%.																

Tabla 15- Medición de cannabinoides por HPLC para variedades parentales de THCv. Los valores en blanco indican niveles indetectables, o 0.

		Cannabinoides (UHPLC)																
		THCA		CBGA		THCVA		THC		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:THCVA por HPLC		Cannabs / Terps (HPLC)		
Muestra		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	
THV01		4,05%		0,58%		3,85%		0,22%		0,06%		4,38%		8,58%		1,05		6,50
* El LOQ para todos los cannabinoides fue del 0.14%																		

Tabla 16 - Mediciones de terpenos absolutos por GC-FID para variedades parentales de THCv. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Terpenos (GC-FID)																																
Muestra	Terpinoleno		Alfa felandreno		beta pino		careno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		beta pineno		Fenchol		Cariofileno		Linalool		óxido de caril		mirreno		Total de aceite identificado (% en peso)			
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%				
THV01									0,192	0,031			0,063	0,028	0,039	0,013	0,023	0,009		0,029	0,012	0,086	0,028	0,175	0,098	0,029	0,012		0,597	0,115	1,528	0,354

Tabla 17 - Niveles de terpenos relativos medidos por GC-FID para las variedades parentales de THCv. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Terpenos																	
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	carioóxido	mirceeno
THV01			19%		13%		4%		3%	1%		2%	6%	11%	2%		39%

**Tabla 18-** Medición de cannabinoides por GC-FID para variedades parentales de CBG. Los valores en blanco indican un nivel indetectable o 0.

Cannabinoides (GC-FID)																								
THC		CBD		CBG		CBC		THCV		CBDV		CBGV		CBN		D8-THC		Cannabs por GC		THC:CBG por GC		Cannabs/Terps (GC)		
Muestra	% Peso	IC del 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%	% Peso	IC 95%
CBG02	8,41%		0,02%		2,66%		0,17%								0,15%				11,40%		3,16		13,13	

**Tabla 19-** Medición de cannabinoides por HPLC para variedades parentales de CBG. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Cannabinoides (UHPLC)													
	TH CA		CBGA		THC		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBGA por HPLC		Cannabs/Terps (HPLC)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
CBG02	8,84%		3,89%		2,59%		0,35%		15,75%		2,27		18,15	
* El LOQ para todos los cannabinoides fue del 0,14%.														

**Tabla-20-** Mediciones de terpenos absolutos por GC-FID para variedades parentales de CBG. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Terpenos (GC-FID)																												Total de aceite identificado (peso)						
	terpinoleno		alfa felandreno		beta ocimeno		careno		limoneno		gamma terpineo		alfa pineno		alfa terpineo		beta pineno		fenchol		canfeno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta cariofileno			linalol		carioxido		mirceno	
	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%	% peso	IC 95%		% peso	IC 95%	% peso	IC 95%		
CBG02					0,267%					0,030%				0,066%					0,026%							0,076%	0,200%		0,059%				0,144%	0,868%	
<p>* El LOQ para todos los terpenos fue del 0,02%, excepto para el alfa-pineno, linalol y alfa-terpineol, que fueron del 0,04%.</p>																																			

Tabla 21- Niveles de terpenos relativos medidos por GC-FID para las variedades parentales de CBG. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Terpenos																	
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	carioxido	miraceno
CBG02			31%		3%		8%		3%				9%	23%	7%		17%



**Tabla 22** - Fuentes de variedades parentales de CBC.

Referencia para las variedades de cannabis que acumulan CBC	
Baker, PB et al., (1983) "The Physical and chemical features of Cannabis plants grown in the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland from seeds of known origin-Part II: second generation studies." Bull Narc 35: 51-62.	
Beutler JA, y Der Marderosian AH (1978) "Chemotaxonomy of Cannabis I. Crossbreeding between Cannabis sativa and C. ruderalis, with analysis of cannabinoid content." Econ Bot 32:387-394.	
Yotoriyama, M et al., (1980) "Plant breeding of Cannabis. Determination of cannabinoids by high-pressure liquid chromatography." Yakugaku Zasshi 100:611-614.	
Holley et al., (1975) "Constituents of Cannabis sativa L. XI: cannabidiol and cannabichromene in samples of known geographical origin." J Pharm Sci 64:892-894.	

Ejemplo 5. Esquema de mejoramiento para nuevas variedades de cannabis de especialidad

5 En otro objetivo de la presente descripción, las variedades de cannabis de los Ejemplos 2-4 se usan en los programas de mejoramiento de cannabis para desarrollar plantas y variedades de cannabis de especialidad. Además, las variedades de cannabis de especialidad desarrolladas de acuerdo con la presente descripción tienen aromas, sabor(es) y efectos de séquito específicos de acuerdo con una de las clases de variedades de cannabis, como se mencionó anteriormente.

10 Este enfoque se diseñó, en parte, como respuesta al hecho de que las variedades de cannabis actualmente disponibles se han inclinado hacia una mayor producción de THC, lo que ha aumentado la probabilidad de efectos adversos a partir de los niveles elevados de psicoactividad que producen estas variedades convencionales de THC alto. .

Las variedades cultivadas contemporáneas "recreativas" de marihuana han sido cultivadas y seleccionadas principalmente por su contenido de THC ácido, en segundo lugar (si es que ha sido así) por su aroma terpenoide y su química de sabor, y rara vez por su producción de otros cannabinoides ácidos, tales como el CBDA.

15 Se ha demostrado que el cannabidiol (CBD), un cannabinoide que es raro en las variedades de cannabis contemporáneas, reduce y modula la psicoactividad del THC y también reduce algunos de los otros efectos adversos del THC, incluyendo taquicardia, ansiedad, efectos de memoria, etc. Existe evidencia de que el CBD puede reducir la acumulación de tolerancia a los efectos del THC y también reducir la probabilidad de dependencia del cannabis. También se ha demostrado recientemente que otros cannabinoides (CB), tales como CBDv, THCV, CBG, CBN, etc. tienen una variedad de usos médicos y recreativos.

25 En algunas realizaciones, los programas de mejoramiento de la presente descripción se diseñaron para combinar THC con CB distintos de THC. Además, las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción también se seleccionaron por su capacidad para producir terpenos que son atractivos para los pacientes y que también pueden proporcionar una actividad farmacológica que modifica, aumenta o mejora los efectos del THC. En contraste, las variedades de cáñamo contemporáneas disponibles para el público que tienen un alto contenido de CBD no producen los agradables atributos organolépticos de las variedades cultivadas contemporáneas de marihuana con alto contenido de THC. De hecho, todas las plantas conocidas de quimiotipo II o quimiotipo III producen perfiles de terpenos dominados por el mirceno que no tienen un aroma/sabor agradable, y que no tienen el efecto de séquito provocado por niveles más altos de terpenos distintos del mirceno. Por lo tanto, un objetivo de la presente descripción es combinar THC con CB más altos y diversos perfiles de terpenos para producir variedades de cannabis de especialidad con estos aromas y sabores agradables que no estaban disponibles hasta la presente descripción.

35 En otras realizaciones, los programas de mejoramiento de la presente descripción se diseñaron para producir plantas que expresan THC:CB con mayor contenido de aceite de terpeno. En algunas realizaciones, los contenidos más altos de aceite del cannabis de especialidad de la presente descripción producen aromas/sabores agradables. En otras realizaciones, los niveles más altos de aceite del cannabis de especialidad de la presente descripción permiten que los terpenos alcancen niveles suficientemente altos como para reducir los efectos secundarios del THC. En algunas realizaciones, los contenidos más altos de aceite de terpeno del cannabis de especialidad de la presente descripción aumentan la cantidad de efectos de séquito de los terpenos en el perfil de terpenos. En algunas realizaciones, las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción producen plantas con mirceno dominante con aroma/sabor y efecto de séquito mejorados al aumentar el contenido de aceite de terpeno.

40 Una realización de la presente descripción es producir variedades de cannabis de especialidad con alto contenido de aceite esencial, en particular, mono y sesquiterpenos. Los objetivos de mejoramiento de la presente descripción son opuestos a las estrategias modernas de mejoramiento de marihuana recreativa que se han centrado casi exclusivamente en el mejoramiento para conseguir niveles más altos de contenido de THC solo.

De acuerdo con una realización de la presente descripción, una variedad de clase de THC se cruza con una línea que produce CB para producir semilla F1 que se cultivaron para producir progenie F1. La progenie F1 resultante puede fijarse a través de la reproducción asexual y/o usarse en otros esquemas de mejoramiento. Se eligieron cinco líneas de CBD para usarse en el programa de mejoramiento inicial: CBD1, CBD2, CBD3, CBD4 y CBD5 (véase el Ejemplo 3). De manera similar, las variedades de la clase THC pueden cruzarse con las variedades parentales THV01, CBC01 y CBG01 de la presente descripción. De acuerdo con una realización de la presente descripción, cada una de estas líneas de CBD, THCV y CBG se cruza con una o más variedades de cannabis que se describen anteriormente y se resumen en el Ejemplo 3. En otra realización, la presente descripción enseña cruces de cualquiera de las variedades parentales entre sí. Así, por ejemplo, una o más variedades de la Clase ORO se cruzan con cada una de las plantas CBD1, CBD2, CBD3, CBD4, CBD5, THV01, CBC01 o CBG para producir poblaciones F1 para crear combinaciones (Clase ORO x CBD; Clase ORO x THV01; o Clase ORO x CBG). En algunas realizaciones, las variedades parentales productoras de CB también se pueden cruzar entre sí (p. ej., CBD05 autofecundada, o CBD05 X THV01). A continuación, se muestra una lista de las iteraciones para cada uno de los cruces Clase x CBD, Clase x THV y Clase x CBG (Tablas 23 y 24).

15 **Tabla 23** - Ejemplo de cruces entre las variedades de cannabis de clase de color y las líneas parentales CBD.

Cruces de CBD01	Cruces de CBD02	Cruces de CBD03	Cruces de CBD04	Cruces de CBD05
AZUL CELESTE X CBD01	AZUL CELESTE X CBD02	AZUL CELESTE X CBD03	AZUL CELESTE X CBD04	AZUL CELESTE X CBD05
NEGRO X CBD01	NEGRO X CBD02	NEGRO X CBD03	NEGRO X CBD04	NEGRO X CBD05
AZUL X CBD01	AZUL X CBD02	AZUL X CBD03	AZUL X CBD04	AZUL X CBD05
BRONCE X CBD01	BRONCE X CBD02	BRONCE X CBD03	BRONCE X CBD04	BRONCE X CBD05
MARRÓN X CBD01	MARRÓN X CBD02	MARRÓN X CBD03	MARRÓN X CBD04	MARRÓN X CBD05
FUCSIA X CBD01	FUCSIA X CBD02	FUCSIA X CBD03	FUCSIA X CBD04	FUCSIA X CBD05
ORO X CBD01	ORO X CBD02	ORO X CBD03	ORO X CBD04	ORO X CBD05
VERDE X CBD01	VERDE X CBD02	VERDE X CBD03	VERDE X CBD04	VERDE X CBD05
GRIS X CBD01	GRIS X CBD02	GRIS X CBD03	GRIS X CBD04	GRIS X CBD05
JADE X CBD01	JADE X CBD02	JADE X CBD03	JADE X CBD04	JADE X CBD05
LIMÓN X CBD01	LIMÓN X CBD02	LIMÓN X CBD03	LIMÓN X CBD04	LIMÓN X CBD05
MAGENTA X CBD01	MAGENTA X CBD02	MAGENTA X CBD03	MAGENTA X CBD04	MAGENTA X CBD05
AZUL OSCURO X CBD01	AZUL OSCURO X CBD02	AZUL OSCURO X CBD03	AZUL OSCURO X CBD04	AZUL OSCURO X CBD05
VERDE OLIVA X CBD01	VERDE OLIVA X CBD02	VERDE OLIVA X CBD03	VERDE OLIVA X CBD04	VERDE OLIVA X CBD05
NARANJA X CBD01	NARANJA X CBD02	NARANJA X CBD03	NARANJA X CBD04	NARANJA X CBD05
ROSA X CBD01	ROSA X CBD02	ROSA X CBD03	ROSA X CBD04	ROSA X CBD05
PÚRPURA X CBD01	PÚRPURA X CBD02	PÚRPURA X CBD03	PÚRPURA X CBD04	PÚRPURA X CBD05
ROJO X CBD01	ROJO X CBD02	ROJO X CBD03	ROJO X CBD04	ROJO X CBD05
AZUL MARINO X CBD01	AZUL MARINO X CBD02	AZUL MARINO X CBD03	AZUL MARINO X CBD04	AZUL MARINO X CBD05
PLATA X CBD01	PLATA X CBD02	PLATA X CBD03	PLATA X CBD04	PLATA X CBD05
MARRÓN OSCURO X CBD01	MARRÓN OSCURO X CBD02	MARRÓN OSCURO X CBD03	MARRÓN OSCURO X CBD04	MARRÓN OSCURO X CBD05
VIOLETA X CBD01	VIOLETA X CBD02	VIOLETA X CBD03	VIOLETA X CBD04	VIOLETA X CBD05
BLANCO X CBD01	BLANCO X CBD02	BLANCO X CBD03	BLANCO X CBD04	BLANCO X CBD05
AMARILLO X CBD01	AMARILLO X CBD02	AMARILLO X CBD03	AMARILLO X CBD04	AMARILLO X CBD05

**Tabla 24:** Ejemplo de cruces entre las variedades de cannabis de la clase de color y otras líneas parentales de CB (THCV/CBDV, CBC, CBG).

<b>Cruces de THV01</b>	<b>Cruces de CBC01</b>	<b>Cruces de CBG02</b>
AZUL CELESTE X THV01	AZUL CELESTE X CBC01	AZUL CELESTE X CBG02
NEGRO X THV01	NEGRO X CBC01	NEGRO X CBG02
AZUL X THV01	AZUL X CBC01	AZUL X CBG02
BRONCE X THV01	BRONCE X CBC01	BRONCE X CBG02
MARRÓN X THV01	MARRÓN X CBC01	MARRÓN X CBG02
FUCSIA X THV01	FUCSIA X CBC01	FUCSIA X CBG02
ORO X THV01	ORO X CBC01	ORO X CBG02
VERDE X THV01	VERDE X CBC01	VERDE X CBG02
GRIS X THV01	GRIS X CBC01	GRIS X CBG02
JADE X THV01	JADE X CBC01	JADE X CBG02
LIMÓN X THV01	LIMÓN X CBC01	LIMÓN X CBG02
MAGENTA X THV01	MAGENTA X CBC01	MAGENTA X CBG02
AZUL OSCURO X THV01	AZUL OSCURO X CBC01	AZUL OSCURO X CBG02
VERDE OLIVA X THV01	VERDE OLIVA X CBC01	VERDE OLIVA X CBG02
NARANJA X THV01	NARANJA X CBC01	NARANJA X CBG02
ROSA X THV01	ROSA X CBC01	ROSA X CBG02
PÚRPURA X THV01	PÚRPURA X CBC01	PÚRPURA X CBG02
ROJO X THV01	RED X CBC01	RED X CBG02
AZUL MARINO X THV01	AZUL MARINO X CBC01	AZUL MARINO X CBG02
PLATA X THV01	PLATA X CBC01	PLATA X CBG02
MARRÓN OSCURO X THV01	MARRÓN OSCURO X CBC01	MARRÓN OSCURO X CBG02
VIOLETA X THV01	VIOLETA X CBC01	VIOLETA X CBG02
BLANCO X THV01	BLANCO X CBC01	BLANCO X CBG02
AMARILLO X THV01	AMARILLO X CBC01	AMARILLO X CBG02

5 En una versión representativa de este régimen de mejoramiento, la progenie F1 resultante puede autofecundarse para producir semilla F2 que se cultiva para producir progenie F2. La selección de fenotipos y/o genotipos deseables puede llevarse a cabo dentro de F1, F2, o progenie posterior, ya que las selecciones se pueden mantener inmediatamente (es decir, fijadas) a través de la reproducción asexual. Alternativamente, la progenie F2 se puede cruzar entre sí para producir una población F3 agrupada a partir de la cual se puede seleccionar la progenie deseada y/o se pueden llevar a cabo generaciones adicionales de cruzamiento. En otra realización, la progenie F1 resultante se puede retrocruzar a la clase de THC o la variedad de CB para reforzar aún más los rasgos de otro progenitor. En otra versión representativa más de este esquema de mejoramiento F1, F2, o progenie posterior, también se puede cruzar con variedades de CB adicionales para crear combinaciones de cannabinoides aún más complejas. Por ejemplo, la F1 de clase de color X THV01 se puede cruzar posteriormente con una variedad de CBD con el fin de producir progenie THV, CBDV. Independientemente del procedimiento de cruzamiento/selección exacto, las líneas seleccionadas se pueden elegir de manera que tengan un contenido total de THC  $\leq 90,0\%$ , un contenido total de CBs  $\geq 1,5\%$ , y unos perfiles de aroma y sabor deseables. En otra realización de la presente descripción, independientemente del procedimiento exacto de autofecundación/selección, las líneas seleccionadas se pueden elegir de manera que tengan

una relación total de THC:CB mayor de 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:9, y menor, y un aroma y sabor deseables.

De acuerdo con la presente descripción, las líneas también pueden seleccionarse adicionalmente para un contenido específico de ciertos otros cannabinoides y/o de ciertos terpenos/terpenoides, y/o para características fenotípicas y genotípicas adicionales. Las características fenotípicas deseables incluyen, pero no están limitadas a, un tamaño más grande de la planta (es decir, mayor volumen o biomasa), una mayor producción de capullos de flores, flores más grandes, más tricomas, menor estatura de la planta, capacidad para tolerar temperaturas de crecimiento más bajas y/o más altas, un mayor porcentaje de germinación, un mayor vigor de plántulas, uso de agua más eficiente, resistencia a enfermedades, resistencia a plagas y otros rasgos agronómicos y de producción deseables. Para una descripción general de las enfermedades y plagas de importancia para la producción de cannabis, véase Clarke et al. (2000) *Hemp Diseases and Pests: Management and Biological Control: An Advanced Treatise* (CABI Publishing).

En una versión alternativa de este régimen de mejoramiento, la progenie F2 seleccionada se retrocruzó con la variedad de clase como el progenitor recurrente. La selección de fenotipos y/o genotipos deseables se puede realizar después de este retrocruzamiento inicial, después de cualquier retrocruzamiento posterior (p. ej., la progenie obtenida después de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más retrocruzamientos). En algunas realizaciones, las líneas seleccionadas tendrán un contenido total de THC  $\leq 90,0\%$ , un contenido total de CB  $\geq 1,5\%$ , y un aroma y perfiles de sabor típicos de su clase. En otras realizaciones de este esquema de mejoramiento, las líneas seleccionadas pueden elegirse para tener una proporción total de THC:CB mayor de 8:1 y cercana a 1:1 y menor, y un aroma y sabor(es) típico de su clase. Las líneas también se pueden seleccionar para un contenido específico de ciertos otros cannabinoides y/o de ciertos terpenos/terpenoides, y/o para características fenotípicas y genotípicas adicionales.

La progenie que resulta de cualquier etapa de selección de las versiones de autofecundación o retrocruzamiento de los regímenes de mejoramiento de la presente descripción se puede reproducir asexualmente para fijar y mantener el contenido deseable de THC, el contenido de CB, el aroma y sabor(es) típicos de la clase deseada, y las otras características fenotípicas y/o genotípicas deseables. Las líneas seleccionadas resultantes serán designadas como variedades de cannabis de especialidad.

La progenie que se produce a partir de cualquier etapa de las versiones autofecundadas o retrocruzadas de este régimen también puede cruzarse con otras plantas/variedades de cannabis en, entre o dentro de las diversas clases de cannabis para producir plantas adicionales para la selección y el mantenimiento a través de la reproducción asexual. De esta manera, se pueden producir variedades de cannabis de especialidad con varias combinaciones de sabor deseadas y posteriormente se pueden mantener a través de la reproducción asexual.

Las plantas de cannabis de especialidad resultantes de la presente descripción también tienen generalmente más contenido de aceite esencial de terpeno (p. ej., contenido absoluto de terpenos en el perfil de terpenos de cada planta medido sobre la base del peso seco) por planta que las variedades de marihuana contemporáneas. Más aceite esencial por planta significa que se requiere menos materia vegetal por tratamiento/administración, lo que también minimiza aún más los riesgos para la salud de los fumadores de cannabis médicos y recreativos. Esto también aumentaría aún más la eficiencia de la producción.

Los inventores de la presente descripción plantearon la hipótesis de que las plantas mejoradas con mayor contenido de CBD o THCV aliviarían la mayoría de los efectos adversos reales y percibidos comúnmente reconocidos del cannabis con alto contenido de THC. De acuerdo con la presente descripción, un resultado directo de un aumento de CBD es un menor contenido de THC porque la THC sintasa y la CBD sintasa son alélicas. Por lo tanto, otro objetivo de la presente descripción fue crear variedades de cannabis de especialidad con una dosis "óptima" de THC y obtener la proporción más eficaz de THC:CBD o THCV:THC.

De acuerdo con la presente descripción, es posible aplicar datos de dosificación para crear mezclas granulares personalizadas combinadas para administración enrollada, pellets para tazones y pipas monodosis domésticas, extractos para dabs, etc. con las flores de estas variedades recién desarrolladas altamente resinosas con contenido de cannabinoides diseñado para reducir los efectos adversos asociados con el THC.

Régimen de mejoramiento de la Clase Oro para plantas productoras de THC:CBD.

Ejemplo de esquema de mejoramiento básico. El cruce inicial para el régimen de mejoramiento de CBD de la Clase Oro que se realizó de la siguiente manera: P1 (Línea ORO (GOD02) x P2 (Línea CBD (CBD05)). El cruce híbrido entre el Parental 1 (P1) y Parental 2 (P2) solo se pudo lograr mediante la inducción de flores estaminadas en las plantas pistiladas mediante una aplicación exógena del producto químico tiosulfato de plata. Este proceso permite que las plantas de otra forma pistiladas (hembras) se conviertan para producir flores estaminadas que portan polen. Durante este proceso, para investigar y excluir la posibilidad de factores genéticos heredados de la madre, se pueden realizar cruces recíprocos en los que se puede inducir a ambos P1 para que produzcan polen y fertilicen a P2 (línea 1A), y se puede inducir a P2 para que produzca polen y fertilicen a P1 (Línea 1B).

Estos cruces dieron lugar a la producción de una población F1 = GOD02 x CBD05. Los individuos de las líneas F1 de cada población F1 pueden analizarse mediante TLC, GC/MS, GC-FID o HPLC para determinar sus respectivos

quimiotipos. Se espera que las poblaciones F1 comprendan individuos que muestren una distribución de cannabinoides de quimiotipo I, II y III, con un rango de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

5 Las plantas con contenidos y perfiles de terpenos adecuados pueden ser "autofertilizadas" para crear una serie de poblaciones o familias segregantes de F2; todas las líneas no deseables pueden ser rechazadas del régimen de mejoramiento. De esta manera, se puede crear una serie de F2 = 1AF2a, 1AF2b, 1AF2c, 1BF2a, 1BF2b, 1BF2c, etc.

Las familias F2 se pueden propagar y cribar mediante GC/MS para determinar los quimiotipos individuales; se espera que en las poblaciones segregantes de F2 se verán plantas de quimiotipo I, quimiotipo II y quimiotipo III. Las plantas de quimiotipo I se pueden descartar y solo las plantas de quimiotipo II y quimiotipo III se pueden retener y cribar nuevamente por GC/MS para evaluar su idoneidad en términos de contenido y perfil de terpenos.

10 También puede ser deseable unir las líneas F1 seleccionadas mediante un esquema de retrocruzamiento con el P1 GOD02 para reforzar el fondo genético ORO, aunque al hacerlo se reintroducirán los alelos B(t) (es decir, los alelos que codifican la producción de THC) en la población de mejoramiento, lo que da lugar a una población de plantas de quimiotipo I y II.

15 Se pueden seguir esquemas de mejoramiento similares para obtener una progenie de clase CBD adicional repitiendo las etapas descritas para GOD02 con otras variedades de clase y/o líneas parentales de CBD.

#### Ejemplo 6. Desarrollo de variedades de cannabis de especialidad THC:CBD

20 Se seleccionaron líneas parentales únicas de THC y CBD de los Ejemplos 2-4 y una de las variedades cultivadas parentales se trató con tiosulfato de plata para persuadir a la planta pistilada para producir flores estaminadas que portan polen. Luego, se cruzaron las líneas de THC y CBD, se cribó la progenie resultante mediante TLC para identificar plantas que producen tanto THC como CBD, o CBD solo. Se dejó que la progenie que exhibiera el perfil deseado de quimiotipo II y III alcanzara la madurez y las flores se cosecharon y se procesaron. En general, las observaciones de campo pudieron detectar los cruces con las características deseadas, sin embargo, esto se verificó mediante análisis de quimiotipo y la flor final se analizó para determinar el contenido de cannabinoides y terpenos. La

25 Tabla 25 resume los cruces iniciales realizados con variedades de clase THC y líneas parentales de CBD. Los cruces produjeron proporciones cercanas a la progenie que apoyan el modelo de locus único para THC y CBD sintasa. Los resultados de TLC descritos en la tabla muestran el quimiotipo de la progenie determinado en el campo (quimiotipo II-THC y productor de CBD, y quimiotipo III-CBD solamente).

**Tabla 25-** Cruces realizados entre variedades de cannabis de clase y otras líneas parentales de CBD. El resultado de TLC indica quimiotipo I, II o III

Donante P	CBD05											
	CBD05	CBD03	CBD02	CBD02	CBD04	YEL03	PUR01	WHI07	SIL08	SIL08	WHI04	WHI01
Aceptor P	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC
1	CBD05XP-01	III	CBD02XP-01	III	CBD04XP-01	+	YEL03XP-01	PUR01XP-01	WHI07XP-01	SIL08XP-01	WHI04XP-01	WHI01XP-18
2	CBD05XP-02	II	CBD02XP-02	II	CBD04XP-02	II	YEL03XP-02	PUR01XP-02	WHI07XP-02	SIL08XP-02	WHI04XP-02	WHI01XP-19
3	CBD05XP-03	-	CBD02XP-03	II	CBD04XP-03	II	YEL03XP-03	PUR01XP-03	WHI07XP-03	SIL08XP-03	WHI04XP-03	WHI01XP-22
4	CBD05XP-04	-	CBD02XP-04	-	CBD04XP-04	+	YEL03XP-04	PUR01XP-04	WHI07XP-04	SIL08XP-04	WHI04XP-04	WHI01XP-23
5	CBD05XP-05	II	CBD02XP-05	II	CBD04XP-05	+	YEL03XP-05	PUR01XP-05	WHI07XP-05	SIL08XP-05	WHI04XP-05	WHI01XP-14
6	CBD05XP-06	-	CBD02XP-06	-	CBD04XP-06	++	YEL03XP-06	PUR01XP-06	WHI07XP-06	SIL08XP-06	WHI04XP-06	WHI01XP-15
7	CBD05XP-07	-	CBD02XP-07	-	CBD04XP-07	+	YEL03XP-07	PUR01XP-07	WHI07XP-07	SIL08XP-07	WHI04XP-07	WHI01XP-16
8	CBD05XP-08	-	CBD02XP-08	-			YEL03XP-08	PUR01XP-08	WHI07XP-08	SIL08XP-08	WHI04XP-08	WHI01XP-12
9	CBD05XP-09	-	CBD02XP-09	II			YEL03XP-09	PUR01XP-09	WHI07XP-09	SIL08XP-09	WHI04XP-09	
10	CBD05XP-10	-	CBD02XP-10	II			YEL03XP-10	PUR01XP-10	WHI07XP-10	SIL08XP-10		
11	CBD05XP-11	-	CBD02XP-11	III			YEL03XP-11	PUR01XP-11	WHI07XP-11	SIL08XP-11		
12	CBD05XP-12	-	CBD02XP-12	II			YEL03XP-12		WHI07XP-12	SIL08XP-12		
13	CBD05XP-13	-	CBD02XP-13	-			YEL03XP-13			SIL08XP-13		
14	CBD05XP-14	-	CBD02XP-14	II			YEL03XP-14			SIL08XP-14		
15	CBD05XP-15	-	CBD02XP-15	II			YEL03XP-15			SIL08XP-15		
16	CBD05XP-16	-	CBD02XP-16	-			YEL03XP-16			SIL08XP-16		
17	CBD05XP-17	-	CBD02XP-17	II			YEL03XP-17			SIL08XP-17		
18	CBD05XP-18	-	CBD02XP-18	-			YEL03XP-18			SIL08XP-18		
19	CBD05XP-19	-	CBD02XP-19	-			YEL03XP-19			SIL08XP-19		
20	CBD05XP-	-	CBD02XP-	-			YEL03XP-			SIL08XP-		



Ejemplo 7. Análisis químico de cannabinoides y terpenos de la progenie de cannabis de especialidad THC:CBD.

5 Las nuevas variedades de cannabis de especialidad creadas a través de los cruces descritos en los Ejemplos 5 y 6 se sometieron a análisis químicos de cannabinoides y terpenos como se describe en el Ejemplo 1. Los niveles de cannabinoides se midieron tanto por GC-FID (Tabla 26) como por HPLC (Tabla 27). Los terpenos se midieron usando GC-FID y se presentan como mediciones de contenido absoluto sobre la base del porcentaje del contenido en peso de inflorescencias secas (Tabla 28) y el contenido relativo como un porcentaje del perfil de terpenos total (Tabla 29). El análisis de cannabinoides por GC-FID de la Tabla 26 también incluyó mediciones para THCV, CBDV, CBGV, CBN y Delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del ,3% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. De manera similar, el análisis de cannabinoides por HPLC de la Tabla 27 incluyó mediciones para CBCA, THCVA, CBDVA, CBGVA, CBC, THCV, CBDV, CBGV, CBN y Delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del 0,08% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla.

15 A diferencia de las plantas de quimiotipo II o quimiotipo III disponibles anteriormente, el cannabis de especialidad de la presente descripción muestra los genotipos de quimiotipo II y III ( $B_{\text{T}}/B_{\text{D}}$  , que producen tanto THC como CBD, o  $B_{\text{D}}/B_{\text{D}}$  , que producen CBD pero no THC), a la vez que producen perfiles de terpenos deseables. Es decir, el programa de mejoramiento de la presente descripción ha producido plantas de cannabis de especialidad de quimiotipo II y III con perfiles de terpenos deseables en los que el terpeno mirceno no es dominante. Por ejemplo, el PUR01 X P04, PUR01 X P10 y PUR01 X P05 tienen perfiles de terpenos con dominancia de limoneno. En algunas realizaciones, se espera que el terpeno limoneno imparta al cannabis de especialidad un aroma a cítricos. En otras realizaciones, se espera que el terpeno limoneno tenga propiedades ansiolíticas añadidas para combatir los efectos secundarios del THC. En otra realización más, el contenido reducido de mirceno del cannabis de especialidad reducirá la cantidad de efecto de "apalancamiento" producido por el mirceno. En otras realizaciones, los perfiles de terpenos de la otra progenie de quimiotipo II y III proporcionan diversos perfiles de terpenos diseñados para producir aromas/sabores deseables y atractivo organoléptico. En otras realizaciones, los perfiles de terpenos de la progenie del quimiotipo II permiten que los efectos de séquito del terpeno reduzcan los efectos secundarios del THC.

25 El esquema de mejoramiento descrito en el Ejemplo 6 también produjo plantas de cannabis de especialidad con un mayor contenido de aceite de terpeno. Por ejemplo, la progenie CBD02 X P-11 (quimiotipo III) y SIL08 X P-30 (quimiotipo II) tienen un contenido de aceite de terpeno superior al 1,5%. Varias otras progenies como CBD05 X P-01 (quimiotipo III) y SIL08 X P-34 (quimiotipo III) tienen un contenido de aceite de terpeno superior al 2%. En algunas realizaciones, el mayor contenido de aceite de las variedades de cannabis de especialidad proporciona aromas y sabores "más suaves" y elevará los niveles totales de terpenos para aumentar los efectos farmacológicos de séquito de dichos terpenos. El mayor contenido de aceite hace que el mirceno se convierta en el terpeno dominante, pero sigue siendo menor de 2/3 del contenido relativo de terpenos, lo que brinda la oportunidad de que surjan los efectos de séquito de los otros terpenos. Por ejemplo, a pesar de tener un perfil dominante de mirceno, se espera que el cannabis de especialidad SIL08 X P-34 de la presente descripción proporcione una mejor experiencia organoléptica que la de las variedades de quimiotipo II con dominancia de mirceno actualmente disponibles que tienden a tener niveles muy bajos de aceite de terpeno.



**Tabla 26** - Valores de cannabinoides medidos por GC-FID para las variedades de cannabis de especialidad THC:CBD y CBD (quimiotipo II y III). Los valores en blanco indican niveles indetectables  
o 0. Algunos valores de cero se indican con "0,000%".

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)												
	THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	
WHI01xP-15	0,13%		4,90%		0,05%		0,38%		5,46%		0,03		III
CBD02xP-11	0,25%	0,10%	8,88%	0,68%	0,15%	0,05%	0,55%	0,22%	9,83%	1,04%	0,03	0,01	III
CBD03xP-01	0,16%	0,04%	5,40%	1,81%	0,06%	0,05%	0,38%	0,07%	6,00%	1,97%	0,03	0,00	III
CBD03xP-10	0,26%		8,35%		0,23%		0,60%		9,43%		0,03		III
CBD03xP-07	0,17%		6,22%	1,03%	0,09%	0,03%	0,47%	0,03%	6,87%	0,87%	0,03		III
CBD04xP-01	0,21%	0,04%	8,34%	0,95%	0,16%	0,00%	0,39%	0,11%	9,10%	0,79%	0,03	0,01	III
CBD04xP-09	0,22%		8,34%		0,18%		0,42%		9,17%		0,03		III
CBD05xP-01	0,31%	0,06%	11,05%	1,94%	0,27%	0,17%	0,56%	0,12%	12,19%	1,59%	0,03	0,01	III
CBD05xP-13	0,21%	0,01%	7,69%	1,92%	0,27%	0,11%	0,36%	0,08%	8,53%	1,95%	0,03	0,01	III
PUR01xP-06	1,59%		4,20%		0,12%		0,28%		6,18%		0,38		II
PUR01xP-04	2,20%	0,64%	6,00%	1,82%	0,21%	0,02%	0,42%	0,03%	8,83%	2,51%	0,37	0,00	II
PUR01xP-10	1,57%		4,02%		0,21%		0,32%		6,12%		0,39		II
PUR01xP-05	1,55%		2,43%		0,09%		0,32%		4,40%		0,64		II
SIL08xP-01	1,95%		6,20%		0,18%		0,40%		8,73%		0,31		II
SIL08xP-08	5,60%	0,53%	5,05%	0,71%	0,19%	0,02%	0,33%	0,04%	11,17%	1,19%	1,11	0,05	II
SIL08xP-30	6,20%		4,71%		0,21%		0,35%		11,47%		1,32		II
SIL08xP-14	2,43%	0,40%	8,57%	1,31%	0,29%	0,06%	0,42%	0,14%	11,71%	1,51%	0,28	0,00	II
SIL08xP-18	2,33%		7,18%		0,35%		0,44%		10,30%		0,32		II
SIL08xP-34	7,65%		6,56%		0,27%		0,53%		15,01%		1,17		II
SIL08xP-03	3,86%		10,75%		0,49%		0,65%		15,75%		0,36		II
SIL08xP-37	3,09%		8,34%		0,44%		0,51%		12,37%		0,37		II

(continuación)

		Cannabinoides (GC-FID)													
		THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		Quimiotipo	
Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Cl
SIL08xP-38	4,40%		3,57%		0,08%		0,31%		0,31%		8,36%		1,23		II
WHI04xP-02	2,68%		8,10%		0,31%		0,51%		0,51%		11,60%		0,33		II
WHI07xP-07	4,62%		4,11%		0,17%		0,33%		0,33%		9,27%		1,12		II
WHI07xP-11	2,20%		4,62%		0,15%		0,35%		0,35%		7,32%		0,48		II
WHI07xP-01	6,14%		5,26%		0,25%		0,47%		0,47%		12,13%		1,17		II
WHI07xP-08	3,27%		3,05%		0,15%		0,32%		0,32%		6,82%		1,07		II
WHI07xP-02	2,12%		5,28%		0,22%		0,42%		0,42%		8,03%		0,40		II
YEL03xP-01	6,88%	N/A	3,11%	N/A	0,18%	N/A	0,59%	N/A	0,59%	N/A	10,79%		2,21		II
YEL03xP-02	11,11%	N/A	0,00%	N/A	0,11%	N/A	0,12%	N/A	0,12%	N/A	11,34%				I
YEL03xP-03	4,54%	N/A	6,86%	N/A	0,24%	N/A	1,10%	N/A	1,10%	N/A	12,73%		0,66		II
YEL03xP-08	10,04%	N/A	0,02%	N/A	0,32%	N/A	0,41%	N/A	0,41%	N/A	10,81%		456,18		I
YEL03xP-20	4,13%	N/A	0,00%	N/A	0,12%	N/A	0,13%	N/A	0,13%	N/A	4,38%				I
YEL03xP-25	3,23%	N/A	5,55%	N/A	0,21%	N/A	1,01%	N/A	1,01%	N/A	10,00%		0,58		II
YEL03xP-26A	3,75%	N/A	6,13%	N/A	0,25%	N/A	1,01%	N/A	1,01%	N/A	11,15%		0,61		II
YEL03xP-26B	10,88%	N/A	0,03%	N/A	0,36%	N/A	0,35%	N/A	0,35%	N/A	11,64%		350,87		I
YEL03xP-04	3,02%	N/A	4,57%	N/A	0,19%	N/A	1,07%	N/A	1,07%	N/A	8,86%		0,66		II
YEL03xP-05	2,07%	N/A	3,32%	N/A	0,19%	N/A	0,69%	N/A	0,69%	N/A	6,27%		0,62		II
YEL03xP-06	8,91%	N/A	0,00%	N/A	0,60%	N/A	0,17%	N/A	0,17%	N/A	9,67%				I
YEL03xP-07	2,81%	N/A	5,46%	N/A	0,28%	N/A	1,09%	N/A	1,09%	N/A	9,64%		0,52		II
YEL03xP-09	3,38%	N/A	5,20%	N/A	0,15%	N/A	1,00%	N/A	1,00%	N/A	9,74%		0,65		II
YEL03xP-10	3,86%	N/A	6,10%	N/A	0,28%	N/A	1,30%	N/A	1,30%	N/A	11,54%		0,63		II
YEL03xP-11	3,66%	N/A	5,32%	N/A	0,24%	N/A	1,18%	N/A	1,18%	N/A	10,40%		0,69		II

(continuación)

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)													
	THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		Quimiotipo	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%		
YEL03XP-12	5,10%	N/A	7,02%	N/A	0,39%	N/A	1,31%	N/A	13,81%		0,73	II		
YEL03XP-13	4,91%	N/A	6,06%	N/A	0,40%	N/A	1,20%	N/A	12,58%		0,81	II		
YEL03XP-15	2,61%	N/A	3,96%	N/A	0,23%	N/A	0,89%	N/A	7,68%		0,66	II		
YEL03XP-16	3,50%	N/A	5,04%	N/A	0,29%	N/A	1,10%	N/A	9,93%		0,69	II		
YEL03XP-17	13,26%	N/A	0,00%	N/A	0,93%	N/A	0,51%	N/A	14,72%			I		
YEL03XP-18	12,20%	N/A	0,00%	N/A	0,33%	N/A	0,28%	N/A	12,83%			I		
YEL03XP-19	4,80%	N/A	5,84%	N/A	0,36%	N/A	1,33%	N/A	12,33%		0,82	II		
YEL03XP-21	3,75%	N/A	4,56%	N/A	0,24%	N/A	0,97%	N/A	9,53%		0,82	II		
YEL03XP-22	7,34%	N/A	0,00%	N/A	0,11%	N/A	0,09%	N/A	7,54%			I		
YEL03XP-24	8,47%	N/A	0,00%	N/A	0,51%	N/A	0,27%	N/A	9,27%			I		
YEL03XP-27	8,43%	N/A	0,00%	N/A	0,55%	N/A	0,39%	N/A	9,40%			I		
YEL03XP-28	9,94%	N/A	0,00%	N/A	0,61%	N/A	0,44%	N/A	11,03%			I		
YEL03XP-29	11,41%	N/A	0,00%	N/A	0,25%	N/A	0,13%	N/A	11,79%			I		
YEL03XP-30	9,37%	N/A	0,00%	N/A	0,61%	N/A	0,18%	N/A	10,16%			I		
YEL03XP-23	3,52%	0,51%	6,70%	1,38%	0,24%	0,05%	0,50%	0,06%	10,97%	1,78%	0,53	II		
YEL03XP-26	2,99%	0,35%	7,23%	1,04%	0,25%	0,02%	0,59%	0,06%	11,06%	1,32%	0,41	II		
WHI01XP-22	2,60%		6,20%		0,23%		0,56%		9,58%		0,42	II		
WHI01XP-12	3,94%		7,67%		0,16%		0,62%		12,39%		0,51	II		
WHI01XP-14	3,48%		6,09%		0,23%		0,53%		10,34%		0,57	II		
WHI01XP-19	3,89%		6,78%		0,18%		0,59%		11,44%		0,57	II		
WHI01XP-23	1,48%		4,63%		0,09%		0,36%		6,56%		0,32	II		
CBD02XP-15	2,29%		5,76%		0,25%		0,66%		8,96%		0,40	II		

(continuación)

		Cannabinoides (GC-FID)																	
		THC			CBD			CBG			CBC			Cannabs por GC			THC:CBD por GC		
Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Quimiotipo		
																		IC del 95%	IC del 95%
CBD02xP-16A	2,93%		9,63%		0,33%		0,84%		13,72%		0,30		0,30		0,06		II		
CBD02xP-17	1,41%	0,34%	4,89%	0,12%	0,20%	0,05%	0,31%	0,11%	6,81%	0,62%	0,29		0,29		0,06		II		
CBD02xP-10	2,62%		7,07%		0,30%		0,55%		10,54%		0,37		0,37				II		
CBD02xP-12	2,39%		7,11%		0,42%		0,50%		10,42%		0,34		0,34				II		
CBD02xP-14	1,83%		6,40%		0,33%		0,44%		9,00%		0,29		0,29				II		
CBD02xP-18	2,48%		6,42%		0,15%		0,55%		9,61%		0,39		0,39				II		
CBD02xP-31	1,79%		4,69%		0,16%		0,38%		7,02%		0,38		0,38				II		
CBD02xP-05	1,56%	0,31%	5,80%	1,98%	0,28%	0,16%	0,40%	0,07%	8,04%	2,38%	0,27		0,27		0,04		II		
CBD02xP-30	1,58%		5,00%		0,25%		0,44%		7,26%		0,32		0,32				II		
CBD02xP-32	2,14%	0,11%	4,67%	0,52%	0,15%	0,06%	0,40%	0,13%	7,35%	0,57%	0,46		0,46		0,03		II		
CBD02xP-40	1,86%		3,85%		0,23%		0,37%		6,31%		0,48		0,48				II		
CBD02xP-53	1,64%		3,47%		0,16%		0,32%		5,59%		0,47		0,47				II		
CBD02xP-09	1,93%		7,15%		0,36%		0,46%		9,90%		0,27		0,27				II		
CBD02xP-28	2,06%	0,74%	6,50%	1,82%	0,19%	0,14%	0,40%	0,21%	9,15%	2,91%	0,32		0,32		0,03		II		
CBD02xP-47	1,87%		6,15%		0,15%		0,50%		8,67%		0,30		0,30				II		
CBD03xP-03	2,12%		5,39%				0,39%		7,90%		0,39		0,39				II		
CBD03xP-05	1,35%		3,90%		0,14%		0,30%		5,69%		0,35		0,35				II		
CBD03xP-09	1,66%		4,63%		0,31%		0,29%		6,90%		0,36		0,36				II		
CBD04xP-02	2,29%		3,86%		0,13%		0,30%		6,57%		0,59		0,59				II		
CBD04xP-03	3,36%		5,30%		0,22%		0,32%		9,21%		0,63		0,63				II		
CBD04xP-06	2,46%	0,24%	4,73%	0,11%	0,12%	0,02%	0,29%	0,05%	7,60%	0,17%	0,52		0,52		0,06		II		
CBD05xP-02	1,14%	0,44%	3,34%	0,37%	0,16%	0,05%	0,24%	0,13%	4,87%	0,98%	0,34		0,34		0,09		II		

(continuación)

		Cannabinoides (GC-FID)												
		THC		CBD		CBG		CBC		Cannabs por GC		THC:CBD por GC		
Muestra	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Quimiotipo
<b>CBD05xP-05</b>	1,57%	0,20%	4,87%	0,05%	0,32%	0,09%	0,31%	0,12%	7,23%	0,03%	0,32	0,04		II
<b>CBD05xP-09</b>	1,65%		3,58%		0,10%		0,40%		5,73%		0,46			II
<b>CBD05xP-05</b>	1,57%	0,56%	5,13%	0,31%	0,11%	0,06%	0,35%	0,06%	7,16%	0,38%	0,31	0,13		II
<b>CBD05xS-11</b>	1,63%	0,05%	4,71%	0,39%	0,08%	0,00%	0,38%	0,20%	6,80%	0,13%	0,35	0,04		II

Tabla 27- Medición de cannabinoides por HPLC para las variedades de cannabis de especialidad THC:CBD y CBD (quimiotipo II y III). Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Cannabinoides (UHPLC)																
Muestra	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC	Quimiotipo
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	
WHI01xP- 15	0,14%		7,33%		0,06%		0,03%		0,53%		8,10%		0,02			III
CBD02xP-11	0,27%	0,12%	14,83%	0,28%	0,18%	0,02%	0,03%	0,08%	0,15%	0,08%	0,06%	0,05%	0,55%	0,02	0,01	III
CBD03xP- 01	0,18%	0,07%	7,90%	2,35%	0,09%	0,06%	0,02%	0,10%	0,02%	0,10%	0,02%		8,29%	0,02	0,00	III
CBD03xP- 10			12,20%								12,20%					III
CBD03xP- 07	0,19%		9,29%	0,79%	0,15%			0,08%			9,50%		0,39%	0,02		III
CBD04xP- 01	0,24%	0,08%	13,37%	4,30%	0,22%	0,06%	0,02%	0,11%	0,08%	0,08%	0,05%		13,99%	0,02	0,01	III
CBD04xP- 09	0,27%		12,00%		0,22%		0,00%	0,06%			12,70%		0,02			III
CBD05xP- 01	0,36%	0,12%	18,31%	3,37%	0,32%	0,15%	0,33%	0,24%	0,11%	0,11%	0,11%	0,10%	3,48%	0,02	0,01	III
CBD05xP- 13	0,29%	0,09%	12,78%	5,50%	0,40%	0,24%	0,20%	0,22%	0,13%	0,09%	0,03%	0,01%	5,77%	0,02	0,02	III
PUR01xP- 06	2,35%		6,29%		0,19%		0,09%	0,08%			9,03%		0,37			II
PUR01xP- 04	3,29%	1,07%	10,39%	5,43%	0,21%	0,09%	0,07%	0,00%	0,05%	0,01%	0,08%	0,01%	6,57%	0,33	0,07	II
PUR01xP- 10	1,76%		6,17%		0,26%		0,02%				8,26%		0,28			II
PUR01xP- 05	2,01%		3,63%		0,10%		0,08%				5,81%		0,55			II

(continuación)

		Cannabinoides (UHPLC)															
		THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proportión	IC del 95% CI	Quimiotipo
<b>Muestra</b>																	
<b>SIL08xP-01</b>	2,93%		9,24%		0,30%		0,04%		0,04%		0,04%		0,04%		0,32		II
<b>SIL08xP-08</b>	7,94%	0,60%	8,40%	2,93%	0,48%	0,37%	0,20%	0,30%	0,05%	0,03%	0,05%	0,03%	0,05%	0,03%	0,97	0,27	II
<b>SIL08xP-30</b>	8,21%		6,77%		0,26%		0,25%		0,06%		0,06%		0,06%		1,21		II
<b>SIL08xP-14</b>	3,38%	0,35%	14,12%	4,73%	0,42%	0,05%	0,07%	0,01%	0,07%	0,02%	0,06%	0,04%	0,06%	0,04%	0,24	0,06	II
<b>SIL08xP-18</b>	3,28%		10,58%		0,48%		0,12%		0,09%		0,09%		0,09%		0,31		II
<b>SIL08xP-34</b>	10,49%		9,58%		0,27%		0,26%		0,07%		0,07%		0,16%		1,09		II
<b>SIL08xP-03</b>	5,38%		15,95%		0,68%		0,05%		0,06%		0,06%		0,08%		0,34		II
<b>SIL08xP-37</b>	4,37%		12,36%		0,56%		0,04%		0,05%		0,05%		0,09%		0,35		II
<b>SIL08xP-38</b>	6,39%		4,55%		0,10%		0,11%				0,04%		0,04%		1,40		II
<b>WHI04xP-02</b>	3,91%		12,23%		0,41%		0,02%		0,05%		0,08%		0,08%		0,32		II
<b>WHI07xP-07</b>	6,66%		6,49%		0,22%		0,10%		0,03%		0,04%		0,04%		1,03		II
<b>WHI07xP-11</b>	3,34%		8,05%		0,20%		0,07%		0,05%		0,04%		0,04%		0,42		II
<b>WHI07xP-01</b>	8,95%		3,70%		0,35%		0,05%				0,10%		0,10%		2,42		II

(continuación)

Cannabinoides (UHPLC)																
Muestra	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabidiol por HPLC		THCA:CBDA por HPLC	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95% CI
WHI07xP-08	5,12%		4,70%		0,19%		0,02%		0,05%		10,06%		1,09			II
WHI07xP-02	3,22%		8,46%		0,33%		0,09%	0,06%	0,03%		12,20%		0,38			II
YEL03xP-01	10,68%	0,04%	5,74%	0,17%	0,13%	0,08%	0,48%	0,10%	0,02%		16,85%		1,86			II
YEL03xP-02	16,92%	N/A	0,00%	N/A	0,09%	N/A	1,08%	0,00%	0,04%	N/A	18,13%	N/A	N/A			I
YEL03xP-03	6,98%	N/A	11,94%	N/A	0,29%	N/A	0,33%	0,24%	0,04%	N/A	19,82%	N/A	0,58			II
YEL03xP-08	15,53%	N/A	0,00%	N/A	0,42%	N/A	0,39%	0,00%	0,09%	N/A	16,43%	N/A	N/A			I
YEL03xP-20	6,69%	N/A	0,00%	N/A	0,22%	N/A	0,12%	0,00%	0,00%	N/A	7,03%	N/A	N/A			I
YEL03xP-25	5,12%	N/A	9,92%	N/A	0,30%	N/A	0,22%	0,16%	0,01%	N/A	15,73%	N/A	0,52			II
YEL03xP-26A	5,93%	N/A	10,74%	N/A	0,34%	N/A	0,18%	0,15%	0,02%	N/A	17,36%	N/A	0,55			II
YEL03xP-26B	16,99%	N/A	0,00%	N/A	0,57%	N/A	0,57%	0,00%	0,09%	N/A	18,22%	N/A	N/A			I
YEL03xP-04	4,93%	N/A	8,84%	N/A	0,11%	N/A	0,00%	0,21%	0,00%	N/A	14,09%	N/A	0,56			II
YEL03xP-05	3,19%	N/A	6,04%	N/A	0,06%	N/A	0,00%	0,16%	0,00%	N/A	9,46%	N/A	0,53			II
YEL03xP-06	14,26%	N/A	0,04%	N/A	0,35%	N/A	0,00%	0,02%	0,00%	N/A	14,66%	N/A	356,55			I



(continuación)

Muestra		Cannabinoides (UHPLC)														THCA:CBDA por HPLC		Quimiotipo
		THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC		
		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proportión	IC del 95% Cl	
YEL03xP-07	4,43%	N/A	10,17%	N/A	0,08%	N/A	0,00%	N/A	0,24%	N/A	0,00%	N/A	14,92%	N/A	0,44	N/A	II	
YEL03xP-09	5,03%	N/A	9,46%	N/A	0,02%	N/A	0,00%	N/A	0,23%	N/A	0,00%	N/A	14,74%	N/A	0,53	N/A	II	
YEL03xP-10	6,05%	N/A	11,32%	N/A	0,15%	N/A	0,00%	N/A	0,20%	N/A	0,00%	N/A	17,72%	N/A	0,53	N/A	II	
YEL03xP-11	5,75%	N/A	9,95%	N/A	0,10%	N/A	0,00%	N/A	0,22%	N/A	0,00%	N/A	16,02%	N/A	0,58	N/A	II	
YEL03xP-12	8,07%	N/A	12,98%	N/A	0,26%	N/A	0,00%	N/A	0,13%	N/A	0,00%	N/A	21,44%	N/A	0,62	N/A	II	
YEL03xP-13	7,94%	N/A	11,65%	N/A	0,22%	N/A	0,00%	N/A	0,11%	N/A	0,00%	N/A	19,92%	N/A	0,68	N/A	II	
YEL03xP-15	4,07%	N/A	7,10%	N/A	0,08%	N/A	0,00%	N/A	0,23%	N/A	0,00%	N/A	11,48%	N/A	0,57	N/A	II	
YEL03xP-16	5,48%	N/A	8,99%	N/A	0,13%	N/A	0,00%	N/A	0,37%	N/A	0,00%	N/A	14,96%	N/A	0,61	N/A	II	
YEL03xP-17	20,14%	N/A	0,09%	N/A	0,31%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	20,54%	N/A	221,34	N/A	I	
YEL03xP-18	18,59%	N/A	0,04%	N/A	0,16%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	18,79%	N/A	502,38	N/A	I	
YEL03xP-19	7,61%	N/A	10,85%	N/A	0,24%	N/A	0,00%	N/A	0,15%	N/A	0,00%	N/A	18,84%	N/A	0,70	N/A	II	
YEL03xP-21	5,88%	N/A	8,41%	N/A	0,20%	N/A	0,00%	N/A	0,18%	N/A	0,00%	N/A	14,68%	N/A	0,70	N/A	II	
YEL03xP-22	11,43%	N/A	0,03%	N/A	0,03%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	11,49%	N/A	439,62	N/A	I	

(continuación)

		Cannabinoides (UHPLC)																
		THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proportión 95% Cl	Quimiotipo
<b>Muestra</b>																		
YEL03xP-24	13,19%	N/A	0,04%	N/A	0,11%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	13,34%	N/A	299,86	I
YEL03xP-27	12,90%	N/A	0,03%	N/A	0,11%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	13,03%	N/A	415,97	I
YEL03xP-28	15,33%	N/A	0,04%	N/A	0,20%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	15,57%	N/A	414,43	I
YEL03xP-29	17,85%	N/A	0,05%	N/A	0,17%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	18,07%	N/A	379,70	I
YEL03xP-30	14,70%	N/A	0,08%	N/A	0,10%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	14,88%	N/A	181,42	I
YEL03xP-31	5,47%	N/A	10,30%	N/A	0,11%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	0,00%	N/A	15,88%	N/A	0,53	II
YEL03xP-23	5,04%	0,89%	11,25%	4,39%	0,46%	0,01%	0,04%	0,01%	0,04%	0,04%	0,05%	0,00%	0,05%	0,00%	16,84%	5,33%	0,46	II
YEL03xP-26	4,33%	0,69%	12,44%	5,33%	0,22%	0,33%	0,09%	0,03%	0,07%	0,01%	0,05%	0,00%	0,05%	0,00%	17,20%	5,73%	0,36	II
WHI01xP-22	4,20%		10,44%		0,34%		0,15%		0,10%		0,04%		0,04%		15,28%		0,40	II
WHI01xP-12	5,08%		11,58%		0,29%		0,04%		0,32%		0,05%		0,05%		17,38%		0,44	II
WHI01xP-14	3,64%		8,45%		0,33%		1,06%		0,58%		0,08%		0,08%		14,19%		0,43	II
WHI01xP-19	5,12%		10,41%		0,28%		0,45%		0,21%		0,04%		0,04%		16,51%		0,49	II
WHI01xP-23	2,67%		8,46%		0,17%		0,12%		0,09%		0,09%		0,09%		11,50%		0,32	II

(continuación)

		Cannabinoides (UHPLC)															
Muestra	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA: CBDA por HPLC		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95%	
CBD02xP-15	3,60%		9,63%		0,24%		0,06%		0,06%		0,09%		13,68%		0,37		II
CBD02xP-16A	4,73%		15,65%		0,33%		0,06%		0,08%		0,11%		20,96%		0,30		II
CBD02xP-17	2,19%	0,57%	8,91%	0,19%	0,23%	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%	0,06%	0,09%		11,50%	0,91%	0,25	0,06	II
CBD02xP-10	3,91%		11,79%		0,38%		0,19%		0,14%		0,11%		16,56%		0,33		II
CBD02xP-12	3,59%		12,96%		0,36%		0,13%		0,13%		0,26%		17,48%		0,28		II
CBD02xP-14	2,82%		11,68%		0,46%		0,13%		0,13%		0,08%		15,35%		0,24		II
CBD02xP-18	3,35%		10,26%		0,18%		0,30%		0,25%		0,05%		14,43%		0,33		II
CBD02xP-31	2,24%		8,74%		0,22%		0,11%		0,12%		0,03%		11,49%		0,26		II
CBD02xP-05	2,43%	0,31%	10,51%	3,02%	0,43%	0,38%	0,80%	1,44%	0,09%	0,01%	0,03%	0,01%	14,29%	5,13%	0,23	0,04	II
CBD02xP-30	3,82%		13,70%		0,26%		0,16%		0,14%		0,08%		18,17%		0,28		II
CBD02xP-32	3,05%	0,18%	8,29%	0,50%	0,26%	0,17%	0,10%	0,02%	0,07%	0,03%	0,03%		11,79%	0,40%	0,37	0,04	II
CBD02xP-40	2,44%		7,09%		0,29%		0,09%		0,07%		0,04%		10,02%		0,34		II
CBD02xP-53	2,08%		6,70%		0,16%		0,13%		0,13%		0,07%		9,26%		0,31		II

(continuación)

		Cannabinoides (UHPLC)												THCA:CBDA por HPLC			
Muestra	% en Peso	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		Quimiotipo	
		IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proportión		IC del 95%
CBD02xP-09	2,97%		11,37%		0,50%		0,11%		0,13%		0,05%		15,14%		0,26	II	
CBD02xP-28	2,58%	1,77%	11,01%	2,27%	0,34%	0,18%	0,21%	0,09%	0,15%	0,10%	0,05%		14,35%	4,51%	0,23	0,11	II
CBD02xP-47	2,81%		10,21%		0,32%		0,15%		0,16%		0,03%		13,72%		0,28	II	
CBD03xP-03	2,64%		7,83%		0,23%		0,09%		0,09%				10,90%		0,34	II	
CBD03xP-05	1,99%		5,98%										7,98%		0,33	II	
CBD03xP-09	2,40%		6,63%										9,02%		0,36	II	
CBD04xP-02	2,72%		5,43%		0,93%		0,15%				0,08%		9,32%		0,50	II	
CBD04xP-03	4,70%		7,56%		0,40%		0,13%						12,79%		0,62	II	
CBD04xP-06	3,54%	0,09%	7,76%	1,88%	0,22%	0,06%	0,05%	0,04%	0,04%	0,04%	0,03%		11,60%	1,73%	0,46	0,12	II
CBD05xP-02	1,42%	0,59%	6,13%	0,90%	0,24%	0,01%	0,05%	0,04%	0,07%		0,05%	0,03%	7,92%	1,64%	0,23	0,06	II
CBD05xP-0S	2,01%	0,93%	8,85%	0,12%	0,35%	0,01%	0,48%	0,73%	0,07%	0,04%	0,13%	0,05%	11,89%	0,16%	0,23	0,11	II
CBD05xP-09	2,74%		6,81%		0,13%		0,11%		0,09%		0,04%		9,93%		0,40	II	
CBD05xP-05	2,06%	1,34%	8,78%	1,24%	0,16%	0,10%	0,10%	0,08%	0,09%	0,06%	0,02%		11,24%	0,44%	0,24	0,19	II

(continuación)

Cannabinoides (UHPLC)																	
	THCA		CBDA		CBGA		THC		CBD		CBG		Cannabs por HPLC		THCA:CBDA por HPLC		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	Proporción	IC del 95%	
<b>Muestra</b>																	<b>Quimiotipo</b>
<b>CBD05xS-11</b>	2,11%	0,55%	7,63%	1,56%	0,13%	0,06%	0,13%	0,03%	0,12%	0,10%			10,12%	2,05%	0,28	0,02	II

**Tabla 28-** Mediciones de terpenos absolutos por GC-FID para variedades de cannabis de especialidad THC:CBD y CBD (quimiotipo II y III). Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0. Algunos valores de cero se indican mediante "0,0000%".

Muestra	Terpenos (GC-FID)																			Total de aceite identificado (% en peso)	
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de caril	miraceno	Total de aceite identificado (% en peso)			
	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	% en IC del 95% Peso	wt en enfermo	IC del 95%		
WHI01XP-15					0.15 6%		0.01 1%		0.02 4%	0.01 6%		0.02 5%	0.04 5%	0.04 7%			0.76 8%	1.11 7%	III		
CBD02XP-11					0.12 0%	0.02 4%	0.14 6%	0.07 4%	0.02 2%	0.01 1%	0.00 0%	0.00 3%	0.04 4%	0.16 6%	0.01 2%	0.00 0%	0.93 9%	1.55 4%	0.27 8%	III	
CBD03XP-01					0.05 7%	0.00 5%	0.15 8%	0.06 7%	0.01 0%	0.00 9%			0.00 8%	0.01 9%	0.00 1%	0.00 1%	0.63 0%	0.13 2%	0.96 1%	0.17 III	
CBD03XP-10					0.07 4%		0.17 1%	0.07 6%	0.01 1%								0.75 4%	1.08 6%		III	
CBD03XP-07			0.10 0%	0.01 2%	0.08 9%	0.02 5%	0.20 3%	0.00 0%	0.05 8%	0.01 3%	0.00 0%	0.02 2%	0.00 1%	0.09 7%	0.01 3%	0.00 0%	0.30 7%	0.10 5%	0.95 1%	0.18 III	
CBD04XP-01			0.13 8%	0.03 1%	0.09 4%	0.01 4%	0.25 3%	0.03 0%	0.07 5%	0.00 5%		0.05 7%	0.03 0%	0.08 6%	0.00 1%	0.01 1%	0.62 8%	0.09 4%	1.41 0%	0.10 7%	III
CBD04XP-09					0.19 7%		0.01 2%	0.02 2%	0.01 7%	0.01 7%		0.02 4%		0.18 4%	0.06 8%		0.06 0%	0.58 4%		0.41 III	
CBD05XP-01					0.23 9%	0.00 5%	0.26 7%	0.11 1%	0.13 5%	0.04 1%	0.02 4%	0.00 0%	0.05 8%	0.15 9%	0.02 6%	0.00 4%	1.48 4%	2.49 0%	0.06 7%	0.06 III	
CBD05XP-13			0.12 8%	0.02 1%	0.11 2%	0.00 8%	0.26 6%	0.08 4%	0.08 1%	0.02 3%	0.01 1%	0.00 0%	0.11 5%	0.08 2%	0.15 8%	0.05 8%	0.38 4%	1.26 3%	0.41 6%	0.41 III	
PUR01XP-06					0.12 6%		0.10 4%		0.05 7%	0.01 3%		0.02 0%	0.05 7%	0.22 8%	0.04 1%		0.86 2%	1.50 8%		0.15 II	
PUR01XP-04			0.10 3%	0.01 8%	0.56 9%	0.02 0%	0.08 7%	0.01 2%	0.08 7%	0.04 4%	0.00 0%	0.00 0%	0.08 3%	0.26 5%	0.08 9%	0.00 1%	0.16 8%	0.00 2%	1.54 2%	0.12 1%	II
PUR01XP-10			0.06 8%		0.33 3%		0.05 8%		0.05 2%	0.02 6%		0.03 0%	0.03 9%	0.14 3%	0.03 9%		0.09 6%	0.88 4%		0.88 II	
PUR01XP-05			0.11 3%		0.27 6%		0.02 2%		0.03 4%	0.02 3%		0.02 7%	0.06 7%	0.22 7%	0.04 7%		0.18 2%	1.01 5%		1.01 II	
SL08XP-01					0.19 4%		0.01 3%		0.02 6%	0.01 5%		0.02 3%	0.09 9%	0.37 9%	0.07 9%		0.14 5%	0.97 2%		0.97 II	
SL08XP-08					0.20 8%	0.01 2%	0.01 3%	0.00 3%	0.02 7%	0.01 5%	0.00 3%	0.00 0%	0.13 9%	0.40 2%	0.11 3%	0.05 3%	0.07 0%	0.00 4%	0.95 1%	0.13 4%	II
SL08XP-30					0.17 7%		0.20 3%		0.10 8%	0.01 8%		0.02 5%	0.03 6%	0.09 6%	0.04 2%		0.98 4%	1.68 3%		1.68 II	
SL08XP-14			0.14 2%	0.05 0%	0.11 1%	0.00 8%	0.40 0%	0.20 6%	0.10 9%	0.04 0%	0.01 0%	0.02 1%	0.04 7%	0.15 8%	0.03 7%	0.01 7%	0.70 6%	0.08 5%	1.76 4%	0.45 1%	II
SL08XP-18			0.12 1%		0.11 0%		0.33 8%		0.09 3%	0.01 0%		0.01 9%	0.03 5%	0.11 6%	0.04 4%		0.50 3%	1.38 9%		1.38 II	
SL08XP-34			0.16 2%		0.20 0%		0.49 9%		0.14 0%	0.01 7%		0.02 5%	0.05 7%	0.13 7%	0.08 7%		0.83 2%	2.15 6%		2.15 II	
SL08XP-004					0.41 7%		0.02 7%		0.05 2%	0.02 6%		0.03 8%	0.06 9%	0.24 7%	0.13 2%		0.14 7%	1.20 1%		1.20 II	

Muestra		Terpenos (GC-FID)																Total de aceite identificado (% en peso)								
		terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cartoflieno	linalool	óxido de card	miraceno	wt IC del enfermo 95%	IC del 95%	Quimiotoipo					
SIL08XP-37					0.30	9%	0.01	9%	0.03	9%	0.02	5%	0.03	7%	0.09	4%	0.24	2%	0.06	2%	0.13	5%	0.96	1%	II	
SIL08XP-38				0.28	7%	0.02	0%	0.04	2%	0.04	5%	0.02	1%	0.03	2%	0.07	6%	0.17	2%	0.10	3%	0.32	3%	1.07	8%	II
WH04XP-02				0.25	8%	0.01	7%	0.03	2%	0.09	2%	0.02	1%	0.03	4%	0.05	4%	0.19	2%	0.12	0%	0.05	0%	0.78	0%	II
WH07XP-07				0.18	2%	0.28	6%	0.09	1%	0.06	6%	0.01	3%	0.02	1%	0.05	5%	0.14	0%	0.03	0%	0.54	0%	1.53	7%	II
WH07XP-11				0.08	7%	0.20	4%	0.06	3%	0.06	1%	0.01	8%	0.02	8%	0.02	4%	0.08	8%	0.04	6%	0.63	6%	1.25	8%	II
WH07XP-01				0.38	6%	0.02	5%	0.04	9%	0.04	8%	0.02	3%	0.03	7%	0.03	5%	0.12	5%	0.08	9%	0.28	7%	1.05	7%	II
WH07XP-08				0.18	8%	0.01	1%	0.02	2%	0.02	2%	0.01	3%	0.02	4%	0.06	6%	0.23	3%	0.03	6%	0.05	9%	0.64	8%	II
WH07XP-02				0.20	8%	0.13	9%	0.07	5%	0.07	0%	0.02	9%	0.02	8%	0.05	2%	0.14	7%	0.03	7%	0.86	5%	1.61	5%	II
YEL03XP-01				0.07	0%	0.13	9%	0.06	7%	0.06	N/A	N/A	N/A	N/A	8%	2%	0.06	2%	0.04	6%	0.29	7%	0.71	N/A	II	
YEL03XP-02				0.16	6%	0.00	6%	0.18	3%	0.00	6%	0.02	0%	0.00	0%	0.04	0%	0.05	2%	0.13	0%	0.61	4%	1.99	N/A	II
YEL03XP-03				0.14	6%	0.00	1%	0.22	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.07	1%	0.12	3%	0.06	0%	0.39	6%	1.26	N/A	II
YEL03XP-08				0.11	3%	0.00	5%	0.19	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	1%	0.05	0%	0.13	0%	0.07	0%	0.29	7%	1.05	N/A	II
YEL03XP-20				0.14	8%	0.00	4%	0.05	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.05	1%	0.09	0%	0.00	0%	0.04	1%	0.42	N/A	II
YEL03XP-25				0.06	0%	0.00	0%	0.02	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.03	0%	0.08	0%	0.03	0%	0.00	0%	0.72	N/A	II
YEL03XP-26A				0.05	8%	0.00	0%	0.03	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.03	0%	0.08	0%	0.03	0%	0.09	0%	0.69	N/A	II
YEL03XP-26B				0.13	2%	0.00	7%	0.26	0%	0.00	0%	0.00	0%	0.00	1%	0.06	1%	0.14	9%	0.08	0%	0.34	8%	1.27	N/A	II
YEL03XP-04				0.09	4%	0.00	1%	0.21	0%	0.00	0%	0.06	0%	0.00	0%	0.05	0%	0.12	0%	0.06	0%	0.30	5%	1.06	N/A	II
YEL03XP-05				0.03	7%	0.00	3%	0.02	0%	0.00	0%	0.03	4%	0.00	0%	0.04	3%	0.09	0%	0.03	0%	0.10	9%	0.69	N/A	II
YEL03XP-06				0.23	7%	0.00	1%	0.09	0%	0.00	0%	0.03	8%	0.00	0%	0.09	0%	0.20	0%	0.09	0%	0.43	4%	1.58	N/A	II
YEL03XP-07				0.11	5%	0.01	4%	0.04	0%	0.02	0%	0.02	1%	0.00	0%	0.04	0%	0.06	0%	0.04	0%	0.22	5%	1.57	N/A	II
YEL03XP-09				0.09	6%	0.01	7%	0.04	0%	0.02	0%	0.06	0%	0.00	0%	0.08	0%	0.07	0%	0.05	0%	0.24	1%	1.48	N/A	II

Terpenos (GC-FID)																		
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	carefeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	miraceno	Total de aceite identificado (% en peso)
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
YEL03XP-10	0.00	0.00	0.22	0.00	0.15	0.00	0.26	0.00	0.08	0.02	0.00	0.00	0.06	0.18	0.08	0.00	0.30	1.39
YEL03XP-11	0.00	0.00	0.17	0.00	0.13	0.00	0.24	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.04	0.07	0.06	0.00	0.39	1.22
YEL03XP-12	0.00	0.00	0.13	0.00	0.30	0.00	0.06	0.00	0.05	0.03	0.00	0.05	0.08	0.21	0.05	0.00	0.12	1.11
YEL03XP-13	0.00	0.00	0.10	0.00	0.31	0.00	0.03	0.00	0.04	0.03	0.00	0.04	0.07	0.15	0.05	0.00	0.11	0.98
YEL03XP-15	0.15	0.00	0.09	0.00	0.01	0.00	0.03	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.03	0.06	0.03	0.00	0.16	0.62
YEL03XP-16	0.00	0.00	0.15	0.00	0.16	0.00	0.22	0.00	0.07	0.02	0.00	0.03	0.05	0.09	0.06	0.00	0.18	1.08
YEL03XP-17	0.00	0.00	0.27	0.00	0.22	0.00	0.36	0.00	0.13	0.03	0.00	0.04	0.07	0.13	0.15	0.00	0.55	1.99
YEL03XP-18	0.00	0.00	0.10	0.00	0.22	0.00	0.03	0.00	0.05	0.03	0.00	0.04	0.10	0.24	0.09	0.00	0.27	1.22
YEL03XP-19	0.00	0.00	0.05	0.00	0.20	0.00	0.03	0.00	0.04	0.03	0.00	0.04	0.06	0.15	0.08	0.00	0.06	0.78
YEL03XP-21	0.00	0.00	0.07	0.00	0.26	0.00	0.02	0.00	0.04	0.03	0.00	0.05	0.09	0.16	0.05	0.00	0.06	0.86
YEL03XP-22	0.49	0.02	0.11	0.02	0.07	0.00	0.03	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.02	0.08	0.03	0.00	0.14	1.11
YEL03XP-24	0.26	0.01	0.06	0.01	0.06	0.00	0.03	0.00	0.05	0.00	0.00	0.04	0.06	0.13	0.03	0.00	0.10	0.90
YEL03XP-27	0.20	0.00	0.07	0.00	0.03	0.00	0.02	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.03	0.08	0.03	0.00	0.09	0.64
YEL03XP-28	0.00	0.00	0.14	0.00	0.10	0.00	0.14	0.00	0.06	0.02	0.00	0.00	0.10	0.27	0.06	0.00	0.23	1.16
YEL03XP-29	0.00	0.00	0.10	0.00	0.36	0.00	0.03	0.00	0.05	0.03	0.00	0.04	0.05	0.18	0.04	0.00	0.13	1.05
YEL03XP-30	0.44	0.02	0.12	0.02	0.06	0.00	0.04	0.01	0.06	0.00	0.00	0.04	0.05	0.11	0.00	0.00	0.15	1.19
YEL03XP-23			0.15	0.06	0.32	0.01	0.02	0.00	0.04	0.02	0.00	0.03	0.00	0.16	0.03	0.02	0.21	1.11
YEL03XP-26	0.71	0.08	0.22	0.07	0.14	0.02	0.04	0.02	0.07	0.01	0.00	0.03	0.00	0.10	0.00	0.00	0.24	1.75
WH101XP-22					0.20		0.01		0.03	0.01			0.01		0.02		0.30	0.61
WH101XP-12					0.13		0.15		0.08	0.01		0.05	0.00		0.02		1.60	2.07
WH101XP-14					0.26		0.31		0.15	0.02		0.02	0.00	0.08	0.02		1.76	2.66
					7%		9%		4%	2%		2%	9%	0%	8%		0%	1%



Terpenos (GC-FID)																																								
Muestra	terpinoleno		alfa felandreno		beta ocimeno		careno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		beta pineno		fenchol		canfeno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta cariofileno		linalool		óxido de cari		mirreno		Total de aceite identificado (% en peso)					
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	wt enfermo	IC del 95%	Quimiotipo					
WH101XP-19									0.15	3%																									1.98	5%		II		
WH101XP-23									0.09	1%																											1.18	2%		II
CBD02XP-15									0.28	5%																											0.82	2%		II
CBD02XP-16A									0.43	0%																											1.19	7%		II
CBD02XP-17									0.20	0%																											0.31	8%		II
CBD02XP-10									0.15	4%																											1.84	5%		II
CBD02XP-12									0.12	6%																											1.60	3%		II
CBD02XP-14									0.10	7%																											1.63	0%		II
CBD02XP-18									0.14	6%																											2.54	0%		II
CBD02XP-31									0.09	4%																											2.12	0%		II
CBD02XP-05									0.14	1%																											0.62	0%		II
CBD02XP-30									0.13	3%																											1.64	4%		II
CBD02XP-32									0.09	3%																											0.69	2%		II
CBD02XP-40									0.18	1%																											1.84	8%		II
CBD02XP-53									0.09	9%																											1.10	6%		II
CBD02XP-09									0.09	4%																											1.65	2%		II
CBD02XP-28									0.12	1%																											0.46	1%		II
CBD02XP-47									0.12	3%																											2.28	2%		II
CBD03XP-03									0.10	6%																											1.80	2%		II
CBD03XP-05									0.05	6%																											1.19	6%		II
CBD03XP-09									0.06	6%																											1.14	7%		II

Terpenos (GC-FID)																																				
Muestra	terpinoleno		alfa terandreno		beta ocimeno		careno		limoneno		gamma terpineno		alfa pineno		alfa terpineno		beta pineno		fenchol		carefeno		alfa terpineol		alfa humuleno		beta carotileno		linalol		caróxido		miraceno		Total de aceite identificado (% en peso)	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%		
CBD04P-02													0.12				0.06		0.01						0.02		0.06		0.02		0.72		1.10		II	
CBD04P-03													0.12				0.06		0.01						0.02		0.05		0.85		1.33		II			
CBD04P-06													0.01				0.02		0.01						0.02		0.29		0.09		0.80		0.09		II	
CBD05P-02													0.04				0.02		0.01						0.04		0.04		0.44		1.14		0.15		0.13	
CBD05P-05													0.08				0.03		0.01						0.02		0.16		0.74		1.88		0.17		0.24	
CBD05P-09													0.11				0.04		0.07						0.07		0.20		0.67		1.30		0.04		II	
CBD05P-05													0.46				0.11		0.06						0.05		0.11		0.61		1.75		0.08		0.39	
CBD05P-11													0.51				0.12		0.09						0.05		0.11		0.43		1.57		0.03		0.58	

**Tabla 29:** Niveles de terpenos relativos medidos por GC-FID para las variedades de cannabis de especialidad THC:CBD y CBD (quimiotipo II y III). Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0. Algunos valores de cero están indicados por "0,0%".

Muestra	Terpenos														Quimiotipo			
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno		linalool	óxido de cari	mirreno
WHI01x P-15					14%		1%		2%	1%		2%	4%	4%	2%		69%	III
CBD02x P-11					8%		9%		5%	1%		2%	3%	11%	2%		60%	III
CBD03x P-01					6%		16%		7%	1%		1%	2%	2%	2%		65%	III
CBD03x P-10					7%		16%		7%	1%							69%	III
CBD03x P-07					9%		21%		6%	1%		2%	5%	10%	3%		32%	III
CBD04x P-01					7%		18%		5%			4%	2%	6%	4%		45%	III
CBD04x P-09					34%		2%		4%	3%		4%		32%	12%		10%	III
CBD05x P-01					10%		11%		5%	1%		3%	2%	6%	3%		60%	III
CBD05x P-13					9%		21%		6%	1%		2%	9%	7%	5%		30%	III
PUR01x P-06					8%		7%		4%	1%		1%	4%	15%	3%		57%	II
PUR01x P-04					37%		6%		6%	3%		3%	5%	17%	5%		11%	II
PUR01x P-10					38%		7%		6%	3%		3%	4%	16%	4%		11%	II
PUR01x P-05					27%		2%		3%	2%		3%	7%	22%	5%		18%	II

(continuación)

Muestra	Terpenos														Quimiotipo			
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno		linalool	óxido de caril	mirceeno
SIL08xP-01					20%		1%		3%	2%		2%	10%	39%	8%		15%	II
SIL08xP-08					22%		1%		3%	2%		2%	15%	42%	6%		7%	II
SIL08xP-30					11%		12%		6%	1%		1%	2%	6%	2%		58%	II
SIL08xP-14			8%		6%		23%		6%	1%		1%	3%	9%	4%		40%	II
SIL08xP-18			9%		8%		24%		7%	1%		1%	3%	8%	3%		36%	II
SIL08xP-34			8%		9%		23%		6%	1%		1%	3%	6%	4%		39%	II
SIL08xP-03	4%				35%		2%		4%	2%		3%	6%	21%	11%		12%	II
SIL08xP-37					32%		2%		4%	3%		3%	10%	25%	6%		14%	II
SIL08xP-38					27%		2%		4%	2%		3%	7%	16%	9%		30%	II
WHI04x P-02					33%		2%		4%	3%		4%	7%	25%	16%		6%	II
WHI07x P-07			11%		12%		19%		6%	1%		1%	3%	9%	2%		35%	II
WHI07x P-11			8%		7%		16%		5%	1%			2%	7%	4%		51%	II
WHI07x P-01					37%		2%		5%	3%		3%	4%	12%	8%		27%	II

(continuación)

Muestra	Terpenos															Quimiotipo	
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool de caril		óxido de mirceno
WHI07x P-08					29%		2%		3%	2%		4%	10%	36%	5%	9%	II
WHI07x P-02			3%		13%		9%		5%	1%		2%	3%	9%	2%	54%	II
YEL03x P-01					9,8%		19,7%		9,5%				3,9%	8,8%	6,5%	41,8%	II
YEL03x P-02	0,0%	0,0%	7,9%	0,0%	8,4%	0,0%	31,0%	0,0%	9,2%	1,3%	0,0%	0,0%	2,1%	2,5%	6,6%	30,9%	I
Yel03x P-03	0,0%	0,0%	12,7%	0,0%	11,6%	0,0%	17,6%	0,0%	6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	5,7%	9,6%	5,0%	31,6%	II
YEL03x P-08	0,0%	0,0%	12,0%	0,0%	10,7%	0,0%	18,5%	0,0%	6,5%	0,0%	0,0%	0,0%	4,8%	12,3%	6,9%	28,2%	I
YEL03x P-20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	35,6%	0,0%	13,0%	0,0%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	12,0%	21,9%	0,0%	9,9%	I
YEL03x P-25	33,8%	0,0%	11,5%	0,0%	8,4%	0,0%	4,1%	0,0%	6,3%	0,0%	0,0%	0,0%	5,2%	11,2%	5,0%	14,5%	II
YEL03x P-26A	32,6%	0,0%	10,6%	0,0%	8,4%	0,0%	4,3%	0,0%	6,8%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%	12,8%	4,8%	14,2%	II
YEL03x P-26B	0,0%	0,0%	10,2%	0,0%	10,4%	0,0%	21,1%	0,0%	7,5%	0,0%	0,0%	0,0%	4,8%	11,8%	6,6%	27,6%	I
YEL03x P-04	0,0%	0,0%	13,8%	0,0%	8,9%	0,0%	19,9%	0,0%	6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	5,1%	11,8%	5,7%	28,8%	II
YEL03x P-05	35,5%	0,0%	11,1%	0,0%	5,3%	0,0%	3,3%	0,0%	4,9%	0,0%	0,0%	0,0%	6,2%	13,4%	4,3%	15,8%	II
YEL03x P-06	0,0%	0,0%	17,8%	0,0%	15,0%	0,0%	5,8%	0,0%	3,7%	2,2%	0,0%	3,0%	6,1%	13,0%	6,0%	27,4%	I

(continuación)

Muestra	Terpenos														Quimiotipo			
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno		linalool	óxido de caril	mirceno
YEL03x P-07	38,3%	2,2%	12,2%	1,6%	7,3%	1,1%	2,8%	1,3%	4,2%	1,3%	0,0%	0,0%	3,1%	4,4%	2,9%	0,0%	14,3%	II
YEL03x P-09	42,2%	2,4%	12,5%	1,8%	6,5%	1,1%	2,7%	1,3%	4,1%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	4,7%	1,8%	0,0%	16,3%	II
YEL03x P-10	0,0%	0,0%	16,2%	0,0%	11,1%	0,0%	19,1%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	13,6%	5,8%	0,0%	21,7%	II
YEL03x P-11	0,0%	0,0%	14,0%	0,0%	11,4%	0,0%	20,5%	0,0%	6,4%	0,0%	0,0%	3,8%	6,2%	6,2%	5,6%	0,0%	32,1%	II
YEL03x P-12	0,0%	0,0%	12,1%	0,0%	27,6%	0,0%	5,4%	0,0%	4,5%	0,0%	0,0%	7,3%	19,0%	19,0%	5,3%	0,0%	10,8%	II
YEL03x P-13	0,0%	0,0%	10,2%	0,0%	31,6%	0,0%	3,6%	0,0%	4,6%	0,0%	0,0%	7,8%	15,9%	15,9%	5,7%	0,0%	11,9%	II
YEL03x P-15	25,3%	0,0%	14,4%	0,0%	1,8%	0,0%	6,3%	0,0%	4,8%	0,0%	0,0%	5,3%	9,8%	9,8%	5,6%	0,0%	26,8%	II
YEL03x P-16	0,0%	0,0%	14,1%	0,0%	15,2%	0,0%	20,6%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	5,2%	8,8%	8,8%	5,8%	0,0%	17,6%	II
YEL03x P-17	0,0%	0,0%	13,6%	0,0%	11,3%	0,0%	18,3%	0,0%	6,6%	0,0%	0,0%	3,7%	7,0%	7,0%	7,6%	0,0%	27,8%	I
YEL03x P-18	0,0%	0,0%	8,6%	0,0%	18,7%	0,0%	3,0%	0,0%	4,2%	0,0%	0,0%	8,4%	19,9%	19,9%	7,5%	0,0%	22,9%	I
YEL03x P-19	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%	26,1%	0,0%	4,4%	0,0%	5,1%	0,0%	0,0%	8,6%	19,5%	19,5%	11,0%	0,0%	7,8%	II
YEL03x P-21	0,0%	0,0%	8,4%	0,0%	30,3%	0,0%	3,1%	0,0%	4,6%	0,0%	0,0%	10,6%	19,3%	19,3%	6,5%	0,0%	7,2%	II
YEL03x P-22	44,5%	2,6%	9,9%	2,1%	6,9%	0,0%	3,0%	0,0%	5,2%	0,0%	0,0%	2,3%	7,7%	7,7%	3,1%	0,0%	12,7%	I

(continuación)

Muestra	Terpenos														Quimiotipo		
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol canfeno	alfa terpineolo	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool de caril		óxido de caril	miraceno
CBD02x P-16A					36%		3%		5%	3%		3%	23%	7%		16%	II
CBD02x P-17					26%		2%		3%	2%		3%	21%	7%		26%	II
CBD02x P-10			12%		8%		16%		5%	1%		4%	11%	3%		40%	II
CBD02x P-12			9%		8%		18%		6%	1%		2%	4%	3%		48%	II
CBD02x P-14			10%		7%		16%		5%	1%		3%	9%	2%		48%	II
CBD02x P-18			5%		6%		6%		5%	1%		1%	3%	2%		70%	II
CBD02x P-31			6%		4%		9%		4%			3%	8%	2%		59%	II
CBD02x P-05					9%		12%		6%	1%		2%	9%	2%		57%	II
CBD02x P-30					8%		8%		4%	1%		2%	7%	3%		65%	II
CBD02x P-32					8%		8%		4%	1%		4%	9%	3%		59%	II
CBD02x P-40					10%		9%		5%	1%		1%	4%	3%		66%	II
CBD02x P-53					9%		11%		6%	1%		4%	10%	2%		56%	II
CBD02x P-09					6%		12%		5%	1%		2%	2%	2%		70%	II

(continuación)

Muestra	Terpenos														Quimiotipo		
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool		óxido de caril	miraceno
CBD02x P-28					5%		17%		7%		1%	0%	1%	1%		65%	II
CBD02x P-47					6%		14%		6%		1%	1%	2%	1%		68%	II
CBD03x P-03					6%		13%		6%		1%	1%	4%	1%		68%	II
CBD03x P-05					5%		12%		5%			2%	6%	2%		69%	II
CBD03x P-09					6%		14%		7%			1%	5%	2%		65%	II
CBD04x P-02					7%		11%		6%			2%	6%	2%		66%	II
CBD04x P-03					7%		9%		5%		3%	2%	4%	4%		64%	II
CBD04x P-06					23%		1%		3%		3%	13%	37%	6%		12%	II
CBD05x P-02			29%		13%		4%		2%		2%	4%	4%	4%		39%	II
CBD05x P-05			28%		9%		4%		2%		1%	5%	8%	2%		39%	II
CBD05x P-09			8%		5%		9%		3%			5%	16%	3%		51%	II
CBD05x P-05			19%		0%		27%		7%			3%	6%	2%		35%	II
CBD05x P-11			19%		0%		33%		8%			4%	7%	2%		27%	II



**Ejemplo 8. Análisis fenotípicos de la progenie de cannabis de especialidad THC:CBD y CBD.**

Las nuevas variedades de cannabis de especialidad creadas a través de cruces descritos en los Ejemplos 5 y 6 se sometieron a análisis fenotípico como se describe en el Ejemplo 2. Se permitió que las semillas germinaran en instalaciones de interior durante 10 días y luego se transfirieron para crecer en una instalación de cultivo al aire libre. Las plantas se dejaron crecer durante 120 días después de la germinación hasta la madurez y se analizaron como se describe en el Ejemplo 2. Las mediciones se realizaron como se describe en el Ejemplo 2 a menos que se indique otra cosa.

La progenie de este ejemplo se cultivó durante la "estación corta", definida como noviembre a febrero en California (~ 36,67 ° N). La temporada corta aplicable aquí estuvo marcada por mínimos históricos y una racha de días nublados que redujeron drásticamente el crecimiento, la producción de flores y la formación de tricomas. Estos factores, combinados con bajos ángulos de luz, redujeron significativamente los rendimientos y la producción de aceite. Sin embargo, las temperaturas más frías combinadas con un clima de mayor precipitación también proporcionan excelentes condiciones para los patógenos fúngicos y brindan a los investigadores un excelente ambiente para seleccionar la resistencia tanto al clima frío, como a los niveles de poca luz y los patógenos fúngicos. La Tabla 30 resume los resultados del análisis fenotípico.

Ramificación de los nudos - La ramificación de los nudos se determinó visualmente mediante la inspección de los nudos y la determinación de la cantidad de ramificación en la madurez de la planta a los 120 días después de la transferencia. Para este ejemplo, la ramificación se anotó con una Y para indicar la ramificación en los nudos y N para indicar una ramificación baja o nula en los nudos.

Tamaño de la inflorescencia apical - Para este ejemplo, el tamaño de la inflorescencia se estimó visualmente y se le asignó una puntuación de 1-10, con los números más altos correspondiendo a las inflorescencias más grandes. Debido a la corta temporada de crecimiento, se usaron comparaciones relativas para evaluar la progenie para futuros planes de producción y/o mejoramiento.

Densidad del racimo floral - La densidad del racimo floral es una medida del empaquetamiento firme de las yemas florales en una inflorescencia de una planta. Para este ejemplo, la densidad del racimo floral se estimó visualmente y se le asignó una puntuación de 1-10 con los números más altos correspondiendo a los racimos más densos. Debido a la corta temporada de crecimiento, se usaron comparaciones relativas para evaluar la progenie para futuros planes de producción y/o mejoramiento.

Modo de maduración - El modo de maduración se determinó mediante el seguimiento de la maduración de las inflorescencias maduras. Toda la progenie exhibió tiempos de maduración relativamente cortos y uniformes. La maduración de toda la progenie fue uniforme entre todas las inflorescencias. Esto contrasta con otros cannabis que pueden exhibir una maduración escalonada en la que varias inflorescencias maduran en diferentes momentos.

Longitud promedio del cáliz - La longitud del cáliz se midió en centímetros desde la base del cáliz hasta la punta de la hoja, pero no el pistilo. Las mediciones se tomaron de plantas maduras a los 120 días después de la germinación.

Las selecciones iniciales se realizaron sobre la base de los fenotipos medidos y el análisis químico descrito en el Ejemplo 7. Los esquejes de la progenie deseable se conservaron para los ensayos de crecimiento posteriores durante una estación más cálida más larga. Estos esquejes también se usan para el mejoramiento posterior como se describe en los Ejemplos 5, 19 y 20. Los resultados fenotípicos para estos esquejes y su progenie F2 y S2 se cultivarán al aire libre durante la próxima estación, como se describe en este ejemplo o mediante crecimiento en interior como se describe en el Ejemplo 2. La producción durante todo el año para maximizar la producción de luz natural depende en gran medida de los ensayos de temporada corta para seleccionar la progenie que tiene un buen rendimiento en las condiciones descritas anteriormente. Gran parte de la progenie seleccionada de varias líneas se está propagando y floreciendo en ambientes interiores controlados para determinar métricas de crecimiento más estandarizadas.

**Tabla 30-** Tabla de fenotipos de la progenie THC:CBD y CBD (quimiotipo II y III).

ID de la variedad cultivada	Altura de la planta en la madurez (cm)	Díametro de la planta en la madurez	Número de foliolos	Tipo de hoja	No. promedio de internodos	Ramificación del nudo	Número de inflorescencia	Tamaño de la inflorescencia	Densidad del Apical (1-10)	Densidad del Racimo Floral (1-10)	Densidad del Tricoma	Modo de maduración	Color de la flor y Notas
SIL08xP-01	65	45	7	B	7	N	L	2	9	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-03	78	72	7	B	9	Y	M	2	9	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-08	96	62	7	B	8	Y	M	3	8	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-14	74	39	5	B	7	N	M	3	9	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-27	80	54	5	B	8	Y	H	3	10	9	9	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-30	72	40	5	B	8	N	M	4	9	9	9	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-34	120	49	7	B	8	Y	M	2	8	8	8	Corto, Uniforme	Color normal, Vigor+
SIL08xP-37	97	48	5	B	9	N	M	3	9	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
SIL08xP-38	97	47	5	B	11	Y	M	3	8	9	9	Corto, Uniforme	Color normal
YEL03xP-16	99	48	9	B	10	Y	M	6	7	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
YEL03xP-23	110	80	11	B	9	Y	M	5	6	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
YEL03xP-26	92	39	9	B	9	N	M	6	6	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
YEL03xP-27	95	60	9	B	9	N	M	4	7	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
PUR01xP-04	65	48	7	B	7	N	H	1	5	5	5	Corto, Uniforme	Flores púrpuras
PUR01xP-06	50	30	5	B	8	Y	M	2	4	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
PUR01xP-10	62	51	9	B	8	N	M	3	6	7	7	Corto, Uniforme	Flojas negras, crecimiento vigoroso
KRYA-1	82	42	6	B	8	Y	M	5	7	7	7	Corto, Uniforme	Herraduras foliares
WHI07-02	90	39	7	B	7	Y	H	5	5	8	8	Corto, Uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso
WHI07-03	93	50	7	B	7	Y	M	3	5	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
WHI07-07	80	60	7	B	9	Y	H	5	6	6	6	Corto, Uniforme	Color normal

ID de la variedad cultivada	Altura de la planta en la	Díametro de la planta en la madurez	Número de foliolos	Tipo de hoja	No. promedio de internodos	Ramificación del nudo	Número de inflorescencia	Tamaño de la inflorescencia Apical (1-10)	Densidad del Racimo Floral (1-10)	Densidad del Tricoma	Modo de maduración	Color de la flor y Notas
WHI07XP-11	45	28	5	B	6	N	M	5	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
SIL04XP-01	47	40	7	B	7	Y	M	7	8	7	Corto, Uniforme	Color normal, dulce olor a terpeno
SIL04XP-02	50	31	5	B	6	N	L	6	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
CBD04XP-1	70	64	5	B	9	Y	H	4	5	8	Corto, Uniforme	Color normal, olor a terpeno dulce y menta
CBD04XP-2	74	40	5	B	6	Y	M	4	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
CBD04XP-3	77	40	7	B	7	Y	M	6	6	7	Corto, Uniforme	Color normal
CBD04XP-4	83	67	7	B	8	Y	H	4	5	7	Corto, Uniforme	Color normal, producción, alto rendimiento
CBD04XP-6	96	46	7	B	6	Y	H	3	8	6	Corto, Uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso
CBD03XP-01	55	27	5	B	6	N	M	6	4	5	Corto, Uniforme	Color normal
CBD03XP-03	100	100	7	B	9	Y	M	4	8	7	Corto, Uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso
CBD03XP-05	82	76	5	B	10	Y	H	6	7	8	Corto, uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso
CBD03XP-07	73	56	7	B	8	Y	H	7	6	7	Corto, uniforme	Color normal
CBD03XP-09	96	70	5	B	8	Y	M	6	7	8	Corto, uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso, olor dulce
CBD03XP-10	93	42	5	B	6	Y	M	7	6	8	Corto, uniforme	Color normal
CBD03XP-11	84	42	7	B	7	Y	M	5	5	5	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02XP-05	100	74	7	B	8	Y	H	7	5	7	Corto, Uniforme	Color normal, crecimiento vigoroso
CBD02XP-10	80	61	7	H	9	Y	H	5	7	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02XP-11	78	62	7	H	10	N	M	5	5	7	Corto, Uniforme	Color de la flor azul
CBD02XP-12	80	69	7	H	9	Y	H	5	6	6	Corto, Uniforme	Color de la flor azul
CBD02XP-15	87	85	11	H	11	Y	H	7	6	6	Corto, Uniforme	Color normal, producción, alto rendimiento
CBD02XP-16a	78	60	7	H	10	Y	H	7	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02XP-16	84	56	5	H	8	N	M	7	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02XP-17	81	40	5	H	6	Y	M	4	5	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02XP-18	92	64	5	H	11	Y	H	4	4	6	Corto, Uniforme	Color normal, producción, alto rendimiento

ID de la variedad cultivada	Altura de la planta en la madurez (cm)	Díametro de la planta en la madurez	Número de foliolos	Tipo de hoja	No. promedio de internodos	Ramificación del nudo	Número de inflorescencia	Tamaño de la inflorescencia	Apical (1-10)	Densidad del Racimo Floral (1-10)	Densidad del Tricoma	Modo de maduración	Color de la flor y Notas
CBD02xP-28	89	59	9	H	8	Y	M	6	7	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02xP-30	76	86	5	H	8	Y	H	4	7	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02xP-31	81	96	5	H	9	Y	H	6	7	TBD		Corto, Uniforme	Color de la flor azul
CBD05xP-01	92	81	5	H	6	Y	M	5	9	8	8	Corto, Uniforme	Color normal
CBD05xP-02	120	105	7	H	9	Y	M	7	5	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
CBD05xP-05	150	126	7	H	6	Y	M	7	5	8	8	Corto, Uniforme	Color normal, Vigor+
CBD05xS-05	71	54	7	B	7	Y	M	7	7	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
CBD05xS-11	86	39	7	B	9	N	M	7	8	7	7	Corto, Uniforme	Color normal, falta de cereza
CBD05xS-13	59	33	7	B	7	Y	M	7	8	7	7	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02xP-32	80	53	7	H	5	N	L	6	6	6	6	Corto, Uniforme	Color normal, cereza astringente
CBD02xP-40	49	38	5	B	6	N	M	6	6	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02xP-47	72	55	5	B	6	Y	M	4	6	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD02xP-55	73	48	5	B	8	Y	H	4	6	6	6	Corto, Uniforme	Color de la flor azul
WHI01XP18	80	64	5	B	9	Y	H	4	5	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
WHI01XP19	79	59	7	B	10	Y	H	3	3	4	4	Corto, Uniforme	Color normal, sabor a chicle
WHI01XP-22	81	61	7	B	9	Y	H	4	3	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
WHI01XP-23	65	50	5	B	10	N	L	32	6	4	4	Corto, Uniforme	Color normal
CBD24	59	47	5	B	10	Y	H	2	3	3	3	Corto, Uniforme	Color normal
CBD11	61	45	7	H	7	N	M	2	4	6	6	Corto, Uniforme	Color normal
CBD13	60	31	7	H	8	Y	M	3	6	4	4	Corto, Uniforme	Color normal
WHI01XP-15	100	57	5	H	10	Y	H	3	7	4	4	Corto, Uniforme	Color normal, producción, alto rendimiento

**Ejemplo 9. Ensayos en voluntarios usando el cannabis de especialidad THC:CBD. Efecto del CBD añadido.**

Para demostrar la utilidad añadida de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción, se realizaron ensayos de comparación en voluntarios. Durante estos ensayos, a los voluntarios se les proporcionaron mezclas de flores de cannabis con diferentes perfiles de terpenos y cannabinoides para determinar el efecto del cannabis con CBD, el efecto de un mayor contenido de aceite de terpeno y el efecto de diversos perfiles de terpenos con contenidos de mirceno reducidos. Los ensayos se dividieron en dos partes. La primera parte (Semanas 1-2) comparó las respuestas de los voluntarios a las variedades cultivadas que solo contenían THC y las variedades cultivadas que contenían THC más una pequeña cantidad de CBD.

El ensayo en voluntarios para CBD se llevó a cabo durante 2 semanas. Los voluntarios se dividieron en seis grupos (1-6). Cada voluntario del grupo recibió dos muestras (un control y una mezcla de comparador). Por ejemplo, se les dio al y a2, o b1 y b2, o c1 y c2, o d1 y d2, o e1 y e2, o f1 y f2 (véase la Tabla 31 para el diseño del ensayo). En este ensayo, el control (es decir, 'ID de control') y las mezclas de comparadores (es decir, 'ID de comp') se prepararon para contener niveles casi idénticos de THC y terpenos, pero cada semana el comparador tenía un 1,5% de CBD, o un 2,5% de CBD añadido. Para los porcentajes más altos de CBD, se usó una forma de hachís rica en cannabinoides conocida como kief en lugar de flores, por lo que se podría añadir una mayor concentración sin afectar el perfil de terpenos tan significativamente como añadiendo flores de cannabis completas.

**Tabla 31:** Resumen del ensayo del efecto de CBD para las Semanas 1 y 2.

Semana						
1	2					
THC o THC + 1,5% de CBD	THC o THC + 2,5% de CBD	Clase de terpeno	Terpenos control y comparadores	Variedad cultivada base	ID de control	ID de comp
Grupo 1	Grupo 6	a	mirceno, pineno	GRA8	a1	a2
Grupo 2	Grupo 1	b	limoneno, linalool, cariofileno, humuleno	WHI2	b2	b1
Grupo 3	Grupo 2	c	ocimeno, mirceno	GRE1	c1	c2
Grupo 4	Grupo 3	d	terpinoleno, ocimeno	PUR2	d2	d1
Grupo 5	Grupo 4	e	mirceno, pineno, ocimeno, linalool, cariofileno	PUR5	e1	e2
Grupo 6	Grupo 5	f	limoneno, cariofileno, mirceno, linalool	RED1	f2	f1

Las muestras se prepararon ensayando primero las variedades cultivadas individuales para determinar sus niveles de cannabinoides y terpenos. Una vez que se determinaron los niveles, se podrían predecir las proporciones en masa de las variedades cultivadas necesarios para alcanzar los niveles de analito deseados. Las cantidades apropiadas de materiales se combinaron en un molinillo de café. Se necesitó una molienda más fina durante la primera sección de cuatro semanas para enmascarar la adición de kief, que se añadió para el mayor porcentaje de CBD. El material se dividió en muestras de 1,0-1,5 g y se almacenó a -20 hasta su distribución (típicamente en 24 horas). Se preparó una cantidad suficiente de cada mezcla para analizar las muestras por triplicado para verificar los niveles de cannabinoides y terpenos (véase la Tabla 32 y 33 para el análisis de terpenos y cannabinoides de las mezclas administradas a los pacientes). Los controles (solo THC) están en negrita y se puede ver que los niveles de THC son aproximadamente similares dentro de un grupo. También se puede ver que el proceso de mezclado produjo niveles consistentes de cannabinoides y terpenos que estaban cerca de los valores predichos.

**Tabla 32** - Niveles de cannabinoides de las mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 1 y Semana 2, medidos por GC-FID y HPLC. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

	Muestra	Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)					
		THC		CBD		THC:CBD por GC		THCA		CBDA		THCA:CBDA por HPLC	
		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
Semana 1	MPCM-13A-002-a1	20,90%	0,91%					24,04%	0,44%				
	MPCM-13A-002-a2	18,14%	0,50%	1,82%	0,04%	9,98	0,24	21,32%	0,49%	2,14%	0,10%	9,96	0,34
	MPCM-13A-002-b1	15,82%	1,11%	1,60%	0,06%	9,90	0,98	19,17%	0,71%	1,90%	0,14%	10,14	1,01
	MPCM-13A-002-b2	17,51%	0,58%					20,80%	0,65%				
	MPCM-13A-002-C1	19,10%	0,19%					22,91%	0,27%				
	MPCM-13A-002-C2	17,24%	0,66%	1,65%	0,07%	10,50	0,86	20,67%	1,04%	2,02%	0,02%	10,22	0,58
	MPCM-13A-002-d1	10,67%	0,31%	1,75%	0,04%	6,11	0,16	13,24%	0,23%	2,17%	0,17%	6,11	0,44
	MPCM-13A-002-d2	12,22%	0,96%					15,27%	1,15%				
	MPCM-13A-002-e1	20,90%	0,56%					24,69%	0,47%				
	MPCM-13A-002-e2	18,41%	0,99%	1,80%	0,08%	10,23	0,74	21,86%	0,85%	2,23%	0,16%	9,84	0,67
	MPCM-13A-002-f1	15,83%	0,58%	1,83%	0,07%	8,68	0,45	19,30%	0,87%	2,28%	0,11%	8,46	0,37
MPCM-13A-002-f2	17,92%	0,55%					21,21%	0,62%					
Semana 2	MPCM-13A-003-a1	19,17%	0,84%					25,48%	1,14%				
	MPCM-13A-003-a2	20,09%	0,68%	2,76%	0,18%	7,28	0,26	25,45%	1,00%	3,31%	0,33%	7,72	0,67
	MPCM-13A-003-b1	16,81%	0,19%	2,69%	0,04%	6,26	0,05	21,46%	0,76%	3,18%	0,14%	6,75	0,53
	MPCM-13A-003-b2	16,60%	0,69%					22,28%	0,98%				
	MPCM-13A-003-C1	18,92%	0,55%					24,57%	0,35%				
	MPCM-13A-003-C2	18,59%	0,34%	2,93%	0,30%	6,37	0,63	23,56%	0,11%	3,53%	0,43%	6,72	0,85

ES 2 739 292 T3

		Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)					
		THC		CBD		THC:CBD por GC		THCA		CBDA		THCA:CBDA por HPLC	
Muestra		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
MPCM-13A-003-d1		14,50%	0,67%	2,93%	0,27%	4,97	0,48	18,51%	0,71%	3,47%	0,40%	5,37	0,62
<b>MPCM-13A-003-d2</b>		11,45%	0,63%					16,09%	0,60%				
<b>MPCM-13A-003-e1</b>		20,97%	1,09%					27,28%	0,60%				
MPCM-13A-003-e2		20,18%	0,53%	2,80%	0,15%	7,21	0,21	25,58%	0,78%	3,24%	0,22%	7,90	0,30
MPCM-13A-003-f1		17,72%	0,24%	3,05%	0,10%	5,82	0,13	22,96%	0,24%	3,60%	0,20%	6,39	0,40
<b>MPCM-13A-003-f2</b>		17,07%	0,16%					22,80%	0,26%				

Tabla 33 - Contenido de terpenos de las mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 1 y Semana 2, medido por GC-FID. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra		Terpenos (GC-FID)																Total de aceite	
		alfa pino	canfeno	beta pino	mirreno	alfa felandreno	careno	alfa terpeno	limoneno	beta pino	gamma terpeno	terpinoleno	linalool	fenchol	alfa terpineol	beta cariofileno	alfa humuleno	óxido de caril	Mirceno relativo
% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
0.48	0.00	0.13	0.00	0.08	0.00	0.07	0.00	0.08	0.00	0.04	0.00	0.05	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	1.86	0.02
9%	5%	8%	2%	8%	0%	4%	2%	4%	2%	1%	1%	7%	2%	3%	0%	4%	1%	7%	5%
0.44	0.00	0.13	0.00	0.08	0.00	0.07	0.00	0.08	0.00	0.03	0.00	0.05	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	1.76	0.03
10%	9%	3%	3%	2%	3%	8%	2%	8%	2%	2%	0%	2%	1%	1%	2%	4%	1%	2%	1%
0.09	0.00	0.10	0.00	0.03	0.01	0.57	0.02	0.09	0.00	0.09	0.00	0.20	0.00	0.08	0.00	0.08	0.00	2.23	0.11
0%	5%	4%	1%	5%	4%	5%	0%	5%	0%	8%	3%	2%	3%	2%	3%	9%	8%	8%	9%
0.07	0.00	0.11	0.00	0.24	0.00	0.73	0.03	0.11	0.00	0.11	0.00	0.22	0.01	0.08	0.00	0.50	0.03	2.40	0.11
4%	1%	8%	1%	4%	9%	6%	0%	8%	5%	6%	5%	7%	7%	9%	7%	3%	5%	5%	7%
0.09	0.00	0.07	0.00	0.67	0.01	0.22	0.00	0.40	0.01	0.40	0.01	0.11	0.00	0.03	0.00	0.05	0.00	2.04	0.04
2%	3%	1%	1%	7%	5%	4%	6%	4%	0%	4%	0%	6%	3%	5%	1%	1%	3%	3%	4%
0.13	0.00	0.08	0.00	0.77	0.02	0.22	0.00	0.36	0.01	0.36	0.01	0.10	0.00	0.03	0.00	0.05	0.00	2.16	0.06
5%	8%	8%	3%	8%	9%	1%	7%	7%	0%	7%	0%	3%	7%	5%	1%	4%	6%	7%	9%
0.09	0.00	0.09	0.00	0.34	0.00	0.09	0.00	0.09	0.00	0.09	0.00	0.13	0.00	0.02	0.00	0.04	0.00	1.81	0.02
1%	5%	8%	1%	0%	3%	8%	1%	0%	3%	2%	1%	2%	2%	8%	2%	1%	6%	8%	1%
0.05	0.00	0.09	0.00	0.22	0.01	0.09	0.00	0.02	0.00	0.25	0.01	0.06	0.00	0.02	0.00	0.05	0.00	1.76	0.11
7%	5%	0%	7%	4%	3%	4%	3%	2%	3%	1%	4%	8%	2%	1%	0%	2%	5%	3%	8%
0.35	0.01	0.09	0.00	1.25	0.05	0.04	0.00	0.21	0.00	0.21	0.00	0.18	0.01	0.18	0.01	0.39	0.02	2.64	0.12
3%	6%	4%	4%	0%	9%	4%	4%	7%	9%	7%	9%	4%	5%	0%	0%	7%	7%	3%	2%
0.32	0.02	0.09	0.00	1.09	0.10	0.09	0.00	0.17	0.02	0.17	0.02	0.04	0.00	0.02	0.00	0.38	0.06	2.37	0.26
9%	3%	5%	7%	7%	3%	5%	7%	3%	0%	3%	0%	3%	9%	7%	7%	5%	4%	5%	2%
0.07	0.00	0.08	0.00	0.26	0.01	0.43	0.02	0.00	0.00	0.04	0.00	0.17	0.00	0.05	0.00	0.33	0.01	1.59	0.10
1%	5%	9%	5%	9%	2%	2%	0%	0%	0%	9%	3%	2%	6%	0%	2%	6%	6%	8%	1%
0.04	0.00	0.08	0.00	0.18	0.00	0.51	0.02	0.00	0.00	0.05	0.00	0.19	0.00	0.05	0.00	0.33	0.01	1.60	0.07
1%	3%	3%	5%	0%	8%	2%	7%	2%	7%	0%	0%	2%	9%	5%	3%	7%	8%	9%	4%
0.38	0.02	0.10	0.00	0.56	0.03	0.06	0.00	0.38	0.00	0.06	0.00	0.18	0.00	0.02	0.00	0.16	0.00	1.45	0.08
7%	1%	9%	6%	0%	0%	6%	4%	5%	2%	5%	2%	5%	2%	3%	1%	0%	9%	3%	9%
0.33	0.00	0.09	0.00	0.46	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.17	0.00	0.02	0.00	0.17	0.00	1.31	0.01
9%	5%	6%	1%	9%	5%	3%	1%	3%	1%	3%	1%	4%	3%	7%	1%	1%	2%	3%	1%
0.07	0.00	0.09	0.00	0.20	0.00	0.54	0.01	0.09	0.00	0.09	0.00	0.15	0.00	0.06	0.00	0.33	0.00	1.78	0.02
3%	2%	3%	2%	1%	3%	8%	0%	8%	1%	8%	0%	5%	2%	9%	1%	7%	5%	8%	6%
0.07	0.00	0.11	0.00	0.24	0.00	0.73	0.04	0.12	0.00	0.05	0.00	0.19	0.01	0.08	0.00	0.40	0.02	2.24	0.11
3%	3%	2%	5%	5%	9%	1%	0%	8%	7%	0%	1%	5%	1%	5%	4%	7%	4%	7%	5%
0.09	0.00	0.07	0.00	0.68	0.02	0.22	0.00	0.38	0.01	0.04	0.00	0.10	0.00	0.05	0.00	0.19	0.01	1.96	0.06
7%	7%	0%	2%	0%	2%	3%	8%	3%	3%	9%	2%	8%	6%	1%	1%	7%	1%	1%	8%
0.06	0.00	0.06	0.00	0.51	0.01	0.17	0.00	0.27	0.00	0.09	0.00	0.09	0.00	0.04	0.00	0.17	0.00	1.53	0.02
1%	2%	0%	1%	6%	0%	8%	5%	7%	6%	1%	7%	1%	1%	7%	1%	9%	3%	4%	1%
0.07	0.00	0.07	0.00	0.16	0.00	0.16	0.01	0.14	0.00	0.31	0.02	0.02	0.00	0.04	0.00	0.11	0.01	1.20	0.06
0%	3%	2%	5%	9%	8%	0%	7%	3%	8%	4%	7%	6%	2%	4%	3%	3%	1%	3%	1%



Terpenos (GC-FID)																																			
Muestra	alfa pineno		beta pineno		mirreno		alfa felandreno		careno		alfa terpineno		Limoneno		beta ocimeno		gamma terpineno		terpinolendinol		fenchol		alfa terpineol		beta cariofileno		alfa humuleno		óxido de car		Total de aceite identificado (% en peso)		mirreno relativo		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%			
MPCM-13A-003-d2	0.05	0.00	0.07	0.00	0.19	0.00	0.02	0.00					0.11	0.00	0.18	0.00	0.38	0.01	0.05	0.00	0.02	0.00	0.04	0.00	0.09	0.00	0.02	0.00			1.31	0.03			14%
MPCM-13A-003-e1	0.33	0.01	0.08	0.00	1.06	0.04							0.04	0.00	0.17	0.00			0.15	0.00					0.34	0.01	0.08	0.00			2.29	0.08			46%
MPCM-13A-003-e2	0.27	0.00	0.07	0.00	0.87	0.01							0.04	0.00	0.14	0.00			0.12	0.00	0.01	0.00	0.02	0.00	0.29	0.00	0.07	0.00			1.95	0.03			45%
MPCM-13A-003-fi	0.05	0.00	0.07	0.00	0.14	0.00							0.40	0.00					0.16	0.00	0.05	0.00	0.05	0.00	0.29	0.00	0.07	0.00			1.32	0.02			11%
MPCM-13A-003-f2	0.04	0.00	0.08	0.00	0.14	0.00							0.47	0.01					0.18	0.00	0.05	0.00	0.06	0.00	0.31	0.00	0.08	0.00			1.45	0.03			10%
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00							0.00	0.00	0.00	0.00			0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			0.00				0%

- 5 Los controles (a1, b2, c1, d2, e1 y f2) solo tenían THC, mientras que los comparadores (a2, b1, c2, d1, e2 y f1) tenían aproximadamente la misma cantidad de THC más un pequeño porcentaje de CBD. En la Semana Uno se añadió aproximadamente el 1,5% de CBD, en la Semana Dos se añadió el 3% de CBD. Estos cannabinoides distintos de THC han demostrado una farmacología (tal como antagonista de CBR y agonista de 5HT-1a) que se hipotetizó para atenuar algunos de los efectos secundarios negativos del THC al bloquear la acción del propio THC o al activar vías alternativas.
- 10 Los controles y los comparadores en las Semanas 1-2 también se combinaron para tener perfiles de terpenos muy similares con el fin de garantizar que ambas muestras tuvieran un aroma, sabor y supuestos efectos de séquito similares, para no predisponer al voluntario a pensar que una o la otra serían diferentes sobre la base de las propiedades organolépticas. Tanto la Tabla 33 como la Figura 1 (con pares de comparación indicados con paréntesis) de contenido relativo de terpenos muestran la precisión con la que se diseñaron las mezclas para tener perfiles de terpenos comparables. Las mezclas siempre se prepararon de manera que el contenido de mirceno fuera inferior al 60% y el contenido total de aceite esencial identificado fuera aproximadamente el 1,5%.
- 15 La cantidad de CBD añadido se mantuvo por debajo del 3%, ya que la adición de más de la variedad cultivada de CBD rica en mirceno habría alterado significativamente el perfil de terpenos y todos los grupos habrían llegado a tener el mirceno como dominante. La adición de más de la variedad cultivada de CBD rica en mirceno también habría diluido la cantidad relativa de THC, y en esta etapa se deseaba asegurar que cualquier cambio en el efecto fuera debido a la adición de CBD en lugar de a una reducción significativa en el contenido de THC.
- Treinta voluntarios fueron reclutados y se les pidió que completaran encuestas demográficas.
- 20 Cada semana, los voluntarios recibieron un control y un comparador, dos encuestas correspondientes (Figura 2), y se les pidió que completaran los formularios de la encuesta mientras se autoadministraban las muestras durante la semana siguiente. Esto fue diseñado para ser una comparación directa y los resultados se tabularon en Excel y se analizaron tanto como calificaciones absolutas como diferencias entre el control y el comparador. Los resultados de las Semanas 1 y 2 (control frente a comparador) se resumen en la Tabla 34 como promedios seguidos de intervalos
- 25 de confianza del 95%.

**Tabla 34 - Resultados de la información combinados para los ensayos de las Semanas 1-2.**

Diferencias promedio para las Semanas 1-2														
Pregunta	A	IC del 95%B	IC del 95%C	IC del 95%D	IC del 95%E	IC del 95%F	IC del 95%TOTAL	IC del 95%	IC del 95%	IC del 95%	IC del 95%			
Aroma	-1	1,42	0	0,98	-0,9	1,59	-0,75	1,27	2	1,76	-0,5	2,07	-0,23	0,65
Sabor	-1,86	1,98	-0,13	1,14	-1,6	1,55	-1	1,74	0,857	1,45	-0,83	1,71	-0,8	0,67
Mente	-1,57	1,12	-0,11	1,40	-1,6	1,61	-1,63	0,74	-0,43	1,27	0,429	1,70	-0,85	0,58
Cuerpo	-0,43	0,72	0,222	1,52	-1,2	1,62	-1,38	1,33	1,143	1,93	-1,14	1,79	-0,5	0,65
Intoxicación	-1,14	1,00	-0,56	1,27	-1	1,13	-1,5	0,74	0,286	1,02	-0,57	1,41	-0,77	0,46
Calma	-0,71	2,13	0,444	1,09	-0,6	1,06	2,25	1,73	1,143	0,79	0,286	0,70	0,438	0,59
Alerta	0	1,42	-0,33	1,27	1	1,87	-0,38	1,52	1,143	1,00	0,571	1,53	0,333	0,62
Ansiedad	-0,29	0,93	0,333	1,03	0,6	1,14	-3	1,74	-0,86	0,79	-0,71	1,95	-0,58	0,61
Atención	0	0,96	0,222	0,91	-0,7	1,40	0,75	1,65	0,857	0,51	0,857	1,45	0,271	0,51
Estado anímico	-2,43	1,70	0,222	0,79	-1,4	1,61	-0,13	1,14	0,714	0,56	1	2,01	-0,38	0,63
Energía	0,143	1,31	1,111	0,89	-0,3	1,34	0,25	1,03	0,286	1,02	1,143	1,84	0,417	0,51
Hambre	-0,71	2,17	1,222	1,30	0,4	1,81	-0,38	1,23	0	1,54	-0,43	2,45	0,083	0,71
Sed	-0,14	2,16	-0,56	1,14	-0,7	1,94	-1,5	1,23	-0,57	1,34	-0,29	1,90	-0,65	0,66
Físico	-0,57	1,53	0,667	1,22	-0,1	0,85	0,5	1,48	1,143	1,00	-0,29	2,21	0,229	0,56
Emocional	-1,43	1,34	0	0,86	-0,3	1,24	0,625	1,28	1,429	1,04	1,143	2,03	0,208	0,57
Función	0,714	1,33	-0,33	1,22	0,8	0,96	-0,38	1,11	1,429	1,04	1,286	1,85	0,542	0,52
Sedación	-0,57	1,70	-0,22	0,63	-1,7	1,73	-1,13	1,59	-0,57	1,53	-0,43	1,81	-0,81	0,61
Duración	-1	1,54	0	1,70	-0,44	0,93	-0,29	1,85	-0,29	1,46	-0,67	1,31	-0,43	0,57
Positivo	-0,71	2,08	0,778	1,56	-0,6	1,68	0,75	1,47	1	0,74	1,143	2,20	0,354	0,69
Negativo	0,286	2,83	-0,67	0,92	1,6	1,92	-0,5	1,85	0,143	1,51	-0,43	2,93	0,125	0,82

Los resultados se presentan como la diferencia en las puntuaciones de la información entre las muestras de control solo con cannabinoide THC, a las muestras de comparador con cannabinoide CBD añadido (véase la Tabla 34 y la Figura 3). Se pueden ver varias tendencias en la información en la comparación de las dos muestras. En particular, parece haber una disminución obvia en el nivel de "efecto mental", "efecto corporal", "intoxicación", "sedación" y "duración" para las mezclas de cannabis que contienen CBD. También parece haber un aumento en la capacidad de "funcionar normalmente" para las mezclas de cannabis que contienen CBD. También hubo una disminución en la "ansiedad" y un aumento en el nivel de "energía" para estas mezclas. Cada control de comparación y muestra de comparador contenían cantidades iguales de THC y perfiles de terpenos casi idénticos. Por lo tanto, las diferencias descritas en la Tabla 34 y en la Figura 3 se atribuyen a la cantidad relativamente pequeña de CBD añadida a las muestras de comparador.

Las tendencias observadas sugieren que la adición de un cannabinoide distinto de THC, como el que se encuentra en las variedades cultivadas de quimiotipo II, puede ayudar a reducir los sentimientos asociados con estar "alto", reducir la intoxicación, reducir la duración, reducir la sedación y mejorar la capacidad para funcionar normalmente bajo la influencia del THC. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción con CBD tiene el potencial de reducir los efectos adversos y proporcionar un mayor margen de seguridad para una serie de aplicaciones en las que el cannabis de especialidad se proporciona como una mezcla o como material de flor de una variedad individual. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad que contiene CBD puede usarse en momentos en que los usuarios desean poder funcionar después de fumar. En otras realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción puede usarse para aplicaciones medicinales. Muchas veces, los pacientes que intentan usar el cannabis para tratamiento médico dejan de usarlo debido a los efectos secundarios "negativos" mencionados anteriormente, tales como estar "altos" o intoxicados, y estas proporciones han demostrado un claro potencial para mitigar estos efectos.

La disminución en la información para el sabor para las mezclas de CBD se debió probablemente a la adición de un material de planta rico en CBD con mal sabor y kief para alcanzar los niveles deseados de cannabinoides. Este resultado refuerza aún más nuestra hipótesis original de la necesidad de variedades de cannabis de especialidad que contengan CBD con perfiles de terpenos deseables para crear aromas/sabores agradables y efectos secundarios reducidos. En algunos casos, los pacientes interrumpen el uso de marihuana con CBD medicinal disponible previamente y actualmente debido a aromas desagradables y mala sensación organoléptica. Las variedades cultivadas actuales de THC:CBD tienen perfiles de terpenos y contenido total de aceite que dan como resultado propiedades organolépticas y efectos de séquito que son menos atractivos que las variedades cultivadas que solo contienen THC. En una realización, los pacientes que desean usar el cannabis de especialidad de la presente descripción con fines medicinales preferirán el aroma y el sabor mejorados, que resultan de la presente descripción.

Si bien se ha sabido que el CBD es un antagonista del receptor CB1 y CB2 (Mechoulam et al., 2007 "Cannabidiol-recent advances" Chem biodivers 4(8) 1678-92), los estudios entre variedades que producen CBD a menudo han comparado variedades con altos contenidos de CBD y contenidos de THC variables. Por lo tanto, ha sido difícil distinguir los efectos de la adición de CBD, con los de la reducción de THC. En este estudio, hemos mostrado que se pueden ver tendencias beneficiosas con la adición de una pequeña cantidad de CBD, y que, inesperadamente, estos efectos no requieren un contenido de THC sustancialmente disminuido. Además, este estudio indicó que los voluntarios preferían las mezclas de THC/CBD con aromas y propiedades organolépticas normalmente asociadas solo con un alto contenido de THC.

Ejemplo 10. Ensayos en voluntarios usando cannabis de especialidad. Efecto de la adición de alto contenido de aceite de terpeno.

La quinta y sexta semana de los ensayos se diseñaron para ensayar el efecto de un mayor contenido de aceite de terpeno en las plantas de cannabis. Para este ensayo, se pidió a los mismos grupos (1-6) usados en el Ejemplo 9 que compararan los perfiles más ricos en aceite de (a-f) con el perfil de terpenos "típico" de (g) que se encuentra en las variedades de THC:CBD o CBD actualmente existentes (Tablas 35 y 36, y Figura 4). Este perfil "típico" se representó mediante una variedad conocida de quimiotipo II "Arlequín" (Semana 5), o imitando el perfil de terpenos con una mezcla de variedades CBD01 y BLU06 (Semana 6), que permitió ajustar la relación THC:CBD. Para cada semana, las muestras de control y comparador tenían relaciones casi idénticas de THC:CBD. En la Semana 5, la relación THC:CBD de las muestras que se estaban ensayando era  $\sim 1:2$  (Arlequín). En la Semana 6, la relación THC:CBD de las muestras era  $\sim 2:1$  (mezcla BLU6 y CBD1). El perfil de terpenos del control fue el perfil típico dominado por mircenolol bajo en aceite de las variedades cultivadas de cannabinoides mixtos, mientras que los comparadores tuvieron un mayor contenido de aceite representativo de las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción.

Las muestras para los ensayos se generaron como se describe en el Ejemplo 9. Sin embargo, para este ejemplo, las muestras fueron molidas a mano. Como antes, cada muestra se analizó mediante GC-FID y HPLC antes de proporcionarla a los voluntarios con el fin de garantizar la consistencia (Tablas 35 y 36, y Figura 4). El mismo cuestionario que se usó en el Ejemplo 9 (es decir, como se proporciona en la Figura 2) se usó para evaluar los comentarios de los voluntarios sobre las mezclas ensayadas.

La ID de la muestra de la muestra de control está resaltada (Tablas 35 y 36) y el perfil de terpenos relativo está marcado en la Figura 4. La Semana 5 de este estudio comparó una variedad típica de THC:CBD con bajo contenido

de aceite (Arlequín, en este caso) con mezclas con mayor contenido de aceite preparadas a partir de una línea de CBD parental (CBD01) y varias líneas de THC parentales. Debido a que las relaciones de masa requeridas para crear la relación 1:2 de THC:CBD fueron aproximadamente de 1:4, los perfiles de terpenos estuvieron todos dominados por mirceno de CBD01, y esto se observa en los resultados analíticos. Si bien todos los perfiles de terpenos relativos fueron similares y estuvieron dominados por el mirceno, el contenido absoluto fue significativamente diferente, con el control (Arlequín) con menos del 1% y todos los comparadores con más del 1,5%.

La Semana 6 comparó una variedad típica de THC:CBD 2:1 con bajo contenido de aceite (simulada al mezclar BLU06:CBD01) con mezclas con mayor contenido de aceite preparadas a partir de una línea de CBD parental (CBD01) y varias líneas de THC parentales. Ahora se puede ver más diversidad en los perfiles de terpenos de los comparadores y el control. Las muestras de control tenían contenidos más bajos de aceite de terpeno del ~ 1%, mientras que los comparadores estaban generalmente entre 1,5-2%.

**Tabla 35** - Niveles de cannabinoides de las mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 5 y 6 según se mide por GC-

FID y HPLC. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)						
	THC		CBD		THC:CBD por GC		THCA		CBDA		THCA:CBDA por HPLC		
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	
Semana 5	MPCM-13A-006-a	3,24%	0,09%	10,37%	0,11%	0,31	0,01	4,65%	0,05%	14,20%	0,24%	0,33	0,00
	MPCM-13A-006-b	3,49%	0,53%	8,69%	0,16%	0,40	0,07	4,93%	0,75%	11,99%	0,33%	0,41	0,07
	MPCM-13A-006-c	3,65%	0,09%	8,87%	0,51%	0,41	0,02	5,29%	0,09%	12,24%	0,93%	0,43	0,03
	MPCM-13A-006-d	3,42%	1,38%	10,41%	3,61%	0,33	0,02	4,90%	1,86%	13,56%	2,99%	0,36	0,05
	MPCM-13A-006-e	4,04%	0,48%	9,26%	0,24%	0,44	0,06	5,99%	0,60%	12,90%	0,13%	0,46	0,05
	MPCM-13A-006-f	3,13%	0,07%	9,64%	0,47%	0,33	0,01	4,71%	0,07%	13,29%	0,57%	0,35	0,01
	MPCM-13A-006-g	4,57%	0,12%	9,97%	0,15%	0,46	0,00	6,59%	0,00%	14,15%	0,08%	0,47	0,00
Semana 6	MPCM-13A-007-a	9,79%	0,35%	4,58%	0,39%	2,15	0,15	14,66%	0,94%	6,99%	0,03%	2,10	0,14
	MPCM-13A-007-b	9,09%	0,44%	4,70%	0,22%	1,94	0,16	12,33%	0,63%	6,40%	0,28%	1,93	0,16
	MPCM-13A-007-c	9,63%	0,41%	5,90%	0,30%	1,63	0,15	13,04%	0,40%	8,12%	0,50%	1,61	0,15
	MPCM-13A-007-d	7,39%	0,31%	5,14%	0,27%	1,44	0,13	11,00%	1,47%	7,74%	1,95%	1,44	0,16
	MPCM-13A-007-e	10,83%	0,71%	7,14%	0,38%	1,52	0,18	14,61%	1,66%	9,60%	0,69%	1,52	0,18
	MPCM-13A-007-f	8,06%	0,57%	5,27%	0,30%	1,53	0,02	13,05%	1,42%	8,38%	1,10%	1,56	0,04
	MPCM-13A-007-g	8,13%	0,37%	4,10%	0,07%	1,98	0,11	12,94%	0,85%	5,33%	0,58%	2,43	0,15

Tabla 36 - Contenido de terpenos de las mezclas de cannabis para los ensayos de las Semanas 5 y 6 según se mide por GC-FID. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

		Terpenos (GC-FID)														Total de aceite identificado (% en peso)				
Muestra	% en el IC del 95%	alfa pineno	canfeno	pineno	mirreno	alfa felandr	careno	alfa terpineno	limoneno	beta ocimeno	gamma terpineno	terpinoleno	linalool	fenchol	alfa terpineol	beta cariofileno	alfa humuleno	óxido de cario	Mirceno relativo	
		% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	% en el IC del 95%	
Semana 5																				
MPCM-13A-006-a	0.29 4%			0.12 9%	0.00 3%	0.87 6%	0.01 3%						0.03 6%	0.01 2%	0.02 8%	0.20 1%	0.01 2%	0.06 0%	1.72 7%	0.01 0%
MPCM-13A-006-b	0.22 9%			0.18 2%	0.00 5%	0.65 7%	0.01 1%						0.06 5%	0.02 7%	0.00 1%	0.22 4%	0.00 4%	0.06 4%	1.63 5%	0.04 2%
MPCM-13A-006-c	0.22 9%			0.09 1%	0.00 1%	0.74 8%	0.03 1%						0.04 4%	0.01 9%	0.02 9%	0.19 0%	0.00 8%	0.05 8%	1.58 7%	0.05 0%
MPCM-13A-006-d	0.23 8%			0.07 1%	0.02 2%	0.64 3%	0.19 3%						0.04 3%	0.01 7%	0.03 3%	0.00 9%	0.19 6%	0.05 5%	1.64 5%	0.49 3%
MPCM-13A-006-e	0.28 3%			0.12 0%	0.00 3%	0.77 5%	0.01 4%						0.05 3%	0.01 7%	0.02 7%	0.21 5%	0.00 1%	0.06 0%	1.63 9%	0.02 9%
MPCM-13A-006-f	0.24 3%			0.13 3%	0.01 1%	0.73 4%	0.06 6%						0.06 0%	0.02 3%	0.00 2%	0.22 5%	0.00 4%	0.06 2%	1.63 5%	0.13 7%
MPCM-13A-006-g	0.11 0%			0.05 2%	0.00 2%	0.28 3%	0.00 3%						0.03 7%	0.00 1%	0.00 4%	0.07 3%	0.00 5%	0.02 0%	0.67 0%	0.00 2%
MPCM-13A-007-a	0.32 3%			0.11 3%	0.00 4%	0.51 7%	0.02 5%									0.16 4%	0.01 2%	0.05 6%	1.29 0%	0.04 6%
MPCM-13A-007-b	0.16 2%			0.10 8%	0.00 3%	0.41 6%	0.01 4%						0.10 7%	0.00 8%	0.05 3%	0.27 7%	0.00 5%	0.07 8%	1.61 0%	0.04 1%
MPCM-13A-007-c	0.19 2%			0.09 7%	0.00 1%	0.63 7%	0.00 5%						0.06 6%	0.00 6%		0.19 4%	0.03 1%	0.06 3%	1.58 8%	0.05 1%
MPCM-13A-007-d	0.16 1%			0.10 4%	0.00 5%	0.43 9%	0.02 1%						0.04 6%	0.00 1%	0.03 6%	0.14 2%	0.00 9%	0.03 9%	1.49 8%	0.06 6%
MPCM-13A-007-e	0.35 7%			0.12 5%	0.00 5%	1.03 0%	0.03 3%						0.09 0%	0.01 2%	0.02 5%	0.26 4%	0.00 1%	0.07 1%	2.13 1%	0.06 1%
MPCM-13A-007-f	0.16 9%			0.10 4%	0.00 1%	0.50 9%	0.00 8%						0.10 8%	0.01 5%	0.03 4%	0.25 7%	0.00 8%	0.06 8%	1.54 1%	0.06 1%
MPCM-13A-007-g	0.21 8%			0.09 4%	0.00 5%	0.50 6%	0.02 6%						0.04 6%	0.01 1%	0.02 4%	0.07 7%	0.00 5%	0.02 1%	0.05 0%	0.05 0%
Semana 6																				

Los resultados de la encuesta se muestran en la Tabla 37 y en la Figura 5.

**Tabla 37** - Resultados de los comentarios para los ensayos de las Semanas 5 y 6.

		Promedios													
Pregunta	A	IC del 95%	B	IC del 95%	C	IC del 95%	D	IC del 95%	E	IC del 95%	F	IC del 95%	Total	IC del 95%	
Semana 5	Aroma	3	0,80	4	5,88	1,2	1,69	0,667	5,58	4	4,08	1,667	1,73	2,25	1,21
	Sabor	1,75	0,49	6		1	1,39	3	2,99	3	2,99	1,333	1,73	2,105	0,90
	Mente	1	1,39	-1	1,96	0,25	0,49	2,333	2,85	0,333	1,73	2,667	3,27	1	0,87
	Cuerpo	0,75	1,67	-0,5	0,98	0	0,80	0	2,26	2,333	2,85	1,667	4,28	0,737	0,93
	Intoxicación	1,75	0,94	0	1,96	0,2	1,14	0,667	2,36	0,667	0,65	1,333	0,65	0,8	0,54
	Calma	0,5	0,57	-0,5	0,98	2,4	1,92	0	4,53	2,333	2,36	-1,67	3,27	0,75	1,11
	Estado alerta de	0,75	2,32	1	1,96	0,8	0,73	-0,33	3,97	1,333	2,61	-1,33	3,64	0,4	0,97
	Ansiedad	-0,25	0,49	-1,5	2,94	-2	1,64	-2,67	2,85	1,333	2,61	2,333	5,58	-0,55	1,24
	Concentración	1	2,12	1,5	2,94	2,2	2,66	0,333	4,57	0	1,13	-2,33	2,85	0,6	1,21
	Estado anímico	1,5	1,27	3,5	0,98	-0,4	3,37	2,333	2,85	0	2,26	1	1,13	1,05	1,10
	Energía	0,25	0,49	1	1,96	0,8	1,14	-0,33	6,63	1	1,13	0,667	1,31	0,55	0,94
	Hambre	1,5	1,27	1	1,96	-2	2,06	0,667	1,31	-0,67	1,31	2,667	2,85	0,3	1,01
	Sed	0,75	0,94	4,5	2,94	-2,4	2,37	-1,67	3,27	-2	0,00	2,667	2,85	-0,15	1,34
	Físico	0,25	0,94	-1	1,96	-0,2	2,00	0,333	1,73	1,333	1,73	1,333	1,73	0,35	0,71
	Emocional	1	1,13	1,5	0,98	1	2,63	1	1,96	0,667	0,65	1,667	1,31	1,1	0,72
	Función	1	2,65	2	3,92	0,6	0,78	2,333	2,85	0,667	2,36	0,333	0,65	1,05	0,81
Sedación	0,75	1,23	0,5	0,98	0,75	2,45	1	2,99	0,333	0,65	2,333	4,71	0,947	0,95	
Duración	0,5	0,57	0	0,00	0,75	1,47	1,333	1,73	1,667	1,73	2,333	2,36	1,105	0,63	
Positivo	2	0,80	0,5	2,94	1,2	1,44	1,667	2,36	0,667	2,36	0,667	1,73	1,2	0,68	
Negativo	-1	1,13	-1	1,96	-0,2	2,00	-3	3,39	0,333	5,10	0	1,96	-0,75	1,07	
Semana 6	Aroma	-0,4	1,59	3	1,13	3,333	2,85	3,25	0,94	2,333	1,31	2,667	1,73	2,143	0,87
	Sabor	0,4	0,48	3	1,13	2,667	5,10	0	4,08	3	3,92	2,333	0,65	1,684	1,10
	Mente	-0,6	1,71	0	1,13	0,5	4,90	1,25	2,45	4,667	3,64	1	1,13	1	1,14
	Cuerpo	0	0,88	1,667	1,31	1,5	6,86	1,25	2,93	3	5,88	1,333	1,73	1,3	1,16
	Intoxicación	0,2	2,09	0,333	1,73	0,333	2,61	2,5	3,05	3,333	5,58	1,667	0,65	1,333	1,16
	Calma	-0,2	2,00	0,667	1,31	-0,67	1,73	0,25	1,47	1,667	0,65	-0,33	3,97	0,19	0,81
	Estado alerta de	-0,2	0,39	-0,67	2,85	0,667	0,65	-3,5	2,47	0,333	1,73	0,667	1,31	-0,57	0,89
	Ansiedad	-1,8	3,12	-1,33	1,73	-2	2,26	-1,5	3,80	-1	1,96	2	1,96	-1,05	1,24

		Promedios													
Pregunta	A	IC del 95%	B	IC del 95%	C	IC del 95%	D	IC del 95%	EE	IC del 95%	F	IC del 95%	Total	IC del 95%	
Semana 6	Concentración	-0,2	0,73	-1	3,39	1	1,13	-2,75	0,94	-1,67	7,19	-2	2,99	-1,1	1,18
	Estado anímico	-0,8	1,14	2	2,99	1	3,92	-0,5	1,70	0,667	3,46	1,667	1,73	0,476	0,96
	Energía	0,2	0,39	-1	1,96	1,333	2,36	-2	2,53	1,333	0,65	-0,33	1,31	-0,14	0,79
	Hambre	0	0,62	0	1,96	0,333	0,65	1,75	2,17	1	1,13	-0,33	2,85	0,476	0,67
	Sed	-0,2	0,73	-0,33	2,36	-1	2,99	3,25	2,58	-3	2,99	-0,67	4,28	-0,14	1,22
	Físico	0,4	0,78	-0,67	0,65	-2	1,96	-1	1,79	1,667	4,28	1	1,13	-0,1	0,85
	Emocional	-0,2	1,57	-0,67	0,65	-1,33	1,31	0,25	3,34	1	1,96	1	1,96	0	0,83
	Función	-1	1,52	-1	1,13	1,333	1,73	-2	1,79	1,333	1,31	-0,33	1,73	-0,43	0,78
	Sedación	0	0,88	2	2,99	0	1,96	0,75	2,81	0,333	0,65	1,667	0,65	0,75	0,76
	Duración	0,2	0,73	1	2,26	3,5	4,90	2,25	2,17	0,333	2,85	2	2,26	1,35	0,91
	Positivo	0,6	0,48	2	1,13	0,667	0,65	1	2,65	1,333	1,31	0,667	2,85	1	0,65
	Negativo	-0,6	0,78	-1	1,13	0,333	2,85	-1,75	1,47	0	2,99	-1,33	0,65	-0,76	0,67

5 Para la Semana 5, tanto el control como el comparador tenían casi los mismos niveles de THC y CBD, por lo que cualquier cambio observado en el efecto puede atribuirse a los contenidos más altos de aceite de terpeno. La principal tendencia observada en este caso es que los voluntarios experimentaron un aroma más agradable, un sabor y una evaluación positiva global de las mezclas con alto contenido de aceite en comparación con el "Arlequín" de quimiotipo II con bajo contenido de aceite actualmente disponible. Además, las mezclas con alto contenido de aceite mostraron puntuaciones más altas en cuanto a la capacidad para la concentración, la calma, los niveles de energía, la comodidad emocional y la capacidad para funcionar. Este resultado demuestra que nuestra hipótesis de que los contenidos más altos de aceite de terpeno del cannabis de especialidad de las variedades cultivadas mixtas THC:CB de la presente descripción serán más atractivos para los consumidores de cannabis que las variedades actualmente disponibles con bajo contenido de aceite.

10 Ejemplo 11. Ensayos en voluntarios usando cannabis de especialidad. Efecto de la adición de diversos perfiles de terpenos.

15 La séptima Semana de los ensayos se diseñó para ensayar el efecto de diversos perfiles de terpenos en las plantas de cannabis. Para este ensayo, se pidió a los mismos grupos (1-6) usados en los Ejemplos 9 y 10 que compararan los diversos perfiles de terpenos de las muestras (a-f) con el perfil de terpenos con dominancia de mirceno de (g) encontrado en las variedades de THC: CBD y CBD actuales (Tabla 38 y 39, y Figura 6). Este estudio comparó una proporción 5:1 de cannabinoides THC: CBD con un perfil de terpenos dominado por mirceno (una mezcla de BLU06: CBD01 en este caso) con mezclas preparadas a partir de una línea de CBD parental (CBD01) y varias líneas de THC parentales. Las muestras para los ensayos se prepararon como se describe en el Ejemplo 10 moliendo a mano y mezclando cannabis. Como antes, cada muestra se analizó mediante GC-FID y HPLC antes de proporcionarla a los voluntarios para garantizar la consistencia (Tabla 38 y 39, y Figura 6). El mismo cuestionario que se usó en el Ejemplo 9 (es decir, como se proporciona en la Figura 2) se usó para evaluar los comentarios de los voluntarios sobre las mezclas ensayadas.

25 El ID de muestra del control se resalta en (Tablas 38 y 39) y también se marca en (Figura 6). Este estudio comparó un perfil de terpenos típico con alto contenido de mirceno con perfiles de terpenos más deseables con mayores contenidos de otros terpenos. Las muestras b, d, y f, en particular, mostraron perfiles de terpenos deseables en los que el mirceno no era el terpeno dominante.



**Tabla 38 - Niveles de cannabinoides de mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 7, según se miden por GC-FID y HPLC.**

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)					
	THC		CBD		THC:CBD por GC		THCA		CBDA		THCA:CBDA por HPLC	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
MPCM-13A-008-a	16,59%	0,65%	2,10%	0,09%	7,92	0,52	21,20%	0,42%	2,57%	0,16%	8,26	0,57
MPCM-13A-008-b	14,57%	1,27%	2,02%	0,20%	7,30	1,38	18,82%	0,91%	2,48%	0,41%	7,71	1,60
MPCM-13A-008-C	15,47%	0,60%	1,86%	0,18%	8,39	0,99	20,27%	0,17%	2,32%	0,10%	8,76	0,32
MPCM-13A-008-d	11,10%	0,80%	1,53%	0,06%	7,27	0,81	14,99%	0,60%	2,09%	0,10%	7,17	0,53
MPCM-13A-008-e	17,24%	1,03%	2,15%	0,12%	8,03	0,79	22,86%	1,22%	2,86%	0,08%	7,98	0,43
MPCM-13A-008-f	13,21%	0,54%	2,07%	0,14%	6,42	0,69	17,62%	1,04%	2,46%	0,14%	7,19	0,69
<b>MPCM-13A-008-g</b>	14,67%	0,62%	1,60%	0,22%	9,25	1,31	19,75%	0,54%	1,87%	0,26%	10,67	1,28

**Tabla 39** - Contenido de terpeno de las mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 7 según se mide por GC-FID. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

		Terpenos (GC-FID)																Total de aceite identificado (% en peso)			
Muestra	alfa pino	canfeno	pino	mirce	alfa felandreno	careno	alfa terpineno	limoneno	ocimeno	gamma terpineno	terpinoleno	linalool	fenchol	alfa terpineol	beta carotileno	alfa humuleno	óxido de caril	Mirce relativo			
																		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
MPCM-13A-008-a	0,33 3%	0,00 0%	0,10 5%	0,00 0%	0,48 7%	0,00 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,03 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,04 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,16 3%	0,00 0%	0,00 0%	1,31 3%	0,01 0%	0,01 0%	37%
MPCM-13A-008-b	0,09 8%	0,00 0%	0,10 3%	0,29 3%	0,00 0%	0,00 0%	0,01 4%	0,08 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,16 4%	0,06 9%	0,00 2%	0,34 7%	0,01 8%	0,00 4%	1,83 5%	0,07 3%	0,07 0%	16%
MPCM-13A-008-c	0,11 3%	0,00 0%	0,06 8%	0,55 1%	0,02 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,24 4%	0,00 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,08 3%	0,02 8%	0,00 1%	0,17 5%	0,00 1%	0,06 0%	1,49 7%	0,03 0%	0,03 0%	37%
MPCM-13A-008-d	0,08 2%	0,00 0%	0,07 9%	0,24 3%	0,00 5%	0,00 1%	0,01 0%	0,03 1%	0,13 3%	0,00 0%	0,33 8%	0,01 1%	0,00 3%	0,02 1%	0,11 2%	0,00 5%	0,03 1%	1,29 0%	0,02 7%	0,02 0%	19%
MPCM-13A-008-e	0,29 1%	0,01 0%	0,08 8%	0,95 3%	0,04 8%	0,00 0%	0,00 0%	0,13 6%	0,00 7%	0,00 0%	0,00 0%	0,13 2%	0,00 5%	0,00 0%	0,32 0%	0,08 4%	0,00 0%	2,07 0%	0,10 4%	0,10 0%	46%
MPCM-13A-008-f	0,07 7%	0,00 0%	0,08 1%	0,26 0%	0,01 0%	0,00 0%	0,31 8%	0,01 1%	0,01 0%	0,01 0%	0,01 1%	0,00 0%	0,05 3%	0,00 0%	0,28 6%	0,02 5%	0,07 0%	1,35 1%	0,06 4%	0,06 0%	19%
MPCM-13A-008-g	0,27 0%	0,00 0%	0,12 3%	0,46 0%	0,02 3%	0,00 0%	0,05 5%	0,00 3%	0,00 0%	0,00 0%	0,00 0%	0,06 3%	0,00 5%	0,00 0%	0,14 0%	0,02 3%	0,04 5%	1,16 2%	0,04 7%	0,04 2%	40%

Los resultados de la encuesta se muestran en la Tabla 40 y en la Figura 7.

**Tabla 40 - Resultados de los comentarios para los ensayos de la Semana 7**

Promedios para la Semana 7														
Pregunta	A	IC del 95%	B	IC del 95%	C	IC del 95%	D	IC del 95%	E	IC del 95%	F	IC del 95%	TOTAL	IC del 95%
Aroma	-2	4,08	1,5	0,98	1,333	1,73	2,5	0,98	-0,75	1,47	-0,67	0,65	0,059	1,04
Sabor	3,5	6,86	0		-2		2	3,92	-1	1,13	-0,5	0,98	0,455	1,59
Mente	3,333	5,58	1,5	0,98	1,667	2,85	-0,67	1,31	-1	2,40	-0,25	0,49	0,579	1,20
Cuerpo	1,667	2,36	2	1,96	2	1,96	0,333	1,31	1	2,12	-0,5	1,70	0,947	0,81
Intoxicación	1,667	4,28	1	0,00	2	3,39	0	2,26	-0,5	1,70	0	0,80	0,579	0,96
Calma	0,667	2,36	1	0,00	0,333	1,31	1	0,00	-0,25	1,23	0,5	0,57	0,474	0,48
Estado de alerta	2,667	6,23	1	0,00	-0,33	2,61	2,667	1,73	-1,75	2,17	1	1,96	0,737	1,31
Ansiedad	0	0,00	0,5	0,98	-0,33	0,65	-3,33	3,27	0,25	0,94	-0,25	2,45	-0,56	0,93
Concentración	-0,33	6,23	0,5	0,98	-0,67	2,36	1,667	0,65	-1	0,80	0,5	0,98	0,053	1,01
Estado animico	3,333	5,58	1	1,96	3,333	1,73	-0,33	3,27	-0,25	2,45	0,25	0,49	1,105	1,24
Energía	2	2,26	0	0,00	0	2,99	1,667	2,36	-0,5	1,88	1	1,39	0,684	0,85
Hambre	-0,67	0,65	1	1,96	3	2,26	1	1,13	-0,75	1,23	0,25	0,94	0,526	0,75
Sed	-1	1,13	1	1,96	1,333	0,65	-1	2,26	0,5	1,70	-0,25	1,47	0,053	0,69
Físico	1,667	1,73	0,5	0,98	2	1,96	-0,33	2,36	-0,5	0,57	0,25	1,23	0,444	0,68
Emocional	3	5,88	0,5	0,98	1,333	1,31	0,667	3,46	0	0,80	0,75	2,17	1	1,11
Función	0,333	0,65	-0,5	0,98	-0,33	2,85	2	1,96	0,5	1,70	0,25	1,23	0,421	0,71
Sedación	1,333	3,64	1	0,00	2,667	5,35	-0,67	2,36	0,5	3,80	1,5	2,33	1,053	1,32
Duración	2,333	3,64	0	0,00	2	4,08	0,667	0,65	-0,5	1,27	1,5	2,47	1	1,02
Positivo	3	5,88	0,5	0,98	4,333	0,65	1,667	2,36	0,25	1,86	1,25	1,67	1,789	1,17
Negativo	-0,33	2,85	0,5	0,98	-1,67	2,36	-1,67	3,27	0	1,39	0	1,39	-0,53	0,84

Dado que tanto el control como el comparador tenían casi los mismos niveles de THC y CBD, cualquier cambio observado en el efecto podría atribuirse a los perfiles de terpenos variados. En general, los perfiles sin dominancia de mirceno mostraron aumentos en la energía y el estado de alerta, asociados con menos "apalancamiento". Además, el análisis de cada perfil de terpeno por separado reveló varios efectos específicos del terpeno. Por ejemplo, hubo grandes aumentos en la preferencia de aroma para las clases b y d que tenían perfiles dominados por terpenos distintos del mirceno (limoneno y terpinoleno, respectivamente). También hubo un aumento en la calma para todas las clases excepto e, que fue la única clase que tuvo sustancialmente más mirceno que la muestra de control. El d rico en terpinoleno es más ansiolítico, lo que concuerda con los estudios que muestran que el terpinoleno tiene un efecto calmante en los ratones (Ito et al. 2013 "The sedative effect of inhaled terpinolene in mice and its structure-activity relationships" J Nat Med 67:833-837). El aumento de ocimeno en C siempre mejoró el aumento en el estado de ánimo. Se ha sugerido que el ocimeno es un ansiolítico en ratones (Okoli et al., 2010 "Anticonvulsant and anxiolytic evaluation of leaf extracts of *Ocimum gratissimum*, a culinary herb). Nuestros resultados muestran que los perfiles no dominados por mirceno pueden aumentar la cantidad de energía y el estado de alerta después de consumir cannabis al superar el efecto de "apalancamiento" del mirceno. Además, nuestros resultados muestran que la reducción del mirceno también permite que los efectos de séquito de otros terpenos creen un cannabis de especialidad único adaptado a un efecto medicinal o recreativo deseado.

Ejemplo 12. Desarrollo de variedades de cannabis de especialidad THC:THCv/CBDv.

Se seleccionaron líneas parentales únicas de THC, CBD y THC:THCV de los Ejemplos 2-4 y una de las variedades cultivadas parentales se trató con tiosulfato de plata para persuadir a la planta pistilada para producir flores estaminadas que portan polen. Las variedades de clase THC:CBD o THC se cruzaron con las líneas THV01. La progenie resultante se seleccionó mediante TLC para identificar plantas que producen más de un cannabinoide (p. ej., THC:THCV o THCv:CBDV). La progenie que exhibía los perfiles de cannabinoides deseados se dejó que alcanzara la madurez y las flores se cosecharon y procesaron. En general, las observaciones de campo pudieron detectar los cruces con las características deseadas, sin embargo, esto se verificó mediante análisis de quimiotipo y la flor final se analizó para determinar el contenido de cannabinoides y terpenos. La Tabla 41 describe los cruces iniciales realizados con la clase de THC o las variedades de CBD y las líneas parentales de THCv. Los cruces produjeron proporciones de aproximación de progenie que apoyan los loci separados para el control de THC/CBD y THCv, según lo sugerido por de Meijer et al. I, II, III y IV (I: 2003, Genetics, 163:335-346; II: 2005, Euphytica, 145:189-198; III: 2009, Euphytica, 165:293-311; y IV: 2009, Euphytica, 168:95-112). Los resultados de TLC se indican como + o -, donde + indica la producción de THCv con al menos otro cannabinoide.

**Tabla 41** - Cruces realizados entre líneas parentales THC:CBD y parentales que producen THCv. El resultado de TLC de + indica la presencia de THCv con al menos otro cannabinoide.

Donante P	THV01						CBD05	
	SIL08xP		GRE01		YEL03		THV01	
Aceptor P	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC
1	SIL08xTP-01	-	GRE01xTP- 01	-	YEL03xTP-01	-	THV01xTP-01	+
2	SIL08xTP-02	+	GRE01xTP- 02	-	YEL03xTP-02	-	THV01xTP-02	-
3	SIL08xTP-03	-	GRE01xTP- 03	-	YEL03xTP-03	-	THV01xTP-03	-
4			GRE01xTP- 04	-	YEL03xTP-04	-	THV01xTP-04	+
5					YEL03xTP-05	+	THV01xTP-05	+
6					YEL03xPT-06	-	THV01xTP-06	+
7							THV01xTP-07	+
8							THV01xTP-08	+
9							THV01xTP-09	-
10							THV01xTP-10	+
11							THV01xTP-11	-
12							THV01xTP-12	+
13							THV01xTP-13	+
14							THV01xTP-14	-
15							THV01xTP-15	-
16							THV01xTP-16	+
17							THV01xTP-17	-
18							THV01xTP-18	-

Donante P	THV01						CBD05	
Aceptor P	SIL08xP		GRE01		YEL03		THV01	
	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC	Código	Resultado de TLC
19							THV01xTP-19	+
20							THV01xTP-20	+
21							THV01xTP-21	+
22							THV01xTP-22	+
23							THV01xP-23	-
24							THV01xTP-24	+

Ejemplo 13. Análisis químico de cannabinoides y terpenos de progenie de cannabis de especialidad THC:THCV.

5 Las nuevas variedades de cannabis de especialidad creadas a través de cruces descritos en los Ejemplos 5 y 12 se sometieron a análisis químicos de cannabinoides y terpenos como se describe en el Ejemplo 1. Los niveles de cannabinoides se midieron tanto por GC-FID (Tabla 42) como por HPLC (Tabla 43). Los terpenos se midieron usando GC-FID y se presentan como mediciones de contenido absoluto sobre la base del porcentaje de contenido en peso de inflorescencias secas (Tabla 44) y el contenido relativo como un porcentaje del perfil de terpenos total (Tabla 45). El análisis de cannabinoides por GC-FID de la Tabla 42 también incluyó mediciones para CBGV, CBN y Delta 8 THC, todas las cuales se midieron como menores del 0,06% y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla. De manera similar, el análisis de cannabinoides por HPLC de la Tabla 43 incluyó mediciones para CBCA, CBGVA, CBC, THCV, CBDV, CBGV, CBN y Delta 8 THC, todos los cuales se midieron como menores del 0,08%, y, por lo tanto, no se incluyeron en la tabla.

15 El cannabis de especialidad producido por los cruces descritos en el Ejemplo 12 contiene cannabinoides THCV o CBDV a la vez que también produce perfiles de terpenos deseables. Por ejemplo, la planta YEL03 X TP05 de las Tablas 44 y 45 tiene un perfil de terpenos sin dominancia de mirceno. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción tiene THCV con un perfil de terpenos sin dominancia de mirceno. En algunas formas de realización, el contenido reducido de mirceno del cannabis de especialidad reducirá la cantidad del efecto de "apalancamiento" producido por el mirceno. En otras realizaciones, los perfiles de terpenos de la otra progenie de THCV y CBDV proporcionan diversos perfiles de terpenos diseñados para producir aromas/sabores deseables y atractivo organoléptico. En otras realizaciones, los perfiles de terpenos de la progenie de THCV y CBDV permiten que los efectos de séquito del terpeno reduzcan los efectos secundarios del THC. Por ejemplo, el THV01 X P07, el THV01 X P02, el THV01 X P18 y el THV01 X P11 tienen niveles elevados del terpeno ocimeno. En algunas realizaciones, los niveles más altos de ocimeno impartirán aromas/sabores a madera y florales al cannabis de la especialidad de la presente descripción.

25 El esquema de mejoramiento descrito en el Ejemplo 12 también produjo plantas de cannabis de especialidad con un mayor contenido de aceite de terpeno. Por ejemplo, la planta de progenie THV01 X P-03 tiene un contenido de aceite de terpeno superior al 2%. En algunas realizaciones, el mayor contenido de aceite de las variedades de cannabis de especialidad proporciona aromas y sabores "más suaves" y elevará los niveles totales de terpeno para aumentar los efectos farmacológicos de séquito de dichos terpenos. Por ejemplo, a pesar de tener un perfil dominante de mirceno, se espera que el cannabis de especialidad THV01 X P-03 de la presente descripción proporcione una mejor experiencia organoléptica que la de las variedades de THCV con dominancia de mirceno actualmente disponibles que tienden a tener niveles bajos de aceite de terpeno.

**Tabla 42** - Valores de cannabinoides según se mide por GC-FID para las variedades de cannabis de especialidad THC:THCV y CBDV. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

	Cannabinoides (GC-FID)									
	THC	CBD	CBG	CBC	THCV	CBDV	Cannabs por GC	THC:THCV por GC	Cannabs / Terps (GC)	
Muestra	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	
THV01xTP-01	4,81%		0,41%	0,09%	0,80%		6,10%	6,00	4,26	
THV01xTP-06	1,63%	2,87%	0,17%	0,25%	0,27%	0,32%	5,51%	6,13	4,53	
THV01xTP-08	5,63%		0,35%	0,06%	1,04%		7,08%	5,39	4,31	
THV01xTP-16	1,78%	3,58%	0,20%	0,32%		0,21%	6,09%		4,55	
THV01xTP-17	6,42%	0,00%	0,43%	0,08%	1,01%		7,93%	6,35	5,89	
THV01xTP-19	1,83%	4,10%	0,16%	0,28%	0,29%	0,43%	7,10%	6,44	6,29	
THV01xTP-20	2,18%	5,21%	0,44%	0,32%	0,24%	0,39%	8,77%	8,95	5,20	
THV01xTP-21	2,27%	4,54%	0,28%	0,31%	0,42%	0,52%	8,34%	5,42	5,37	
THV01xTP-10	1,77%	3,79%	0,44%	0,29%		0,29%	6,57%		3,65	
THV01xTP-22	6,11%		0,69%	0,10%	0,87%		7,76%	7,06	4,61	
THV01xTP-23	4,10%		0,48%	0,07%	0,91%		5,56%	4,48	4,33	
THV01xTP-07	5,36%		0,56%	0,22%	0,53%		6,67%	10,17	4,04	
THV01xTP-02	3,94%		0,40%	0,05%	0,40%		4,78%	9,84	3,50	
THV01xTP-18	1,26%	4,17%	0,27%	0,27%	0,24%	0,57%	6,76%	5,30	5,45	
THV01xTP-24	2,02%	4,64%	0,23%	0,32%	0,64%	1,00%	8,86%	3,14	6,92	
THV01xTP-14	3,24%		0,36%	0,29%	0,05%		3,94%	63,55	4,02	
THV01xTP-15	5,67%	0,01%	1,03%	0,26%	0,66%		7,63%	8,54	4,62	
THV01xTP-09	5,39%	0,01%	0,60%	0,17%	0,63%		6,81%	8,58	4,55	
THV01xTP-03	7,01%	0,00%	0,77%	0,23%	0,35%		8,37%	19,87	3,88	
THV01xTP-04	1,54%	4,17%	0,24%	0,28%	0,27%	0,49%	6,98%	5,73	3,74	
THV01xTP-05	1,65%	3,32%	0,15%	0,26%		0,48%	5,86%		3,76	
Muestra	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	
THV01xTP-11	5,03%	0,01%	0,64%	0,21%	0,18%		6,06%	28,41	3,50	
THV01xTP-12	1,58%	3,87%	0,23%	0,32%	0,19%	0,30%	6,49%	8,33	4,11	
THV01xTP-13	5,49%		1,06%	0,21%	0,30%		7,06%	18,17	3,55	
SIL08xTP-02	11,14%	0,03%	0,33%	0,15%	0,25%		11,93%	44,74	7,35	
YEL03xTP-05	4,82%	0,00%	0,53%	0,06%	4,12%		9,59%	1,17	8,78	
*El LOQ para todos los cannabinoides fue del 0,14%.										

Tabla 43 - Medición de cannabinoides por HPLC para variedades de cannabis de especialidad THC:CBDV y CBDV. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Cannabinoides (UHPLC)												Cannabs / Terps (HPLC) proporción
	THCA	CBDA	CBGA	THCVA	CBDVA	THC	CBD	CBG	Cannabs por HPLC	THCA:THCVA por HPLC	Cannabs / Terps (HPLC)		
	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	proporción	
THV01xTP-01	7,50%	0,00%	0,74%	1,45%		0,07%		0,04%	9,80%		5,16	6,85	
THV01xTP-06	1,96%	5,05%	0,29%	0,46%	0,69%	0,03%			8,48%		4,24	6,97	
THV01xTP-08	8,00%		0,60%	1,78%		0,14%			10,53%		4,49	6,40	
THV01xTP-16	2,08%	6,17%	0,28%	0,27%	0,46%	0,04%	0,04%	0,05%	9,39%		7,70	7,01	
THV01xTP-17	9,31%		0,82%	1,77%		0,09%		0,03%	12,02%		5,25	8,92	
THV01xTP-19	2,06%	5,96%	0,25%	0,48%	0,77%	0,02%	0,04%	0,05%	9,62%		4,28	8,53	
THV01xTP-20	2,46%	7,47%	0,55%	0,41%	0,71%		0,05%	0,12%	11,77%		5,97	6,97	
THV01xTP-21	2,71%	6,58%	0,47%	0,70%	0,97%	0,02%	0,04%	0,04%	11,52%		3,87	7,41	
THV01xTP-10	2,29%	6,59%	0,63%	0,34%	0,59%	0,04%	0,04%	0,04%	10,56%		6,65	5,86	
THV01xTP-22	8,49%		0,93%	1,20%				0,08%	10,71%		7,08	6,37	
THV01xTP-23	5,60%		0,74%	1,49%		0,19%			8,03%		3,75	6,26	
THV01xTP-07	7,90%		0,82%	1,96%		0,08%		0,09%	10,85%		4,04	6,58	
THV01xTP-02	6,14%		0,60%	0,80%		0,07%		0,06%	7,66%		7,72	5,60	
THV01xTP-18	1,23%	5,94%	0,29%	0,34%	0,91%	0,07%	0,04%	0,09%	8,91%		3,59	7,18	
THV01xTP-24	2,30%	6,67%	0,47%	1,05%	1,85%	0,09%			12,43%		2,19	9,72	
THV01xTP-14	5,13%		0,64%	0,93%		0,08%		0,06%	6,84%		5,51	6,97	
THV01xTP-15	8,54%		1,58%	1,21%		0,15%		0,13%	11,60%		7,07	7,02	
THV01xTP-09	8,15%		0,99%	1,15%		0,12%		0,11%	10,52%		7,07	7,04	
THV01xTP-03	10,25%	0,01%	1,20%	1,49%		0,19%		0,10%	13,25%		6,89	6,14	
THV01xTP-04	1,79%	7,49%	0,36%	0,51%	1,26%	0,03%	0,04%	0,10%	11,61%		3,50	6,21	
THV01xTP-05	1,79%	5,92%	0,19%	0,57%	1,10%	0,06%		0,06%	9,69%		3,16	6,21	
THV01xTP-11	7,39%	0,02%	1,02%	1,18%		0,12%		0,06%	9,78%		6,29	5,63	
THV01xTP-12	1,93%	6,81%	0,36%	0,38%	0,75%	0,03%	0,04%	0,07%	10,36%		5,08	6,56	

(continuación)

Cannabinoides (UHPLC)											
	THCA	CBDA	CBGA	THCVA	CBDVA	THC	CBD	CBG	Cannabs por HPLC	THCA:THCVA por HPLC	Cannabs / Terps (HPLC)
	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	proporción
<b>Muestra</b>											
<b>THV01xTP-13</b>	8,13%		1,61%	1,30%		0,20%		0,17%	11,41%	6,26	5,73
<b>YEL03xTP-05</b>	6,19%	0,17%	0,70%	6,44%		0,72%		0,09%	14,36%	0,96	13,15



**Tabla 44** - Mediciones de terpeno absoluto por GC-FID para variedades de cannabis de especialidad THC: CBDV y CBDV. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Terpenos (GC-FID)														Total de aceite identificado (% en peso)		
	terpinoleno	alfa felandreno	beta carenolimo	limoneno	gamma terpineno	alpha pineno	beta pineno	alpha terpineno	beta terpineno	fencholcanfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool		óxido de carí	
	% en Peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso		% en peso	
THV01xT P-01		0,120%		0,137%		0,073%		0,044%	0,015%			0,021%	0,063%	0,024%		0,934%	1,431%
THV01xT P-06		0,109%		0,103%		0,060%		0,034%	0,012%			0,017%	0,026%	0,022%		0,834%	1,217%
THV01xT P-08		0,124%		0,157%		0,095%		0,053%	0,017%			0,036%	0,052%	0,030%		1,058%	1,645%
THV01xT P-16		0,142%		0,106%		0,100%		0,048%	0,014%			0,023%	0,064%			0,820%	1,338%
THV01xT P-17		0,100%		0,121%		0,061%		0,039%	0,014%			0,017%	0,034%			0,941%	1,347%
THV01xT P-19		0,092%		0,105%		0,059%		0,034%	0,014%			0,020%	0,044%			0,760%	1,128%
THV01xT P-20		0,173%		0,136%		0,111%		0,054%	0,017%			0,020%	0,070%	0,031%		1,051%	1,687%
THV01xT P-21		0,129%		0,119%		0,096%		0,050%	0,016%			0,032%	0,060%	0,030%		0,999%	1,554%
THV01xT P-10		0,181%		0,130%		0,099%		0,051%	0,016%			0,142%	0,150%	0,034%		1,078%	1,803%
THV01xT P-22		0,179%		0,123%		0,122%		0,058%	0,014%			0,150%	0,150%	0,031%		0,933%	1,682%
THV01xT P-23		0,127%		0,083%		0,120%		0,055%	0,011%			0,095%	0,095%	0,019%		0,737%	1,283%
THV01xT P-07		0,410%		0,156%		0,057%		0,034%	0,016%			0,120%	0,120%	0,055%		0,705%	1,650%

ES 2 739 292 T3

(continuación)

		Terpenos (GC-FID)														Total de aceite identificado (% en peso)				
		terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirreno		
		% en Peso	% en Peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en Peso	% en peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en Peso
<b>Muestra</b>																				
THV01XT P-02				0,336%		0,145%		0,032%		0,026%	0,015%			0,046%	0,133%	0,034%		0,600%		1,367%
THV01XT P-18				0,357%		0,151%		0,040%		0,026%	0,016%		0,023%	0,032%	0,043%	0,041%		0,512%		1,241%
THV01XT P-24				0,259%		0,160%		0,035%		0,028%	0,018%		0,024%	0,089%	0,075%	0,033%		0,558%		1,279%
THV01XT P-14				0,240%		0,125%		0,025%		0,022%	0,014%		0,021%	0,023%	0,033%	0,033%		0,445%		0,981%
THV01XT P-15				0,392%		0,151%		0,050%		0,031%	0,017%		0,024%	0,070%	0,161%	0,064%		0,691%		1,651%
THV01XT P-09				0,360%		0,119%		0,087%		0,039%	0,014%		0,023%	0,037%	0,058%	0,029%		0,729%		1,495%
THV01XT P-03				0,494%		0,153%		0,165%		0,063%	0,016%		0,022%	0,066%	0,101%	0,031%		1,046%		2,157%
THV01XT P-04				0,418%		0,145%		0,088%		0,040%	0,015%		0,022%	0,046%	0,062%	0,052%		0,981%		1,869%
THV01XT P-05				0,335%		0,117%		0,084%		0,035%	0,013%			0,041%	0,038%	0,041%		0,856%		1,560%
THV01XT P-11				0,480%		0,159%		0,055%		0,033%	0,016%		0,023%	0,077%	0,193%	0,048%		0,651%		1,735%
THV01XT P-12				0,419%		0,167%		0,041%		0,030%	0,017%		0,025%	0,056%	0,146%	0,045%		0,633%		1,579%
THV01XT P-13				0,487%		0,194%		0,055%		0,037%	0,021%		0,026%	0,060%	0,197%	0,071%		0,842%		1,990%

(continuación)

Terpenos (GC-FID)																		
	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de carí	miraceno	Total de aceite identificado (% en peso)
<b>Muestra</b>	% en Peso	% en Peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en Peso	% en peso	% en Peso	% en peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en peso	% en peso	% en Peso
<b>SIL08xT P-02</b>			0,080%		0,734%		0,068%		0,111%	0,094%	0,019%	0,093%	0,044%	0,165%	0,135%	0,005%	0,076%	1,624%
<b>YEL03xT P-05</b>	0,175%		0,052%	0,117%				0,094%	0,077%		0,086%	0,036%		0,032%	0,330%	0,093%		1,092%
*El LOQ para todos los terpenos fue del 0,02%, excepto para alfa-pineno, linalool y alfa-terpineol, que fueron del 0,04%.																		

**Tabla 45** - Niveles de terpenos relativos según se miden por GC-FID para variedades de cannabis de especialidad THC:CBDV y CBDV. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Terpenos																	
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirceno
THV01xT P-01			8%		10%		5%		3%	1%			1%	4%	2%		65%
THV01xT P-06			9%		8%		5%		3%	1%			1%	2%	2%		69%
THV01xT P-08			8%		10%		6%		3%	1%		1%	2%	3%	2%		64%
THV01xT P-16			11%		8%		7%		4%	1%		2%	2%	5%			61%
THV01xT P-17			7%		9%		5%		3%	1%		1%	1%	3%			70%
THV01xT P-19			8%		9%		5%		3%	1%			2%	4%			67%
THV01xT P-20			10%		8%		7%		3%	1%		1%	1%	4%	2%		62%
THV01xT P-21			8%		8%		6%		3%	1%		1%	2%	4%	2%		64%
THV01xT P-10			10%		7%		5%		3%	1%		1%	3%	8%	2%		60%
THV01xT P-22			11%		7%		7%		3%	1%		1%	3%	9%	2%		55%
THV01xT P-23			10%		6%		9%		4%	1%			3%	7%	1%		57%
THV01xT P-07			25%		9%		3%		2%	1%		1%	4%	7%	3%		43%
THV01xT P-02			25%		11%		2%		2%	1%			3%	10%	2%		44%

(continuación)

		Terpenos															
Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	miraceno
THV01xT P-18			29%		12%		3%		2%	1%		2%	3%	3%	3%		41%
THV01xT P-24			20%		13%		3%		2%	1%		2%	7%	6%	3%		44%
THV01xT P-14			24%		13%		3%		2%	1%		2%	2%	3%	3%		45%
THV01xT P-15			24%		9%		3%		2%	1%		1%	4%	10%	4%		42%
THV01xT P-09			24%		8%		6%		3%	1%		2%	2%	4%	2%		49%
THV01xT P-03			23%		7%		8%		3%	1%		1%	3%	5%	1%		48%
THV01xT P-04			22%		8%		5%		2%	1%		1%	2%	3%	3%		52%
THV01xT P-05			21%		8%		5%		2%	1%			3%	2%	3%		55%
THV01xT P-11			28%		9%		3%		2%	1%		1%	4%	11%	3%		38%
THV01xT P-12			27%		11%		3%		2%	1%		2%	4%	9%	3%		40%
THV01xT P-13			24%		10%		3%		2%	1%		1%	3%	10%	4%		42%
SIL08xTP -02			5%		45%		4%		7%	6%	1%	6%	3%	10%	8%	0%	5%
YEL03xT P-05	8%		7%		9%		16%		5%			3%	9%	30%	3%		11%

Ejemplo 14. Ensayos en voluntarios usando el cannabis de especialidad THC:THCV. Efecto de THCV añadido.

Para demostrar la utilidad añadida de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción, se realizaron ensayos de comparación en voluntarios. Durante estos ensayos, a los voluntarios se les proporcionaron mezclas de flores de cannabis con diferentes perfiles de terpenos y cannabinoides para determinar el efecto del cannabis de especialidad con THCV añadido.

El ensayo en voluntarios para THCV se llevó a cabo durante dos semanas. Los voluntarios se dividieron en seis grupos (1-6). A cada voluntario del grupo se le dieron dos muestras (un control, es decir, 'ID de control' y un comparador, es decir, una mezcla de 'ID de Comp'). Por ejemplo, se les dio a1 y a2, o b1 y b2, o c1 y c2, o d1 y d2, o e1 y e2, o f1 y f2 (véase la Tabla 46 para el diseño del ensayo). En este ensayo, las mezclas de comparador de control se prepararon para contener niveles casi idénticos de THC y terpenos, pero cada semana el comparador tenía un 1,5% de THCV o un 2,5% de THCV añadido.

**Tabla 46** - Resumen de ensayo del efecto de THCV para las Semanas 3 y 4.

Semana						
3	4					
THC o THC + 1,5% de THCV	THC o THC + 2,5% de THCV	Clase de terpeno	Terpenos control y comparador	Variedad cultivada base	ID control	ID de comp
Grupo 5	Grupo 4	a	mirceneno, pineno	GRA8	a1	a2
Grupo 6	Grupo 5	b	limoneno, linalool, cariofileno, humuleno	WHI2	b2	b1
Grupo 1	Grupo 6	c	ocimeno, mirceneno	GRE1	c1	c2
Grupo 2	Grupo 1	d	terpinoleno, ocimeno	PUR2	d2	d1
Grupo 3	Grupo 2	e	mirceneno, pineno, ocimeno, linalool, cariofileno	PUR5	e1	e2
Grupo 4	Grupo 3	f	limoneno, cariofileno, mirceneno, linalool	RED1	f2	f1

Las muestras para los ensayos se prepararon como se describe en el Ejemplo 10 moliendo a mano y mezclando flores de cannabis. Como antes, cada muestra se analizó mediante GC-FID y HPLC antes de proporcionarla a los voluntarios para asegurar la consistencia (Tabla 47 y 48, y Figura 8). El mismo cuestionario que se usó en el Ejemplo 8 se usó para evaluar los comentarios de los voluntarios sobre las mezclas ensayadas.

**Tabla 47** - Niveles de cannabinoides de mezclas de cannabis para los ensayos de la Semana 3 y Semana 4, según se miden por GC-FID y HPLC. Muestras control resaltadas. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)					
	THC		THCV		THC:THCV por GC		THCA		THCVA		THCA:THCVA por HPLC	
	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
<b>MPCM-13A-004-a1</b>	19,02%	0,56%										
MPCM-13A-004-a2	16,36%	0,49%	1,48%	0,03%	11,05	0,53						
MPCM-13A-004-b1	13,96%	1,15%	1,38%	0,04%	10,11	0,51						
<b>MPCM-13A-004-b2</b>	16,34%	1,85%										
<b>MPCM-13A-004-C1</b>	17,04%	0,61%						Mediciones de HPLC no realizadas para las muestras de la Semana 3				
MPCM-13A-004-C2	14,85%	0,86%	1,33%	0,05%	11,17	0,70						
MPCM-13A-004-d1	10,46%	0,26%	1,37%	0,10%	7,64	0,40						
<b>MPCM-13A-004-d2</b>	10,34%	0,91%										
<b>MPCM-13A-004-e1</b>	19,61%	0,42%										
MPCM-13A-004-e2	16,46%	0,56%	1,41%	0,04%	11,50	0,49						
MPCM-13A-004-f1	14,12%	0,69%	1,40%	0,03%	10,12	0,43						
<b>MPCM-13A-004-f2</b>	15,50%	0,59%										
<b>MPCM-13A-005-a1</b>	19,02%	0,56%										
MPCM-13A-005-a2	21,03%	0,38%	2,75%	0,26%	7,68	0,60	27,38%	0,68%	4,45%	0,39%	6,17	0,46
MPCM-13A-005-b1	19,31%	1,78%	2,72%	0,20%	7,12	0,98	24,96%	1,53%	4,44%	0,33%	5,64	0,55
<b>MPCM-13A-005-b2</b>	16,34%	1,85%					24,27%	2,32%				
<b>MPCM-13A-005-C1</b>	17,04%	0,61%					25,16%	0,79%				
MPCM-13A-005-C2	20,83%	0,63%	2,99%	0,12%	6,97	0,50	26,09%	1,32%	4,83%	0,16%	5,41	0,39
MPCM-13A-005-d1	15,29%	0,52%	2,67%	0,06%	5,73	0,32	20,57%	0,20%	4,34%	0,07%	4,74	0,12

ES 2 739 292 T3

		Cannabinoides (GC-FID)						Cannabinoides (UHPLC)					
		THC		THCV		THC:THCV por GC		THCA		THCVA		THCA:THCVA por HPLC	
Muestra		% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%	% en Peso	IC del 95%
Semana 4	MPCM-13A-005-d2	10,34%	0,91%					16,06%	0,98%				
	MPCM-13A-005-e1	19,61%	0,42%					28,10%	0,26%				
	MPCM-13A-005-e2	22,93%	1,44%	2,96%	0,04%	7,76	0,58	28,72%	1,10%	4,70%	0,02%	6,11	0,22
	MPCM-13A-005-f1	19,00%	0,79%	2,75%	0,45%	7,02	1,25	24,70%	0,36%	4,37%	0,79%	5,75	1,01
	MPCM-13A-005-f2	15,50%	0,59%					23,47%	0,79%				



Tabla 48 - Contenido de terpenos de las mezclas de camabis para los ensayos de la Semana 3 y Semana 4, según se miden por GC-FID. Los valores en blanco indican niveles indetectables o 0.

Muestra	Terpenos (GC-FID)														Total de aceite		Mirceno relativo			
	alfa pineno	canfeno	beta	mirceno	alfa felandeno	careno	alfa terpineno	limoneno	beta ocimeno	gamma terpineno	terpinoleno	linalool	fenchol	alfa terpineol	beta cariofilina	alfa humuleno		óxido de card	% en Peso	% en IC del 95%
<b>Semana 3</b>																				
a1	0.42	0.01	0.11	0.00	0.57	0.00	0.07	0.00	0.04	0.00	0.04	0.00	0.17	0.00	0.06	0.00	1.52	0.02	38%	
a2	0.32	0.01	0.09	0.00	0.67	0.03	0.11	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.07	0.00	1.69	0.07	40%	
b1	0.06	0.00	0.08	0.00	0.35	0.01	0.63	0.03	0.14	0.00	0.00	0.00	0.14	0.00	0.07	0.00	1.97	0.11	18%	
b2	0.07	0.00	0.11	0.01	0.25	0.01	0.71	0.06	0.12	0.01	0.00	0.00	0.18	0.01	0.08	0.00	2.20	0.24	11%	
c1	0.09	0.00	0.06	0.00	0.67	0.02	0.21	0.00	0.36	0.01	0.00	0.00	0.09	0.00	0.03	0.00	1.84	0.07	36%	
d2	0.04	0.00	0.06	0.00	0.17	0.01	0.10	0.00	0.16	0.01	0.00	0.00	0.08	0.00	0.03	0.00	1.75	0.05	36%	
e1	0.31	0.01	0.08	0.00	1.02	0.01	0.06	0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.08	0.00	2.17	0.05	47%	
e2	0.23	0.01	0.06	0.00	0.90	0.01	0.09	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	2.01	0.03	45%	
f1	0.04	0.00	0.07	0.00	0.25	0.01	0.38	0.02	0.06	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.05	0.00	1.43	0.06	18%	
f2	0.04	0.00	0.08	0.00	0.15	0.00	0.48	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.05	0.00	1.44	0.03	11%	
<b>Semana 4</b>																				
a1	0.41	0.01	0.12	0.00	0.66	0.03	0.07	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.06	0.00	1.52	0.02	38%	
a2	0.10	0.00	0.08	0.00	0.57	0.00	0.14	0.00	0.11	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.02	0.00	1.95	0.08	34%	
b1	0.10	0.00	0.11	0.00	0.37	0.00	0.63	0.03	0.17	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00	0.07	0.00	2.41	0.09	15%	
b2	0.07	0.00	0.11	0.01	0.25	0.01	0.71	0.06	0.12	0.01	0.00	0.00	0.18	0.01	0.08	0.00	2.20	0.24	11%	
c1	0.09	0.00	0.06	0.00	0.67	0.02	0.21	0.00	0.36	0.01	0.00	0.00	0.09	0.00	0.03	0.00	1.84	0.07	36%	
c2	0.04	0.00	0.06	0.00	0.17	0.01	0.10	0.00	0.16	0.01	0.00	0.00	0.08	0.00	0.03	0.00	1.75	0.05	36%	
d1	0.08	0.00	0.08	0.00	0.33	0.01	0.22	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.04	0.00	1.42	0.06	23%	

Terpenos (GC-FID)																																				
Muestra	alfa pineno		canfeno		beta pineno		alfa mircenoleno		alfa careno		alfa terpineno		limoneno		beta ocimeno		gamma terpineno		terpinoleno		linalool		fenchol		alfa terpineol		beta cariofilo		alfa humuleno		óxido de cari		Total de aceite identificado (% en peso)		Mirceno relativo	
	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%	% en el Peso 95%	IC del 95%		
MPCM-13A-005-d2	0.04	0.00	0.06	0.00	0.17	0.01	0.10	0.00	0.16	0.01	0.37	0.02	0.04	0.00	0.04	0.00	0.08	0.00	0.02	0.00	0.08	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	1.22	0.05	2%	8%	14%			
MPCM-13A-005-e1	0.31	0.01	0.08	0.00	1.02	0.01	0.06	0.00	0.16	0.00			0.13	0.00			0.31	0.00	0.08	0.00									2.17	0.05	1%	1%	47%			
MPCM-13A-005-e2	0.31	0.01	0.09	0.00	1.12	0.01	0.14	0.00	0.24	0.00			0.13	0.00	0.01	0.00	0.02	0.00	0.44	0.02	0.13	0.00							2.69	0.02	0%	2%	42%			
MPCM-13A-005-f1	0.07	0.00	0.08	0.00	0.33	0.02	0.43	0.02	0.08	0.01			0.15	0.00	0.05	0.00	0.42	0.02	0.12	0.00									2.01	0.40	0%	1%	17%			
MPCM-13A-005-f2	0.04	0.00	0.08	0.00	0.15	0.00	0.48	0.01					0.17	0.00	0.05	0.00	0.30	0.00	0.07	0.00									1.44	0.03	6%	7%	11%			

5 Los controles (a1, b2, c1, d2, e1 y f2) solo tenían THC, mientras que los comparadores (a2, b1, c2, d1, e2 y f1) tenían aproximadamente la misma cantidad de THC más un pequeño porcentaje de THCV. En la Semana 3 se añadió aproximadamente un 1,5% de THCV, en la Semana 4 se añadió un 2,5% de THCV. Estos cannabinoides distintos de THC han demostrado una farmacología (tal como agonista de CB2 y antagonista leve de CB1) que, según nuestra hipótesis, puede atenuar algunos de los efectos secundarios negativos del THC al bloquear la acción del propio THC o al activar vías alternativas (RG Pertwee. 2008 "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta 9 tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta 9 tetrahydrocannabivarin" Br. J Pharmacol. 153(2):199-215).

10 Los controles y los comparadores en las Semanas 3 y 4 también se combinaron para tener perfiles de terpenos muy similares con el fin de garantizar que ambas muestras tuvieran un aroma, sabor y supuestos efectos de séquito similares, para no predisponer al voluntario a pensar que uno u otro serían diferentes sobre la base de las propiedades organolépticas. Tanto la Tabla 48 como la Figura 8 (con las parejas de muestras de controles y comparadores marcadas con corchetes) muestran que hay poca diferencia en los perfiles de terpenos del control y del comparador dentro de un grupo. Las mezclas siempre se prepararon de manera que el contenido de mircenol fuera inferior al 60% y el contenido total de aceite esencial identificado fuera aproximadamente del 1,5%.

15 Treinta voluntarios fueron reclutados y se les pidió que completaran encuestas demográficas. Cada semana, los voluntarios recibieron un control y un comparador, dos encuestas correspondientes como se describe en los Ejemplos 9 y 10. Los resultados se analizaron como los promedios junto con los intervalos de confianza del 95% (Tabla 49).

20 Los resultados se presentan como la diferencia en las puntuaciones de los comentarios entre las muestras de control con solo el cannabinoide THC, con las muestras de comparador con el cannabinoide THCV añadido (véase la Tabla 49 y la Figura 9).

Tabla 49 - Resultados de los comentarios combinados para los ensayos de la Semana 3 y 4.

Promedios para las Semanas 3-4														
Pregunta	A	IC del 95%	B	IC del 95%	C	IC del 95%	D	IC del 95%	E	IC del 95%	F	IC del 95%	TOTAL	IC del 95%
Aroma	2,167	2,45	-0,33	0,65	-0,13	0,78	0,143	1,00	0,286	2,21	-0,25	1,27	0,262	0,62
Sabor	1	2,09	-1,25	1,67	0,556	1,14	-1,4	3,31	0,833	1,06	0,625	1,23	0,237	0,71
Mente	0,333	2,46	0,333	0,83	0	0,92	-1,43	1,53	-1,33	2,61	0,5	1,96	-0,24	0,72
Cuerpo	1	1,82	-0,67	0,83	0,444	1,23	-0,43	1,70	-1,83	1,78	0,75	1,42	-0,05	0,64
Intoxicación	0	2,37	-0,33	0,83	-0,11	0,89	-2	1,86	-1,57	2,30	0,375	1,77	-0,58	0,71
Pregunta	A	IC del 95% <td>B</td> <td>IC del 95% <td>C</td> <td>IC del 95% <td>D</td> <td>IC del 95% <td>E</td> <td>IC del 95% <td>F</td> <td>IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td></td></td></td></td></td>	B	IC del 95% <td>C</td> <td>IC del 95% <td>D</td> <td>IC del 95% <td>E</td> <td>IC del 95% <td>F</td> <td>IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td></td></td></td></td>	C	IC del 95% <td>D</td> <td>IC del 95% <td>E</td> <td>IC del 95% <td>F</td> <td>IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td></td></td></td>	D	IC del 95% <td>E</td> <td>IC del 95% <td>F</td> <td>IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td></td></td>	E	IC del 95% <td>F</td> <td>IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td></td>	F	IC del 95% <td>TOTAL</td> <td>IC del 95% </td>	TOTAL	IC del 95%
Calma	-1	1,39	0,5	2,07	0,125	1,01	0,714	2,08	-1	1,05	-2,13	1,55	-0,49	0,68
Estado de alerta	0	1,52	-1,5	1,21	0	0,65	1,714	1,58	0,286	1,64	-0,63	1,92	0	0,63
Ansiedad	-0,67	1,80	0,833	1,38	-0,56	0,74	-1	1,76	-0,14	1,45	0,5	2,22	-0,19	0,65
Concentración	0,167	1,78	-2	1,34	0,444	1,14	1,429	1,27	0,143	1,79	1	2,19	0,279	0,70
Estado animico	0,833	2,17	-1,83	1,55	0	1,08	0,714	1,33	-1,57	1,34	-1,75	2,59	-0,6	0,76
Energía	-0,5	1,31	-0,83	0,94	0,778	1,63	2,286	1,40	0,714	1,26	-0,13	0,58	0,442	0,58
Hambre	1,333	2,24	1,167	1,28	0,333	1,39	0,714	1,99	0,143	0,90	-1,13	1,67	0,349	0,67
Sed	0	1,01	0	1,07	0,333	1,03	0,714	1,11	0	2,05	0,25	2,18	0,238	0,61
Físico	-2	2,73	-0,33	1,49	0,111	0,83	0,571	1,27	-0,29	0,93	-0,13	1,01	-0,28	0,57
Emocional	-0,83	1,18	0,5	1,50	-0,11	0,89	1	1,05	-0,43	0,58	-1,13	2,58	-0,19	0,62
Función	0,333	1,65	0	2,68	-0,33	0,65	1,857	1,68	1,143	1,17	-0,88	1,31	0,302	0,64
Sedación	1,167	2,05	0	1,01	-0,11	1,44	-1,14	1,08	-0,71	2,25	0,5	1,85	-0,07	0,69
Duración	0,667	2,46	-0,83	0,94	-0,11	0,89	-0,14	2,11	-1,43	0,94	-0,63	0,82	-0,42	0,57
Positivo	0,333	2,36	-0,83	1,18	0	0,86	0,714	1,26	-1,71	1,53	-1,25	0,61	-0,47	0,56
Negativo	0,6	1,00	1,167	2,11	-0,33	0,57	-1,29	1,46	0,857	1,79	1,625	0,90	0,405	0,59

5 Se pueden ver varias tendencias en los comentarios en la comparación de las dos muestras. En particular, parece haber una disminución obvia en el nivel de "efecto mental", "intoxicación" y "duración" para las mezclas de cannabis que contienen THCV. También parece haber un aumento en la capacidad de "funcionar normalmente", "energía", "concentración" y "hambre". Cada muestra de control y comparador de comparación contenía cantidades iguales de THC y perfiles de terpenos casi idénticos. Por lo tanto, las diferencias descritas en la Tabla 49 y en la Figura 9 se atribuyen a la pequeña cantidad de THCV añadido a las muestras de comparador.

10 Las tendencias observadas sugieren que la adición de un cannabinoide distinto de THC, como el que se encuentra en las variedades cultivadas de THCV, puede ayudar a reducir los sentimientos asociados con estar "alto", reducir la "intoxicación", reducir la "duración", reducir la "sedación" y mejorar la capacidad de "funcionar" normalmente mientras se está bajo la influencia. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción con THCV tiene el potencial de reducir los efectos adversos y proporcionar un mayor margen de seguridad para el consumidor para una serie de aplicaciones. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad que contiene THCV puede usarse en momentos en que los usuarios desean seguir funcionando normalmente incluso después de fumarlo. Otro uso para el cannabis de especialidad de la presente descripción es en aplicaciones medicinales. Muchas veces, 15 los pacientes que intentan usar cannabis para tratamiento médico interrumpen el uso debido a los efectos secundarios "negativos" mencionados anteriormente, tales como estar "alto" o intoxicado, y estas proporciones han demostrado un claro potencial de la presente descripción para mitigar estos efectos. En algunas realizaciones, los pacientes podrían usar el cannabis de especialidad de la presente descripción para experimentar los efectos inductores del hambre del cannabis, con efectos reducidos de sentirse "alto" mientras mantienen una mayor capacidad para funcionar.

20 Se ha demostrado que el THCV es un potente agonista del receptor CB2, pero un antagonista leve para los receptores CB1. La respuesta de THCV con el receptor CB1 también es dependiente de la dosis, ya que las dosis más altas de THCV permiten que la molécula se convierta en un agonista de CB1 (Pertwee, R.G. 2008 "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabivarin"). Los experimentos también se repetirán a concentraciones más altas de THCV.

25 Ejemplo 15. Análisis fenotípicos de progenie de cannabis de especialidad de THCV (profético).

Las nuevas variedades de cannabis de especialidad creadas a través de los cruces descritos en los Ejemplos 5 y 12 se someterán a un análisis fenotípico como se describe en el Ejemplo 2 (crecimiento en interiores) y en el Ejemplo 8 (crecimiento en exteriores).

30 Las selecciones iniciales se realizarán sobre la base de los fenotipos medidos, así como de los análisis químicos que ya se realizaron en el Ejemplo 13. Los esquejes de la progenie deseable se conservarán para el mejoramiento posterior como se describe en los Ejemplos 5, 19 y 20. La hoja de recopilación de datos que se muestra en la Figura 2 se usará para guiar estos ensayos de fenotipo. Los datos que se recopilarán incluirán la altura de la planta en la madurez, el diámetro de la planta en la madurez, el número de folíolos, el tipo de hoja, el número promedio de entrenudos, el color de la hoja, la ramificación de los nudos, el número de inflorescencias, el promedio de las inflorescencias no apicales, 35 el tamaño de la inflorescencia apical, la densidad de los racimos florales, modo de maduración, longitud promedio del cáliz y color de la flor. También se registrarán notas sobre el crecimiento y la resistencia a las plagas.

Ejemplo 16. Desarrollo de variedades de cannabis de especialidad de CBG (proféticas).

40 Se seleccionarán las líneas únicas de quimiotipo II, III y CBG parentales de los Ejemplos 2-4 y una de las variedades cultivadas parentales se tratará con tiosulfato de plata para persuadir a la planta pistilada para que produzca flores estaminadas que portan polen. La línea de los quimiotipos I, II o III se cruzará y la progenie resultante se cribará mediante TLC para identificar las plantas que producen THC:CBG o CBD:CBG. Se permitirá que la progenie que exhiba el perfil de cannabinoides deseado alcance la madurez y las flores se cosecharán y analizarán mediante GC-FID y HPLC. La tabla 50 resume los cruces iniciales que se realizarán. La progenie de estos cruces también podrá "auto" para producir cannabis productor de CBG con perfiles de terpenos deseables y alto contenido de aceite de 45 terpeno de las variedades parentales. La progenie también será retrocruzada con las líneas parentales para reforzar los fenotipos químicos y morfológicos parentales. Para una descripción más detallada de los esquemas de mejoramiento esperados, véase el Ejemplo 5.

**Tabla 50** - Cruces proféticos con progenitores CBG02.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBG02xS-	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBG02xS-XORO
CBG02xS-	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBG02xS-XPLATA
CBG02xS-	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBG02xS-XBLANCO
CBG02xS-	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBG02xS-XPÚRPURA
CBG02xS-	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBG02xS-XROJO
CBG02xS-	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBG02xS-XAMARILLO
CBG02xS-	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBG02xS-XNARANJA
CBG02xS-	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBG02xS-XNEGRO
CBG02xS-	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBG02xS-XFUCSIA
CBG02xS-	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBG02xS-XGRIS
CBG02xS-	BR001	1,4,5,6,12	BR004	1,2,5,6,10,12			CBG02xS-XBRONCE
CBG02xS-	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBG02xS-XVERDE
CBG02xS-	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBG02xS-XAZUL
CBG02xS-	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBG02xS-XJADE
CBG02xS-	CBD04	1,2,6	CBD05	1,2,3,6,8,12			CBG02xS-XCBD (Tipo 2)
CBG02xS-	CBD24	1,2,3,6,8,12	CBD04xP-09	1,2,3,6,8,12	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12	CBG02xS-XCBD (Tipo 3)
CBG02xS-	CBD05	1,2,3,6,8,12					CBG02xS-XCBG02xS-
CBG02xS-	CBG02xS-	1,2,4,5,8,9,11					CBG02xSXAUTO

5 En estos cruces, la línea CBG02 fue seleccionada por su acumulación de cannabinoides CBG. La Tabla 50 también enumera algunos de los rasgos principales (en códigos de rasgo) para los cuales se eligieron las otras líneas parentales y los fenotipos esperados de la progenie. La Tabla 51, enumera cada uno de los rasgos deseados junto con los códigos de rasgo usados para representarlos.

**Tabla 51** - Lista no limitativa de rasgos importantes para los programas de mejoramiento de cannabis de especialidad.

ID del rasgo	Descripción
1	<b>Contenido de aceite esencial</b> (ya sea terpeno o contenido general) - Selección basada en el contenido total de aceite >1,5% y/o un único terpeno que representa más de la mitad del contenido total de terpenos y/o un rango determinado de concentraciones de terpenos diseñado específicamente para tratar dolencias.
2	<b>Contenido de cannabinoides</b> (ya sea cannabinoide raro o contenido general) - Selección basada en el contenido total de aceite >1,5% y/o un único terpeno que representa más de la mitad del contenido total de terpenos y/o un rango determinado de concentraciones de terpenos diseñado específicamente para tratar dolencias.
3	<b>Estructura para la poda manual/venta</b> - Las selecciones se basan en la relación relativa en peso de la flor terminada:planta completa. Por lo general, esto está directamente relacionado con la morfología del tricoma denso con muy pocas hojas de sol.
4	<b>Estructura para la poda automática</b> - Selección basada en la morfología de la flor que es más kola con muchas hojas de sol que sobresalen de las grandes inflorescencias. El tamaño general de la flor es generalmente grande, pero los tricomas están empaquetados menos densamente y la inflorescencia general es menos densa que la que se selecciona tradicionalmente para la poda manual.
5	<b>Estructura para la extracción</b> - La selección de este rasgo se realiza después de la cosecha y después del secado. La selección positiva se basa en el desprendimiento abundante de cabezas y pedúnculos de tricomas.
6	<b>Color</b> - Las selecciones se basan, entre otros, en la coloración única de tallos, hojas, inflorescencias, cálices, estambres, cuerpos de tricomas y productos terminados, incluidos extractos y hachís.
7	<b>Estructura de la raíz</b> - La selección positiva de la raíz está marcada por el vigor general de la raíz y el crecimiento adventicio de la raíz, la facilidad de trasplante, la tasa de desarrollo de la raíz en las propagaciones clonales y el brote de la raíz de muestras de cultivos de tejidos. También resistencia a los patógenos del suelo e hidropónicos incluyendo pythium.
8	<b>Vigor</b> - La selección para el vigor de la planta está marcada por tremendas tasas de crecimiento y una robusta infraestructura de tallos/pedúnculos. Muchas veces, la selección muestra morfologías que están muy agrandadas en comparación con la progenie de hermanos.
9	<b>Resistencia a los hongos</b> - Selecciones basadas en plantas que exhiben inmunidad o inmunidad parcial frente a las enfermedades y patógenos fúngicos, incluidos, pero no limitados a, mildiu pulverulento, botritis, mildiu lanoso, etc.
10	<b>Temporada larga de producción de luz natural de alto rendimiento</b> - Selección basada en el comportamiento del rendimiento para variedades de maduración temprana durante la temporada larga.
11	<b>Temporada corta de producción de luz natural de alto rendimiento</b> - Selección basada en el comportamiento del rendimiento de las variedades de maduración tardía durante la temporada larga y/o el rendimiento de plantas que maduran en los meses de invierno y con bajos niveles de luz.
12	<b>Producción en interior de alto rendimiento</b> - Selección basada únicamente en el comportamiento del rendimiento de la planta en luz artificial (HID).

Ejemplo 17. Análisis químico y fenotípico de progenie de cannabis de especialidad de CBG (profética).

- 5 Las nuevas variedades de cannabis de especialidad de CBG que se crearán a través de los cruces descritos en los Ejemplos 5 y 16 se someterán a análisis químicos de cannabinoides y terpenos como se describe en el Ejemplo 1. Se espera que los resultados de los análisis químicos muestren que los cruces descritos en el Ejemplo 16 generaron un cannabis de especialidad que acumula CBG y tienen un mayor contenido de aceite y perfiles de terpenos "deseables".

Las nuevas variedades de cannabis de especialidad de CBG también se someterán a un análisis fenotípico como se describe en el Ejemplo 2 (crecimiento en interiores) y en el Ejemplo 8 (crecimiento en exteriores).

Las selecciones iniciales se realizarán sobre la base de los fenotipos medidos, así como de los análisis químicos. Los esquejes de la progenie deseable se conservarán para el mejoramiento posterior como se describe en los Ejemplos 5, 19 y 20.

5 Ejemplo 18. Ensayos en voluntarios con cannabis de especialidad THC:CBG, CBD:CBG o CBG solo. Efecto de la adición de CBG (profético).

Con el fin de demostrar la utilidad adicional de las variedades de cannabis de especialidad de CBG de la presente descripción, se realizarán ensayos de comparación en voluntarios. Durante estos ensayos, los voluntarios recibirán mezclas de cannabis con diferentes perfiles de terpenos y cannabinoides para determinar el efecto del cannabis de especialidad con CBG añadido.

10 El ensayo en voluntarios para CBG se llevará a cabo de manera similar al ensayo del Ejemplo 9. El ensayo dividirá a los voluntarios en grupos. Cada voluntario en el grupo recibirá dos muestras (un control y una mezcla de comparador). Para este ensayo, las mezclas de control comparador se prepararán para contener niveles casi idénticos de cannabinoides distintos de CBG y terpenos, pero cada semana el comparador tendrá un 1,5% de CBG o un 2,5% de CBG añadido. Las respuestas de los voluntarios se medirán usando el cuestionario de la Figura 2.

15 Se ha mostrado que el CBG es un antagonista de CB1 (Cascio et al., "Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha(2)-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT receptor antagonist" British J of Pharma. 159 (1): 129-141). Por lo tanto, se espera que la adición de CBG a las mezclas de cannabis reduzca los efectos secundarios del THC.

Ejemplo 19. Desarrollo de cannabis de especialidad productor de cannabinoides adicionales (profético).

20 Con el fin de desarrollar cannabis de especialidad con perfiles de cannabinoides únicos, se realizarán cruces adicionales entre las variedades parentales descritas en el Ejemplo 2-4. Estos cruces proféticos se indican a continuación con los gráficos de mejoramiento esperados que describen cruces específicos y los rasgos que se espera que cada cruce produzca. Los rasgos para cada cruce están representados por códigos de rasgo que se describen en la Tabla 51 del Ejemplo 16.

25 La Tabla 52 es una lista no limitativa de cruces esperados usando líneas parentales de la presente descripción para generar un nuevo cannabis de especialidad que produce CBD. La Tabla 53 es una lista no limitativa de cruces esperados usando líneas de CBD de progenie desarrolladas previamente en los Ejemplos 5 y 6. Cada uno de estos cruces también será seguido por uno o más retrocruces para reforzar aún más la transferencia de los rasgos deseados.



**Tabla 52 - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para líneas parentales de CBD.**

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBD24	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBD24XORO
CBD24	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBD24XPLATA
CBD24	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBD24XBLANCO
CBD24	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBD24XPÚRPURA
CBD24	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBD24XAMARILLO
CBD24	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBD24XNARANJA
CBD24	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBD24XNEGRO
CBD24	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBD24XFUCSIA
CBD24	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBD24XGRIS
CBD24	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBD24XVERDE
CBD24	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBD24XAZUL
CBD24	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBD24XJADE
CBD24	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			CBD24XCBD (Tipo 2)
CBD24	SIL08xP-02	1,2,3,12					CBD24xSIL08xP-02
CBD24	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12	CBD24	1,2,6,9,10,12	CBD24xCBD (Tipo 3)

ES 2 739 292 T3

**Tabla 53** - Cruces de ejemplo adicionales a realizar con líneas de progenie de CBD de la presente descripción.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBD04xP-09	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBD04xP-09XORO
CBD04xP-09	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBD04xP-09XPLATA
CBD04xP-09	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBD04xP-09XBLANCO
CBD04xP-09	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBD04xP-09XPÚRPURA
CBD04xP-09	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBD04xP-09XAMARILLO
CBD04xP-09	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBD04xP-09XNARANJA
CBD04xP-09	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBD04xP-09XNEGRO
CBD04xP-09	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBD04xP-09XFUCSIA
CBD04xP-09	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBD04xP-09XGRIS
CBD04xP-09	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBD04xP-09XVERDE
CBD04xP-09	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBD04xP-09XAZUL
CBD04xP-09	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBD04xP-09XJADE
CBD04xP-09	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			CBD04xP-09XCBD (Tipo 2)
CBD04xP-09	SIL08xP-02	1,2,3,12					CBD04xP-09xSIL08xP-02
CBD04xP-09	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12	CBD24	1,2,6,9,10,12	CBD04xP-09xCBD (Tipo 3)

ES 2 739 292 T3

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
CBD05xP-01	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBD05xP-01XORO	
CBD05xP-01	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBD05xP-01XPLATA	
CBD05xP-01	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBD05xP-01XBLANCO	
CBD05xP-01	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBD05xP-01XPÚRPURA	
CBD05xP-01	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBD05xP-01XROJO	
CBD05xP-01	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBD05xP-01XAMARILLO	
CBD05xP-01	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBD05xP-01XNARANJA	
CBD05xP-01	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBD05xP-01XNEGRO	
CBD05xP-01	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBD05xP-01XFUCSIA	
CBD05xP-01	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBD05xP-01XGRIS	
CBD05xP-01	BR001	1,4,5,6,12	BR004	1,2,5,6,10,12			CBD05xP-01XBRONCE	
CBD05xP-01	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBD05xP-01XVERDE	
CBD05xP-01	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBD05xP-01XAZUL	
CBD05xP-01	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBD05xP-01XJADE	
CBD05xP-01	CBD05	2,4,9,10	CBD04	1,2,6			CBD05xP-01XCBD03	
CBD05xP-01	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12					CBD05xP-01XAUTO	

La Tabla 54 es una lista no limitativa de cruces esperados usando las líneas parentales de la presente descripción para generar un nuevo cannabis de especialidad que produce THCV. La Tabla 55 es una lista no limitativa de cruces esperados usando líneas parentales de la presente descripción para generar un nuevo cannabis de especialidad que produce CBDV. La Tabla 56 es una lista no limitativa de cruces esperados usando líneas parentales de la presente descripción para generar un nuevo cannabis de especialidad que produce CBG. La Tabla 57 es una lista no limitativa de cruces esperados usando las líneas parentales de la presente descripción para generar un nuevo cannabis de especialidad que produce CBC. Cada uno de estos cruces también será seguido por uno o más retrocruces para reforzar aún más la transferencia de los rasgos deseados.

**Tabla 54** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para las líneas de THCV.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
THV01xS-	Gd13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	<b>GOD12</b>	1,2,4,10	THV01xS-XORO
THV01xS-	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	THV01xS-XPLATA
THV01xS-	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	THV01xS-XBLANCO
THV01xS-	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			THV01xS-XPÚRPURA
THV01xS-	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			THV01xS-XROJO

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
THV01xS-	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YE0L4	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	THV01xS-XAMARILLO
THV01xS-	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			THV01xS-XNARANJA
THV01xS-	BLK03	1,2,3,6,10,12					THV01xS-XNEGRO
THV01xS-	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			THV01xS-XFUCSIA
THV01xS-	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			THV01xS-XGRIS
THV01xS-	BR001	1,4,5,6,12	BR004	1,2,5,6,10,12			THV01xS-XBRONCE
THV01xS-	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	THV01xS-XVERDE
THV01xS-	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	THV01xS-XAZUL
THV01xS-	JAD7	1,2,4,5,8,9,10	JAd21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	THV01xS-XJADE
THV01xS-	CBD04	1,2,6	CBD05	1,2,3,6,8,12			THV01xS-XCBD (Tipo 2)
THV01xS-	CBD24	1,2,3,6,8,12	CBD04xP-09	1,2,3,6,8,12	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12	THV01xS-XCBD (Tipo 3)
THV01xS-	CBD05	1,2,3,6,8,12					
THV01xS-	THV01xS-	1,2,4,5,8,9,11					THV01xS-XAUTO
THV01xS-	CBDV1xS-	1,2,4,5,8,9,11					CBDV1xS-XPEQUEÑO

ES 2 739 292 T3

**Tabla 55** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para líneas de CBDV.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBDV1xS-	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBDV1xS-XORO
CBDV1xS-	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBDV1xS-XPLATA
CBDV1xS-	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBDV1xS-XBLANCO
CBDV1xS-	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBDV1xS-XPÚRPURA
CBDV1xS-	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBDV1xS-XROJO
CBDV1xS-	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBDV1xS-XAMARILLO
CBDV1xS-	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBDV1xS-XNARANJA
CBDV1xS-	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBDV1xS-XNEGRO
CBDV1xS-	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBDV1xS-XFUCSIA
CBDV1xS-	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBDV1xS-XGRIS
CBDV1xS-	BR001	1,4,5,6,12	BR004	1,2,5,6,10,12			CBDV1xS-XBRONCE
CBDV1xS-	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBDV1xS-XVERDE
CBDV1xS-	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBDV1xS-XAZUL
CBDV1xS-	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBDV1xS-XJADE
CBDV1xS-	CBD04	1,2,6	CBD05	1,2,3,6,8,12			CBDV1xS-XCBD (Tipo 2)
CBDV1xS-	CBD24	1,2,3,6,8,12	CBD04xP-09	1,2,3,6,8,12	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12	CBDV1xS-XCBD (Tipo 3)
CBDV1xS-	CBD05	1,2,3,6,8,12					CBDV1xS-XCBDV1xS-
CBDV1xS-	CBDV1xS-	1,2,4,5,8,9,11					CBDV1xS-XAUTO

ES 2 739 292 T3

**Tabla 56** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para líneas de CBG.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBG1xS-	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBG1xS-XORO
CBG1xS-	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBG1xS-XPLATA
CBG1xS-	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBG1xS-XBLANCO
CBG1xS-	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBG1xS-XPÚRPURA
CBG1xS-	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBG1xS-XROJO
CBG1xS-	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBG1xS-XAMARILLO
CBG1xS-	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBG1xS-XNARANJA
CBG1xS-	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBG1xS-XNEGRO
CBG1xS-	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBG1xS-XFUCSIA
CBG1xS-	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBG1xS-XGRIS
CBG1xS-	BRO01	1,4,5,6,12	BRO04	1,2,5,6,10,12			CBG1xS-XBRONCE
CBG1xS-	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBG1xS-XVERDE
CBG1xS-	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBG1xS-XAZUL
CBG1xS-	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBG1xS-XJADE
CBG1xS-	CBD04	1,2,6	CBD05	1,2,3,6,8,12			CBG1xS-XCBD (Tipo 2)
CBG1xS-	CBD24	1,2,3,6,8,12	CBD04xP-09	1,2,3,6,8,12	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12	CBG1xS-XCBD (Tipo 3)
CBG1xS-	CBD05	1,2,3,6,8,12					CBG1xS-XCBG1xS-
CBG1xS-	CBG1xS-	1,2,4,5,8,9,11					CBG1xSXAUTO

**Tabla 57** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para las líneas de CBC.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBC1xS-	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBC1xS-XORO
CBC1xS-	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBC1xS-XPLATA
CBC1xS-	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBC1xS-XBLANCO
CBC1xS-	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBC1xS-XPÚRPURA
CBC1xS-	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBC1xS-XROJO
CBC1xS-	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBC1xS-XAMARILLO

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	
CBC1xS-	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBC1xS-XNARANJA
CBC1xS-	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBC1xS-XNEGRO
CBC1xS-	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBC1xS-XFUCSIA
CBC1xS-	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBC1xS-XGRIS
CBC1xS-	BRO01	1,4,5,6,12	BRO04	1,2,5,6,10,12			CBC1xS-XBRONCE
CBC1xS-	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBC1xS-XVERDE
CBC1xS-	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBC1xS-XAZUL
CBC1xS-	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBC1xS-XJADE
CBC1xS-	CBD04	1,2,6	CBD05	1,2,3,6,8,12			CBC1xS-XCBD (Tipo 2)
CBC1xS-	CBD24	1,2,3,6,8,12	CBD04xP-09	1,2,3,6,8,12	CBD05xP-01	1,2,3,6,8,12	CBC1xS-XCBD (Tipo 3)
CBC1xS-	CBD05	1,2,3,6,8,12					CBC1xS-XCBC1xS-
CBC1xS-	CBC1xS-	1,2,4,5,8,9,11					CBC1xS-XAUTO

La progenie de cada cruce descrito en este documento se analizará como se describe en los Ejemplos 1 y 2. La progenie con perfiles de cannabinoides y/o terpenos deseables, así como las morfologías deseables, se usará para la producción de cannabis de especialidad.

5 Ejemplo 20. Desarrollo de un perfil de terpenos adicional productor de cannabis de especialidad (profético).

Con el fin de desarrollar cannabis de especialidad con perfiles únicos de cannabinoides y terpenos, se realizarán cruces adicionales entre las variedades parentales descritas en el Ejemplo 2-4 y las variedades de progenie descritas. Estos cruces proféticos se indican a continuación con los gráficos de mejoramiento esperados que describen los cruces específicos y los rasgos que se espera que cada cruce produzca. Los rasgos para cada cruce están representados por códigos de rasgo que se describen en la Tabla 51 del Ejemplo 16.

10

Las tablas 58 a 64 son listas no limitativas de cruces proféticos usando las líneas parentales y de progenie de la presente descripción para generar nuevas variedades de cannabis de especialidad con perfiles de terpenos dominados por terpenos seleccionados. Cada uno de estos cruces también estará seguido por uno o más retrocruces para reforzar aún más la transferencia de los rasgos deseados.

15 **Tabla 58** - Cruces de ejemplo de cruces que se realizarán para los perfiles de terpenos ricos en ocimeno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
YEL3xP-23	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	YEL3xP-23XAMARILLO	
YEL3xP-23	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	YEL3xP-23XORO	
YEL3xP-23	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12					YEL3xP-23XPÚRPURA	
YEL3xP-23	BLK03	1,2,3,6,10,12					YEL3xP-23XBLK	

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
YEL3xP-23	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			YEL3xP-23XCBDTipo2	
YEL3xP-23	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12			YEL3xP-23XCBDTipo3	
YEL3xP-23	WHI04xP-02	1,2,4,9,10					YEL3xP-23XAlto contenido de limoneno	
YEL3xP-23	YEL3xP-23	1,2,4,9,10					YEL3xP-23xAUTO	

**Tabla 59** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para los perfiles de terpenos ricos en terpinoleno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
YEL3xP-26	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	YEL3xP-26XAMARILLO	
YEL3xP-26	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	<b>GOD12</b>	1,2,4,10	YEL3xP-26XORO	
YEL3xP-26	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12					YEL3xP-26XPÚRPURA	
YEL3xP-26	BLK03	1,2,3,6,10,12					YEL3xP-26XBLK	
YEL3xP-26	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			YEL3xP-26XCBDTipo2	
YEL3xP-26	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12			YEL3xP-26XCBDTipo3	
YEL3xP-26	WHI04xP-02	1,2,4,9,10					YEL3xP-26XAlto contenido de limoneno	
YEL3xP-26	YEL3xP-26	1,2,4,9,10					YEL3xP-26xAUTO	

**Tabla 60** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para los perfiles de terpenos ricos en cariofileno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
SIL08xP-01	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	SIL08xP-01XAMARILLO	
SIL08xP-01	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	SIL08xP-01XORO	



Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
SIL08xP-01	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12					SIL08xP-01XPÚRPURA	
SIL08xP-01	WHI07	1,3,5,6,12					SIL08xP-01XBLANCO	
SIL08xP-01	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	SIL08xP-01XPLATA	
SIL08xP-01	BLK03	1,2,3,6,10,12					SIL08xP-01XBLK	
SIL08xP-01	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			SIL08xP-01XCBDTipo2	
SIL08xP-01	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12			SIL08xP-01XCBDTipo3	
SIL08xP-01	WHI04xP-02	1,2,4,9,10					SIL08xP-01XAlto contenido de limoneno	
SIL08xP-01	SIL08xP-01	1,2,4,9,10					SIL08xP-01xAUTO	
SIL08xP-08	SIL08xP-08	1,2,4,9,10					SIL08xP-08xAUTO	

**Tabla 61** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para perfiles de terpenos ricos en limoneno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
SIL08xP-37	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	SIL08xP-37XAMARILLO	
SIL08xP-37	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	SIL08xP-37XORO	
SIL08xP-37	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12					SIL08xP-37XPÚRPURA	
SIL08xP-37	WHI07	1,3,5,6,12					SIL08xP-37XBLANCO	
SIL08xP-37	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	SIL08xP-37XPLATA	
SIL08xP-37	BLK03	1,2,3,6,10,12					SIL08xP-37XBLK	

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
SIL08xP-37	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			SIL08xP-37XCBDTipo2	
SIL08xP-37	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12			SIL08xP-37XCBDTipo3	
SIL08xP-37	WHI04xP-02	1,2,4,9,10					SIL08xP-37XAlto contenido de limoneno	
SIL08xP-37	SIL08xP-37	1,2,4,9,10					SIL08xP-37xAUTO	
WHI07xP-08	WHI07xP-08	1,2,4,9,10					WHI07xP-08xAUTO	

**Tabla 62** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para perfiles de terpenos ricos en humuleno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
SIL08xP-03	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	SIL08xP-03XAMARILLO	
SIL08xP-03	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	SIL08xP-03XORO	
SIL08xP-03	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12					SIL08xP-03XPÚRPURA	
SIL08xP-03	WHI07	1,3,5,6,12					SIL08xP-03XBLANCO	
SIL08xP-03	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	SIL08xP-03XPLATA	
SIL08xP-03	BLK03	1,2,3,6,10,12					SIL08xP-03XBLK	
SIL08xP-03	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6			SIL08xP-03XCBDTipo2	
SIL08xP-03	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12			SIL08xP-03XCBDTipo3	
SIL08xP-03	WHI04xP-02	1,2,4,9,10					SIL08xP-03XAlto contenido de limoneno	
SIL08xP-03	SIL08xP-03	1,2,4,9,10					SIL08xP-03xAUTO	
SIL08xP-27	SIL08xP-27	1,2,4,9,10					SIL08xP-27xAUTO	

Tabla 63- Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para los perfiles de terpenos ricos en linalool.

Donante P	Aceptor			Aceptor			Aceptor			Lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo			
WHI04xP-02	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10			CBD24XORO		
WHI04xP-02	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12			CBD24XPLATA		
WHI04xP-02	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHI07	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12			CBD24XBLANCO		
WHI04xP-02	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12					CBD24XPÚRPURA		
WHI04xP-02	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10			CBD24XAMARILLO		
WHI04xP-02	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10					CBD24XNARANJA		
WHI04xP-02	BLK03	1,2,3,6,10,12							CBD24XNEGRO		
WHI04xP-02	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10					CBD24XFUCSIA		
WHI04xP-02	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12					CBD24XGRIS		
WHI04xP-02	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10			CBD24XVERDE		
WHI04xP-02	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10			CBD24XAZUL		
WHI04xP-02	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JAD21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12			CBD24XJADE		
WHI04xP-02	CBD05	1,2,3,6,8,12	CBD04	1,2,6					CBD24XCBD (Tipo 2)		
WHI04xP-02	WHI04xP-02	1,2,3,12							CBD24xSIL08xP-02		
WHI04xP-02	CBD04xP-09	1,2,6,9,10,12	CBD05xP-01	1,2,3,8,9,10,12	CBD24	1,2,6,9,10,12			CBD24xCBD (Tipo 3)		

**Tabla 64** - Cruces de ejemplo adicionales que se realizarán para los perfiles de terpenos ricos en pineno.

Donante P	Aceptor		Aceptor		Aceptor		Código del lote de semillas	Cantidad (g)
	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo	Variedad cultivada	Rasgo		
CBD05	GOD13	1,2,3,12	GOD02	1,2,3,9,10	GOD12	1,2,4,10	CBD05XORO	52,1
CBD05	SIL04	1,3,7,10,12	SIL01	1,3,12	SIL08	1,2,3,9,12	CBD05XPLATA	102,2
CBD05	WHI02	1,3,5,8,9,12	WHOP	1,3,5,6,12	WHI03	1,3,5,6,12	CBD05XBLANCO	15,1
CBD05	PUR01	1,6,8,10	PUR03	1,2,3,6,12			CBD05XPÚRPURA	10,4
CBD05	RED02	1,3,4,5,12	RED01	1,3,4,5,12			CBD05XROJO	59
CBD05	YEL03	1,2,3,8,9,10,12	YEL04	1,2,4,5	YEL05	1,2,4,5,8,9,10	CBD05XAMARILLO	130,1
CBD05	ORA02	1,4,7,8,12	ORA03	1,4,7,8,9,10			CBD05XNARANJA	66,6
CBD05	BLK03	1,2,3,6,10,12					CBD05XNEGRO	12,1
CBD05	FSC01	1,2,4,9,10	FSC02	1,2,4,9,10			CBD05XFUCSIA	88,9
CBD05	GRA01	1,2,4,7,8,10	GRA03	1,2,3,7,8,9,12			CBD05XGRIS	37,2
CBD05	BRO01	1,4,5,6,12	BRO04	1,2,5,6,10,12			CBD05XBRONCE	6,1
CBD05	GRE01	1,2,3,4,6,8,9,12	GRE02	1,2,3,7,8,9,10	GRE30	1,2,4,5,9,10	CBD05XVERDE	56,6
CBD05	BLU08	1,2,4,6,8,10	BLU05	1,2,3,4,6,9,12	BLU06	1,2,4,5,6,7,8,9,10	CBD05XAZUL	190,7
CBD05	JAD07	1,2,4,5,8,9,10	JA21	1,2,4,5,8,9,10	JAD04	1,2,3,9,12	CBD05XJADE	87,8
CBD05	CBD02	1,2,4,5,7,8,9,12					CBD05XCBD02	5,4
CBD05	CBD03	2,4,9,10					CBD05XCBD03	2,2
CBD05	CBD04	1,2,6					CBD05XCBD04	2,1
CBD05	CBD05	1,2,3,6,8,12					CBD05XAUTO	10,1

5 La progenie de cada cruce descrito en la presente memoria se analizará como se describe en los Ejemplos 1 y 2. La progenie con perfiles de cannabinoides y/o terpenos deseables, así como las morfologías deseables, se usará para la producción de cannabis de especialidad.

Ejemplo 21. Seguimiento de plantas de cannabis durante la producción, procesamiento y uso.

10 El cannabis de especialidad debe distinguirse fácilmente unos de otros, así como del cannabis recreativo tradicional y el cáñamo, lo que permite realizar un seguimiento desde la semilla hasta la planta hasta el procesamiento hasta la venta (seguimiento "semilla a venta"). Esto se puede lograr marcando las semillas o esqueje, material cosechado y el producto comercializado en una variedad de formas diferentes. De acuerdo con la presente descripción, es posible proporcionar instantáneamente el uso de capacidades de auditoría de estilo forense para la horticultura en interiores. Por ejemplo, las composiciones y los métodos de la presente descripción se pueden usar para hacer un seguimiento de plantas de cannabis de especialidad, partes de plantas, material vegetal molido, material vegetal comprimido, extractos, etc. Por lo tanto, de acuerdo con la presente descripción, se puede hacer un seguimiento del quimiotipo para una planta individual o grupo de plantas desde la semilla hasta la flor y más allá.

15 En primer lugar, se puede implantar a las semillas y las plantas un dispositivo de seguimiento, tal como mediante identificación por radiofrecuencia (RFID) usando una etiqueta o chip RFID, un hilo telemétrico, un microchip o una etiqueta magnética, que permitirá la identificación en tiempo real de la semilla, planta, cosecha, o producto final.

20 En un ejemplo no limitativo, se implanta a las semillas y plantas una etiqueta o chip RFID activo muy pequeño que emitirá una dirección única para cada semilla y/o planta a un lector. RFID es una tecnología de recolección de datos inalámbrica que usa etiquetas electrónicas para almacenar cantidades sustanciales de datos que se pueden usar para hacer un seguimiento de elementos individuales. Hay dos tipos básicos de etiquetas RFID: pasivas y activas. Las etiquetas "pasivas" no tienen fuente de alimentación, sino que usan las ondas electromagnéticas de un lector (p. ej.,

el receptor) hasta una distancia de aproximadamente 4,6 metros (15 pies) para transmitir su contenido. Las etiquetas "activas" usan una batería para transmitir hasta aproximadamente 457,2 metros (1.500 pies). Las etiquetas RFID se leen cuando están cerca de transmisores-receptores de radio de dos vías, o lectores, que envían una señal a la etiqueta y leen su respuesta. Los dispositivos de mano pueden usarse fácilmente para hacer un seguimiento de las etiquetas RFID integradas en las semillas, plantas y/o productos de cannabis.

Alternativamente, las plantas de cannabis de especialidad pueden etiquetarse mediante ingeniería recombinante para expresar un rasgo fenotípico exclusivo de la cepa. Por ejemplo, una cepa puede transformarse de manera estable para expresar biomarcadores, generalmente proteínas, que directamente, o en contacto con sustratos adecuados, producen un color característico, densidad óptica, emisión de luz o fluorescencia. Los biomarcadores fluorescentes pueden incluir proteína fluorescente verde, proteína fluorescente roja, proteína fluorescente amarilla, proteína fluorescente azul o variantes de las mismas que, cuando se expresen, emitirán un color bajo una longitud de onda particular. Otros ejemplos de etiquetado de color incluyen la bioingeniería del cannabis con enzimas para la producción de antocianinas u otros productos químicos coloreados biosintéticos no activos coloreados. Los dispositivos de detección de biomarcadores fluorescentes pueden tener una o más fuentes de luz de excitación para emitir luz de una longitud de onda o un rango de longitudes de onda adecuado para inducir la fluorescencia. En un ejemplo no limitativo, un casete de expresión que comprende una proteína verde fluorescente se transforma de manera estable en las células vegetales usando técnicas de laboratorio estándar. Esta proteína será expresada por la semilla y/o la planta, y cuando es excitada por una longitud de onda particular producida por un dispositivo simple, tal como una luz de mano, puede identificarse fácilmente por el color rojo.

#### Ejemplo 22. Práctica hortícola (consistencia)

Todo el germoplasma del cannabis y esquejes del germoplasma del cannabis se establecen en idénticas condiciones ambientales (~ 80 °C, 80% de humedad, CO2 variable, iluminación 3000k). Una vez que se establecen las raíces, las plantas se trasplantan en macetas de 3,79 litros (1 galón) usando una mezcla de suelo no. 1 patentada y con alto contenido de microbios beneficiosos, nematodos y ácaros depredadores. Nuestro sistema de suelo es crucial para establecer patrones de crecimiento consistentes y la producción de metabolitos secundarios.

Las plantas se cultivan bajo 18 horas de luz con 50% de haluro metálico y 50% de bombillas de sodio de alta presión que generan el espectro. Las condiciones ambientales, la distancia a la luz, las macetas y el suelo están todas patentadas.

Una vez que las raíces están unidas, o las plantas miden aproximadamente 30,5-45,7 centímetros (12"-18"), se trasplantan en macetas de 11,3 litros (3 galones) con una mezcla de suelo no. 2 patentada. Nuevamente, el contenido microbiano del suelo y los beneficios son un contribuyente crucial para la producción consistente de cannabis de especialidad.

Las plantas se inducen para florecer al experimentar un período de 72 horas de oscuridad que es seguido por el ciclo de luz de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad (20% de haluro metálico y 80% de sodio de alta presión). Las plantas se recortan, se podan y se desmochan de forma similar a la industria de árboles frutales (es decir, un número saludable de sitios de brotes distribuidos uniformemente en toda la copa). Las técnicas específicas empleadas son específicas de la variedad cultivada.

Las condiciones ambientales, las macetas, la distancia a la luz, las técnicas de enrejado, la concentración de dióxido de carbono y el régimen de nutrientes están todas patentados.

El período de floración puede durar entre cincuenta y noventa días. Aunque las plantas pueden superar los 1,52 metros (5') de altura, se "da forma" a las copas en la tradición del cultivo en hileras y se mantienen entre 45,72-60,96 centímetros (18"-24").

Las plantas se descartan si muestran genes de estrés expresados y/o si muestran cualquier signo de variaciones. La madurez está determinada específicamente por la genética.

#### Ejemplo 23. Sistema de cultivo basado en la retroalimentación

Algunas realizaciones de la presente descripción se dirigen a sistemas, aparatos y métodos para el cultivo basado en retroalimentación del cannabis de especialidad a base de hierbas descrito en la presente memoria.

La Figura 10 ilustra un sistema 100 para el cultivo basado en retroalimentación del cannabis de especialidad a base de hierbas descrito en la presente memoria, de acuerdo con algunas realizaciones. El sistema 100 incluye al menos un aparato informático 102, un sistema de gestión del entorno 104 y un sistema de gestión del paciente 106. Los diversos componentes del sistema 100 pueden estar en comunicación como lo indican las líneas en la Figura 10 a través de una red (en donde una línea de puntos indica una conexión opcional), que puede ser cualquier tipo de red (p. ej., una red de área local o LAN, una red de área amplia o WAN, una red virtual, una red de telecomunicaciones, internet y/o similares) implementada como una red cableada y/o una red inalámbrica. Cualquiera o todas las comunicaciones pueden ser seguras (p. ej., estar encriptadas) o no seguras, como se conoce en la técnica.

El sistema de gestión del entorno 104 se puede configurar para la producción de las plantas de cannabis de especialidad descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 puede configurarse para gestionar un entorno controlado para la producción del cannabis de especialidad a base de hierbas descrito en la presente memoria. El entorno controlado puede incluir uno o más componentes de software y/o hardware monitorizados y/o controlados por el sistema de gestión del entorno 104, que incluyen, pero no están limitados a, uno o más sensores, uno o más controladores, uno o más sistemas de fertilización por riego y/o similares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 puede incluir salas de cultivo con entornos controlados, sensores, dispositivos de fertilización por riego y otras redes e interfaces informáticas para monitorizar/controlar estos aspectos. De esta manera, las realizaciones descritas son configurables para implementar un cuarto de cultivo inteligente, donde la tecnología de sensores y el software basado en inteligencia artificial se combinan para ayudar a los cultivadores a monitorizar las docenas de parámetros que deben optimizarse para cultivar las plantas más sanas y de mayor calidad que producen niveles consistentes de metabolitos secundarios (como se describirá con más detalle más adelante). En algunas realizaciones, los sensores pueden incluir sensores de suelo para tomar medidas del suelo tales como, pero no limitados a, humedad del suelo, conductividad eléctrica (EC), humedad disponible del suelo, gravedad potencial, temperatura y/o similares.

En algunas realizaciones, donde se emplean cuartos de cultivo, pueden emplearse múltiples sensores por cuarto. Por ejemplo, la densidad total o el número de sensores en cada 'celda' (o habitación con 5 filas de 1,22x4,88 metros (4'x16'), ~ 150 plantas, 15 plantas por mesa de 1,22-2,44 metros (4'x8') pueden variar de 2-4 por cuarto. El número de sensores en un cuarto puede estar dictado por la densidad de plantas en cada mesa. Se necesitan dos sensores para cada densidad, ya sea de 15 o 21 plantas por mesa, uno en una planta del extremo y otro en una planta intermedia. Se pueden añadir pares adicionales de sensores para una variedad cultivada específica si se sabe que tienen un uso de agua sustancialmente diferente al de las plantas circundantes en la celda.

En algunas realizaciones, los sensores pueden incluir sensores para mediciones de partículas/contaminación del aire. En algunas realizaciones, el o los sensores incluyen un monitor continuo de partículas Thermo Scientific TEOM 1405. En algunas realizaciones, el o los sensores de aire pueden incluir controladores ambientales con sensores asociados a ellos, tal como el Sentinel CHHC-4 que mide, en tiempo real, la temperatura, la humedad relativa y el contenido de dióxido de carbono. En dichas realizaciones, el controlador también puede emplearse para el control ambiental. Por ejemplo, puede explotarse la capacidad del CHHC-4 para mantener un punto de ajuste dentro de un cierto rango de precisión.

En algunas realizaciones, los parámetros de agua y/o fertilización por riego se pueden medir mediante una variedad de sensores, que incluyen pH, EC, velocidad de flujo, TDS, NPK, ppm de ciertos compuestos y/u otros, si se desea. Algunos de estos parámetros pueden determinarse mediante mediciones directas, mientras que otros, tales como las ppm de algunos compuestos, pueden determinarse mediante cálculos de dilución. En algunas realizaciones, los parámetros de agua y/o fertilización por riego pueden controlarse usando sistemas tales como, pero no limitados a, el sistema de fertilización por riego computerizado de Hanna Instruments (Modelo HI 10000) que permite la mezcla de cuatro zonas de nutrientes y una zona de ácido/tampón para el control del pH, y usa inyectoros de estilo Venturi dosatron D8R fiables y precisos. El HI 10000 también se puede enganchar a un sistema estilo reservorio o a una mezcla de flujo en línea, donde el método preferido es probablemente el reservorio para teas de compost y en línea para la fertilización por riego.

En algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 puede configurarse para hacer un seguimiento de los ingredientes activos a partir de sus concentraciones en la planta en el campo, a través de la producción y el procesamiento. En algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 puede configurarse para medir la producción de metabolitos secundarios clave y/o para monitorizar su flujo de concentración a lo largo del tiempo para comprender y controlar mejor los mecanismos subyacentes a su biosíntesis. De esta manera, los aspectos del sistema de gestión del entorno 104 superan los desafíos asociados con la producción de cannabis de especialidad a base de hierbas que tienen múltiples ingredientes activos, donde la producción consistente de estos ingredientes activos varía típicamente de un cultivo a otro. Se obtienen beneficios adicionales cuando se puede utilizar un entorno de cultivo controlado altamente monitorizado junto con los fertilizantes químicos oportunos que hacen que las plantas produzcan estos metabolitos a la concentración deseada. Como resultado, la cosecha en el momento óptimo puede garantizar un cannabis consistente. En algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 puede configurarse adicionalmente para optimizar metabolitos individuales de interés con mecanismos de resolución de problemas para identificar problemas antes de que impacten en la producción de metabolitos primarios o secundarios de una planta.

En algunas realizaciones, el sistema de gestión del entorno 104 se puede estructurar de manera multinivel y, en particular, de tres niveles, siendo el orden primario un centro de control central/base de datos, siendo el orden secundario una estación de interfaz de PC in situ y siendo el orden terciario una estación individual, tal como una interfaz de tableta. El procesamiento y análisis de los datos puede llevarse a cabo por las computadoras del centro de control más potentes, que pueden equiparse con el último microordenador necesario para la transmisión de datos bidireccional, lo que les permite comunicarse con las estaciones de PC in situ y/o con las estaciones individuales. La transmisión de datos bidireccional entre diferentes facetas de la red, tales como las estaciones individuales y los PC in situ, se puede lograr de la manera descrita en la Figura 11, que ilustra una realización ejemplar y no limitativa del sistema de gestión del entorno 104:

Como se ilustra en la Figura 11, los sensores del entorno ("actuador") detectan los parámetros ambientales y obtienen datos sin procesar ("datos") de sus respectivos sistemas y ubicación. Luego, estos datos se marcan con la ubicación y la hora y se envían a la estación de PC in situ ("PC in situ").

5 Los datos sin procesar del sensor se pueden recibir en el PC in situ. El análisis de los datos de toma de decisiones se puede realizar en el PC in situ, y/o en el centro de control central ("PC central"), y/o también en otras computadoras de la red. Los datos recibidos en el PC central se envían al centro de control, y el PC in situ puede realizar cambios en los datos junto con el hardware del sistema aplicable.

10 En algunas realizaciones, se puede usar un sistema inalámbrico de comunicación de sensor a PC. En algunas realizaciones, como se ilustra mejor en la Figura 12, se puede emplear una red de malla inalámbrica de sensores acoplada a un sistema de pc centralizado.

El sistema inalámbrico puede contener al menos tres componentes principales; sensores/actuadores inteligentes, red de malla inalámbrica de enrutadores y pasarelas con algoritmos de enrutamiento inteligentes, y control y actuación.

15 En algunas realizaciones, la funcionalidad y/o los datos asociados con el sistema de gestión del entorno 104 pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: número de plantas colocadas en veg (fecha, variedad); asignar número de lote y de planta; seguimiento del desarrollo - capacidad de determinar el inventario de plantas en un momento dado; asignar la fecha de la floración (fecha de inicio de la floración, variedad, número de lote, número de planta, ubicación); seguimiento del esquema de alimentación durante la floración (fecha, seis campos de nutrientes); seguimiento de las condiciones ambientales (relacionadas con varios sensores en el cuarto: humedad del suelo, temperatura, humedad, nivel de CO2 e intensidad de luz); campo de notas del cultivador (Fecha, campo de nota para que el cultivador tome notas en una fecha específica, p. ej., 'las luces se dejaron encendidas por error desde las 0200 hasta las 2300'); registro de ensayos de cannabinoides/terpenoides (resultados, fecha del ensayo, punto de floración); cosecha (fecha, peso B y T); procesamiento (fecha de recorte, pesos); empaquetado a granel; tránsito; adquisición de MPC - número de lote, variedad, reembolso de producción, peso total, forma; recibo (entidad, nombre, fecha); resultados del cribado de seguridad (aprobado/no aprobado): mohos, pesticidas, aflatoxinas, microbios; peso; 20 ensamblaje (unidades); información de asignación (monto, asignación promedio, reembolso); y los índices de popularidad (rango, velocidad, potencia/reembolso - a través de referencias cruzadas con datos de "Pacientes"). La Tabla 65 ilustra realizaciones ejemplares y no limitativas de la información relacionada con el cultivo que se puede recopilar.

30 Haciendo referencia nuevamente a la Figura 10, el sistema de gestión de pacientes 106 puede configurarse para adquirir datos de pacientes de cualquier manera adecuada. En algunas realizaciones, el sistema de gestión de pacientes 106 puede configurarse para registrar datos de pacientes dentro del contexto de un método como se ilustra en la Figura 2.

La Figura 2 usada en el Ejemplo 9 ilustra realizaciones ejemplares y no limitativas de la información relacionada con el paciente que se puede recopilar, incluida la información médica de prescripción.

35 En algunas realizaciones, la funcionalidad y/o los datos asociados con el sistema de gestión de pacientes 106 pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: mensajes estandarizados y de cumplimiento para los visitantes (clientes, funcionarios elegidos, proveedores de atención médica y medios) por el uso de imágenes/mensajes grabados transmitidos electrónicamente a través de una tableta (esto puede incluir todos los acuerdos y consentimientos); recopilar electrónicamente tratamientos biográficos, de contacto, historial médico y tratamientos anteriores al cannabis (actualmente se recopilan en formularios manuscritos); configurar el registro del paciente automáticamente; inmediatamente después de completar el proceso de registro, antes de la primera transacción; asignar la ID del paciente automáticamente y asociar esa ID con todas las actividades futuras relacionadas con el paciente; pasar el permiso de conducir en visitas subsiguientes - esto puede proporcionar el historial del paciente y permitir que el personal del dispensario vea de inmediato las exploraciones "adjuntas" de la recomendación del médico, ID con foto así como la fecha de vencimiento de la recomendación; la fecha de la recomendación se puede codificar por colores para llamar la atención rápidamente si está desactualizada o dentro de X días de estar desactualizada, para que el personal del dispensario pueda informar al paciente que la recomendación ya no es válida o que ya no sea válida en X días/semanas/meses y que él/ella debe tomar medidas para renovarlo; la información sobre las asignaciones a pacientes específicos puede ser capturada (fecha, variedad, cantidad, \$, lote) y accesible por el personal mediante una consulta del "nombre" del paciente; los comentarios sobre las asignaciones anteriores se pueden capturar (efectos notados) y las calificaciones de los medicamentos; el seguimiento, la correspondencia con los médicos se puede preparar automáticamente extrayendo datos de los campos de la base de datos de asignación; la capacidad de consultar la base de datos por edad, sexo, cepa, número de lote, retroalimentación (retroalimentación y/o condición), etc, y referencias cruzadas con los campos de producción a continuación; y la capacidad de predecir/recomendar medicamentos obre la base de las calificaciones/preferencias anteriores con referencias cruzadas con químicas de cepas.

El acceso al sistema puede ser una preocupación en dichos entornos multiusuario. En consecuencia, las realizaciones dirigidas al acceso al sistema se describirán con respecto al sistema 100, y, a menos que se indique explícitamente otra cosa, se entiende que se dirigen a aspectos del funcionamiento del sistema de gestión del entorno 104 (también

conocido como el lado de producción), y/o el sistema de gestión de pacientes 106 (también denominado lado del paciente) y/o el aparato informático 102. En algunas realizaciones, el acceso al sistema (lado de producción y lado del paciente) puede incluir cuatro componentes de jerarquía; administrador principal, gestor regional, gestor in situ y cultivador (lado de producción)/asesor (lado del paciente). La estructura de comunicación se puede clonar de un nivel a otro, p. ej., de los cultivadores a los administradores principales. En algunas realizaciones, la estructura de la comunicación puede incluir alertas, confirmaciones del árbol de decisión y/u otras restricciones de autorización las más restrictivas a nivel de cultivador y al menos a nivel de control principal. Esta "superposición" de la comunicación en cada sector puede dar lugar a continuidad entre la cadena de mando de manera que las decisiones importantes siempre se autoricen en múltiples niveles. La integración con el PC in situ y el PC individual puede condicionar a los pacientes operados a usar comunicaciones abiertas que saben que están respaldadas por la responsabilidad verificada por el sistema.

Los PC in situ y los PC individuales pueden tener un sistema de comunicación privado entre ellos, tales como IM encriptado y/o alguna forma de red cerrada/privada. En algunas formas de realización, los correos electrónicos se encriptan para que los pacientes puedan enviar notificaciones al correo electrónico de los usuarios elegido cuando un nuevo correo electrónico llega a su casilla encriptada.

Interfaz de terminal de computador de PC

*Plataforma de administrador principal:*

En algunas realizaciones, la plataforma de administrador principal (por ejemplo, el PC central) se puede caracterizar de la siguiente manera ejemplar y no limitativa: acceso a todas las bases de datos en tiempo real, conjuntos de datos archivados/resultados de análisis, información del paciente, cámaras, etc. Sin restricciones de acceso, el acceso puede estar muy encriptado y los códigos de acceso pueden ser muy limitados en número, solo para pacientes clave de la empresa, por ejemplo. El acceso a ciertos aspectos de la plataforma principal se puede dividir para un acceso limitado a otros gestores, si es necesario. Por ejemplo, los gestores de laboratorio pueden tener acceso a datos de análisis, ciertos gestores de producción tienen acceso a algunos datos de producción, etc.

*Plataforma de gestión regional*

En algunas realizaciones, la plataforma de gestión regional permite el control sobre una serie de sitios y sobre los parámetros seleccionados que pueden ser delegados por la plataforma de administrador principal. Por ejemplo, la persona responsable de formular disoluciones de fertilización por riego en el laboratorio puede tener acceso regional sobre los parámetros del agua de la fertilización por riego/suelo, pero no acceso total 'maestro' a todos los sitios. Este acceso puede restringirse aún más para ser permitido desde las computadoras de la red in situ.

*Plataforma de gestión in situ*

En algunas realizaciones, la plataforma de gestión in situ (p. ej., el PC in situ) proporciona un punto de acceso para la compilación/entrada de datos, Excel, Word, software específico del sistema y/o similares. El acceso/control del sistema abarcará el control sobre los parámetros "filtrados" principales, tales como las series de tiempo/ubicación de la fertilización por riego y/o similares. Cualquier cambio independiente realizado por el gestor in situ, ya sea a través de su interfaz de PC individual, se enviará nuevamente a la gerencia superior necesaria en la forma de un correo electrónico, IM, y/u otro método de alerta elegido. En algunas realizaciones, se prefiere un método de dos alertas como mínimo, y preferiblemente métodos de tres alertas, para una redundancia y responsabilidad adecuadas.

En algunas realizaciones, no se permite el acceso del cultivador/asesor a los PC in situ o de otra manera, y la interacción del cultivador puede tener lugar solo a través del PC individual. El acceso de los consejeros se realizará a través de un PC individual separado con la intención de proporcionar información sobre el producto para informar a los consejeros y, a través de los consejeros, a los consumidores.

*Plataforma de PC individual*

El PC individual atenderá diferentes necesidades para diferentes niveles de gestión y operadores, pero el propósito principal puede ser el uso como una interfaz específica de la empresa y una herramienta de comunicación. En todos los niveles, los usuarios pueden rellenar, gestionar y realizar un seguimiento de sus tareas, así como ingresar datos y notas. En algunas realizaciones, todos los usuarios también pueden enviar y recibir mensajes a otros usuarios dentro de su ámbito. En niveles más altos, los usuarios pueden hacer un seguimiento de las tendencias de datos, ver datos en tiempo real y analizar diversos componentes de datos en diferentes formatos de gráficos y métodos de análisis de su elección. Este análisis aprovechará los datos en la base de datos principal para todos los sitios, lo que permitirá al gestor regional y a los gestores principales hacer un seguimiento de los datos de múltiples sitios desde un dispositivo.

El nivel de interacción en cada nivel puede ocurrir a través de aplicaciones en algunas realizaciones, algunas compartidas por todos los usuarios y otras solo para aquellos con permisos especiales. La mayoría de estas aplicaciones pueden ser adaptaciones específicas basadas en la necesidad de aplicaciones nativas preexistentes (es decir, bloc de notas) o aplicaciones patentadas.



Plataforma de acceso principal: entrada de datos para todas las áreas de producción y/o del lado del paciente. En algunas realizaciones, la plataforma de acceso principal permite ver los datos críticos de cada sitio (s) "de un vistazo". Los datos "de un vistazo" se pueden cambiar tanto en el contenido como en la forma. Por ejemplo, un paciente puede querer compilar los datos de rendimiento para todos los sitios que se muestran en gráficos lineales de series mensuales durante un año anterior, con un gráfico de tendencia de producción del año hasta la fecha para comparación (las partes subrayadas representan variables modificables en la pantalla de un vistazo). Cualquier análisis realizado por algoritmos también podría ser accesible a nivel de PC individual, pero no necesariamente tan en profundidad como está disponible en el nivel de PC in situ. En algunas realizaciones, la plataforma de acceso principal incluye la capacidad de realizar cambios/anulaciones que se actualizan en PC individuales seleccionados (es decir, un cambio de acceso principal en la programación de temperatura nocturna para una determinada celda enviaría notificaciones del cambio, si se desea, y creará un cambio permanente). En algunas realizaciones, los puntos de ajuste del parámetro de acceso principal y otros elementos de parámetros del sistema que están fuera de la autorización de seguridad del gestor regional/gestor del sitio requerirán una contraseña encriptada para ser cambiados. De ser necesario, esto permitiría a los administradores principales otorgar un menor acceso de gestión a ciertos elementos en cada caso.

En algunas realizaciones, la plataforma de acceso principal incluye la capacidad de acceder a registros de pacientes, encuestas, datos de grupos de encuestas, datos de muestras de sangre y todos los demás aspectos del lado del paciente del sistema. La pantalla de inicio de un vistazo para los datos del paciente tendrá la capacidad de mostrar la salida de la prospección de datos algorítmica. Un ejemplo del sistema del paciente sería cuando el paciente realiza su primera visita y envía su información a la base de datos de pacientes, esa información se somete a referencia cruzada con una serie de "puntos de datos" de otros pacientes (tales como enfermedad, edad, sexo, respuestas a la encuesta, preferencia de quimiovar, etc.). Según los resultados de uno o unos pocos algoritmos simples de prospección de datos, se pueden hacer y generar recomendaciones personalizadas en el PC individual del asesor en tiempo real (p. ej., se puede implementar un motor de recomendaciones).

En algunas realizaciones, la plataforma de administrador principal puede incluir la capacidad de establecer los parámetros de recomendación para el proceso de decisión del algoritmo, pero independientemente de los parámetros de recomendación de quimiovar elegidos, en algunas realizaciones, pueden permanecer constantes para todos los pacientes nuevos. De esta manera, se puede construir una base de datos fiable y consistente a lo largo del tiempo, lo que aumentará la "precisión" del sistema. Esta capacidad para que el sistema "aprenda" usando la programación de software de IA (inteligencia artificial), probablemente con algoritmos evolutivos, requerirá una cierta cantidad de tiempo de ingreso de datos de respuesta del paciente antes de que el o los programas puedan discernir qué patrón de decisión produce el resultado favorable que da lugar a una cantidad estadísticamente significativa de veces. El resultado final de este componente del sistema en el nivel de interacción paciente/asesor puede ser un proceso de árbol de decisiones responsable y consistente que esté vinculado a todos los niveles de gestión, eliminando la varianza de las recomendaciones del asesor de una a otra y la posible información errónea. Aunque este ejemplo se refiere a la recomendación de quimiovar, se entiende que también se puede aplicar a otras interacciones paciente/asesor, tales como paciente/POA (punto de asignación) y otros.

Plataforma de gestión regional: la plataforma de gestión regional de PC individual puede permitir a los RM tener capacidades de visualización/comparación de datos de un solo vistazo similares en función a las del administrador principal, pero su contenido está restringido al que está relacionado con el trabajo/proyecto o se ha delegado de otra manera. El ingreso/análisis de datos y la monitorización del sistema pueden ser el uso principal del PC individual para los RM. El control selectivo sobre ciertos parámetros del sistema "delegado principal" podría ser modificado por los RM a través de los PC individuales de la misma forma que lo sería en el PC in situ, pero a través de una interfaz de tableta comparativamente "deconstruida/refinada".

Plataforma de gestión in situ: puede permitir la visión general del sitio y la gestión de varios cultivadores o equipos de cultivo.

Plataforma de cultivador/asesor: puede permitir el ingreso de notas de cultivador en el sistema, y el sistema puede "etiquetar" digitalmente las notas con fecha, hora, número de lote, número de planta, etc. en el sistema para consultarlas más adelante, si es necesario. Los cultivadores deberán tener campos en la aplicación de notación que se completarán con la información adecuada para crear un registro de seguimiento para la etiqueta de entrada.

Habiendo descrito el acceso al sistema, haciendo referencia nuevamente a la Figura 10, se describirán las realizaciones dirigidas a las herramientas de software con respecto al sistema 100, y, a menos que se indique explícitamente otra cosa, se entiende que están dirigidas a aspectos del funcionamiento del sistema de gestión del entorno 104 (también referido como el lado de producción), y/o el sistema de gestión del paciente 106 (también referido como lado del paciente), y/o el aparato informático 102.

Herramienta de ayuda para el análisis del árbol de decisiones - Diseñada con el cultivador/asesor en mente, esta aplicación puede servir como una vía de comunicación entre los gestores y los cultivadores/asesores, así como también como una herramienta de ayuda para ellos. Una función de solución de problemas consiste en una serie de problemas comunes que pueden buscarse y que surgen en el procedimiento diario o, posiblemente, en raras ocasiones. Si surge un problema de este tipo para el que alguien no conoce el flujo de acción correcto para una tarea

en particular, puede consultar esta aplicación para ver un árbol de decisiones/diagrama de flujo sobre cómo debe hacerse de acuerdo con la gestión.

- 5 Esta aplicación puede convertirse en una herramienta de comunicación cuando los gestores, ya sean transitorios regionales o permanentes in situ, eligen cargar árboles de decisión en el sistema. Por ejemplo, si un gestor regional logra y realiza cambios en el procedimiento operativo o quiere reiterar el procedimiento, puede crear rápidamente un diagrama de árbol de decisiones simple (posiblemente campos de entrada preformateados) mientras se encuentra in situ y carga ese sistema en la red. Una vez cargado, está disponible para que otros lo vean cuando sea necesario, y los gestores podrían incluso hacerlo en un formato de lista de verificación en el que los operadores deben marcar los pasos en el proceso hasta que sean competentes.
- 10 Portal de ingreso de datos - El portal de ingreso de datos puede ser la aplicación de ingreso de datos para el PC individual que tendrá diferentes "formularios" para diferentes posiciones de operadores. Por ejemplo, campos de entrada basados en el paciente (es decir: datos de POA, datos de comentarios del paciente, etc.) para asesores y campos de entrada basados en la planta (es decir: número de planta, número de lote, número de paquete, etc.) para cultivadores.
- 15 Herramienta de análisis de datos - La herramienta de análisis de datos puede permitir a los gestores y técnicos la capacidad de modificar sus pantallas de inicio de un vistazo y realizar otros análisis sobre sus datos en el campo. El rango de este análisis puede ser limitado en comparación con la interfaz del PC. Los resultados de un sistema informático de este tipo se pueden dirigir y mostrar de muchas maneras, para que el usuario los elija.
- 20 Genética - Perfiles de terpenos - El sistema está diseñado para analizar, caracterizar y codificar las sutilezas en las diferencias de terpenos a través de un gran número de grupos genéticos separados (según el sistema de código de color), diferentes poblaciones dentro de esos grupos y seguimiento de análisis de series de tiempo donde corresponda (es decir: proporción de terpenos y/o variación de cantidad durante las últimas semanas de desarrollo de la flor). Los individuos se agruparán en diferentes grupos de colores basados inicialmente en algunas características cualitativas tales como 'nariz' (pino, afrutado, etc.) y luego cuantitativamente. El análisis cuantitativo permitirá que cada individuo sea perfilado en la base de datos.
- 25 Perfiles de quimiotipos - Estos pueden tener el mismo marco que el programa de terpenos, pero pueden incluir cannabinoides y otros metabolitos secundarios de interés.
- Bioinformática - El uso de algoritmos evolutivos para ejecutar modelos computarizados de programas de mejoramiento en masa que pueden permitir una mayor eficiencia en la selección de material parental, así como la estimación precisa de los tamaños de población necesarios para los ensayos de campo.
- 30 Algoritmos para datos, sistemas y toma de decisiones - Se pueden usar numerosos algoritmos en cualquier punto de forma individual, simultánea o en conjunto para producir datos nuevos, mantener la funcionalidad y/o la optimización del sistema, compilación y ejecución de programas de control difuso, análisis y/o procesamiento de datos, realizar actualizaciones del sistema y decisiones/cambios 'inteligentes', y monitorizar componentes/sensores del sistema por nombrar algunos. Algunos de los algoritmos usados para abordar los conjuntos de datos dinámicos y los problemas pueden incluir, pero no se limitan a; algoritmos de mínimos cuadrados, algoritmos evolutivos de control directo y/o indirecto, algoritmos de reconocimiento de patrones, algoritmos de fusión de datos y/o de agrupamiento de datos.
- 35 Haciendo referencia nuevamente a la Figura 10, el aparato informático 102 (también referido como "computadora central", el "PC central", etc. véanse las Figuras 11, 12) puede manejar la adquisición, el procesamiento y el análisis de datos de diferentes componentes del sistema 100, incluido el sistema de gestión del entorno 104 y el sistema de gestión del paciente 106. En algunas realizaciones, el aparato informático 102 puede configurarse para hacer el seguimiento tanto de ensayos de cultivos como de pacientes de quimiotipos de interés potencial. Por ejemplo, el aparato informático 102 puede configurarse para hacer el seguimiento de la producción de metabolitos de interés en un cultivo, mientras que también se configura para hacer el seguimiento del metabolismo de esos metabolitos eventuales producidos por las plantas a medida que los consumidores los metabolizan. Por lo tanto, puede hacerse el seguimiento de los ingredientes activos a partir de sus concentraciones en la planta en el campo, a través de la producción y el procesamiento, hasta las concentraciones eventuales como metabolitos en la sangre de los pacientes, después del consumo. De esta manera, los aspectos del funcionamiento del aparato informático 102 pueden definir la relación química completa entre la planta y el ser humano. En algunas realizaciones, esta relación química definida se puede usar para crear mapas, un diagrama de dispersión multidimensional para examinar y/o analizar patrones dentro de una serie de variables metabólicas en todo el sistema increíblemente complejo.
- 40
- 45
- 50
- 55 En algunas realizaciones, una vez que se reciben datos en el aparato informático 102, se pueden realizar un número de acciones, sobre la base de las necesidades de un usuario y sobre la base de los parámetros de acceso al sistema asociados del usuario, como se comentó anteriormente (es decir, un usuario del aparato informático 102, del sistema de gestión del entorno 104, y/o del sistema de gestión del paciente 106). En algunas realizaciones, el aparato informático 102 puede configurarse para implementar uno o más algoritmos para analizar diversos tipos y formas de información que incluyen, pero no se limitan a; datos genéticos, datos de mejoramiento, datos de cultivo de tejidos, datos de ensayos de campo, todos los datos relacionados con el sistema informático, datos de invernadero, datos de

cultivo en interiores, datos originados a partir de sensores ambientales, datos ambientales de otras fuentes, todos los datos relacionados/originados en el paciente, datos de asignación/reembolso, y todos los demás tipos/formas de datos con origen patentado.

5 La información resultante se puede transmitir de nuevo al usuario que la solicitó en la forma que eligió mediante la transmisión de datos bidireccional. Esta transmisión, ya sea una señal inalámbrica o por cable, se puede enrutar a través de la red (no se muestra) y/o se puede encriptar. El usuario puede elegir entonces realizar cambios o actualizaciones en los aspectos controlables/accesibles del sistema 100, si es aplicable. Para cualquier alteración de los parámetros del sistema o cualquier otro aspecto significativo del sistema, puede existir un sistema de retroalimentación para alertas, marcas de tiempo, actualizaciones de procesos computacionales actuales/futuros, conjuntos de datos referenciados y otras señales.

10 De esta manera, los datos de los comentarios de los pacientes pueden impulsar la producción de cannabis de especialidad. Por ejemplo, los datos de los comentarios de los pacientes se pueden usar para optimizar el contenido de aceite de la planta farmacológicamente activo a través de una gran cantidad de técnicas de mejoramiento y cultivo. En algunas realizaciones, el aparato informático 104 puede configurarse para monitorizar las tendencias del mercado e identificar el atractivo, la eficacia y la venta de los productos a medida que el quimiotipo de los productos evoluciona con el tiempo y se refina con los comentarios de los consumidores y los estudios de investigación. En algunas realizaciones, la materia prima que se usa para crear estos productos puede seleccionarse en respuesta a los comentarios en tiempo real recopilados por este sistema de los consumidores. El acoplamiento del desarrollo y la selección de quimiotipos con los comentarios de los consumidores puede permitir la identificación de las tendencias de mercado de los quimiotipos seleccionados en la etapa más temprana posible en el desarrollo del producto. Por ejemplo, el análisis de componentes principales se puede usar para identificar sinergias entre grupos de constituyentes farmacológicamente activos que están ganando terreno con los consumidores por su eficacia medicinal, su atractivo estético o la combinación de ambos.

**Tabla 65** - Datos de crecimiento ejemplares para el almacenamiento en el sistema de crecimiento.

<b>Tabla(s) de lote ejemplar</b>	<b>Tabla Colectiva Ejemplar</b>
identificador del lote (relacionado con la tabla colectiva y la tabla de pacientes)	fecha/hora de llegada del lote colectivo
identificador de la ubicación del lote	identificador del lote colectivo (relacionado con la tabla de lotes)
Identificador de la planta del lote (relacionado con la tabla de plantas)	fecha de la división del lote colectivo en unidades
fecha en la que el lote empezó veg	inventario de unidades colectivas
fecha en la que el lote empezó a florecer	fecha de asignación de la unidad del paciente
fecha(s) de alimentación del lote	identificador de asignación de la unidad de paciente
nutrientes de la(s) fecha(s) de alimentación del lote (seis campos)	reembolso de asignación de la unidad de paciente
condición o condiciones ambientales del lote (fechas) (humedad del suelo, temperatura, humedad, CO2, intensidad de luz)	Análisis de constituyentes de semilla a plasma
notas del cultivador del lote	
ensayo de cannabinoides/terpenoides del lote (resultados, fecha del ensayo, punto de floración)	
resultados del cribado de seguridad del lote (aprobado/no aprobado)	
fecha de la cosecha del lote	
fecha de la pesada de la cosecha del lote	
fecha de recorte del lote	
Fecha de la pesada del recorte de lote	

<u>Tabla(s) de lote ejemplar</u>	<u>Tabla Colectiva Ejemplar</u>
fecha del envasado del lote a granel	
fecha de la pesada del envasado del lote a granel	
fecha/hora de salida del tránsito del lote	

## Ejemplo 24. Mezclas Multiplexadas De Cannabis

5 Algunas realizaciones de la presente descripción se dirigen a la producción de mezclas multiplexadas de cannabis (MCM). En algunas realizaciones, la MCM comprende al menos una base de planta de cannabis y uno o más fortificantes de reserva para crear mezclas de cannabis medicinales personalizadas para el tratamiento de una enfermedad o trastorno particular. En algunas realizaciones, dicha base de cannabis comprende una de las variedades de cannabis de la presente descripción o cualquier otra variedad de cannabis conocida en la técnica. En algunas realizaciones, la variedad elegida como base de cannabis se selecciona por su perfil de cannabinoides. En otras realizaciones, la base de cannabis se selecciona por su perfil de terpenos creando un aroma/sensación organoléptica deseable o un efecto de séquito deseado.

10 Además de la base de cannabis, la MCM incluye uno o más fortificantes de reserva. En algunas realizaciones, los fortificantes de reserva mejoran la MCM al suplementar la base de cannabis con THC, CBD, CBG u otros cannabinoides (por ejemplo, la adición de fortificantes de CBD para suplementar una base de cannabis con alto contenido de THC). En algunas realizaciones, los suplementar de reserva mejoran la MCM al suplementar la base de cannabis con terpenos tales como limoneno, pineno, mirceno, linalool, betacarofileno, fitol, terpinoleno, terpeno, ocimeno, óxido de cariofileno, alfa-humuleno o combinaciones de los mismos.

15 En una realización, la reserva de fortificante comprende material vegetal que puede mezclarse con la base de cannabis. Las reservas de fortificantes de cannabinoides pueden incluir una o más de las variedades de cannabis de la presente descripción o cualquier otro cannabis conocido en la técnica. En algunas realizaciones, la variedad elegida como el fortificante de reserva de cannabis se selecciona sobre la base de su perfil de cannabinoides. En otras realizaciones, el fortificante de cannabis se selecciona sobre la base de su perfil de sabor. En algunas realizaciones, el fortificante de cannabis se selecciona sobre la base de su capacidad para reducir los efectos secundarios debidos al THC.

20 En una realización, la reserva de fortificante comprende hierbas tales como albahaca, orégano, romero, salvia u otras hierbas con perfiles de terpenos deseados. En una realización, la reserva de fortificante se selecciona sobre la base de su perfil de sabor (por ejemplo, para proporcionar al paciente una mezcla adaptada a sus preferencias de sabor, aroma y organolépticas para su uso medicinal o recreativo). En otras realizaciones, la reserva de fortificante se selecciona sobre la base de su capacidad para tratar una enfermedad (por ejemplo, la adición de romero que contiene pineno por sus propiedades antiinflamatorias). En otras realizaciones, la reserva de fortificante se selecciona sobre la base de sus efectos de séquito con el cannabis (British Journal of Pharmacology 163.7 (2011): 1344-1364).

25 En algunas formas de realización, los fortificantes d reserva del cannabis están en forma de extractos, tales como suspensiones de sólidos de cannabis o aceites esenciales (OE). Se puede usar cualquier medio comúnmente usado en la técnica para aislar agentes de cannabis particulares para preparar las reservas de fortificantes. Por ejemplo, se pueden producir fortificantes cannabinoides con alto contenido de THC (I), CBD (II) y/o CBG (IV) al eliminar del extracto las plantas con fenotipo I, II o IV que tienen un alto contenido de THC, CBD , y/o CBG. Los terpenos se destilan del extracto por extracción supercrítica para proporcionar un lodo crudo, que luego se adapta al invierno para eliminar las ceras.

30 Para preparar los fortificantes con alto contenido de EO de terpenos, se producen plantas que tienen las concentraciones deseadas de terpenos: estos incluyen, pero no se limitan a, terpinoleno, alfa-felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cari, mirceno y/o fitol. El extracto con alto contenido de terpenos se retira de las plantas, y luego se destila al vapor para proporcionar fortificantes de terpeno de reserva con alto contenido de limoneno, pineno, mirceno, Linalool, cariofileno y/o fitol. Dado que estos compuestos pueden extraerse juntos, podría ser necesario destilar fraccionadamente el crudo para enriquecer aún más el compuesto deseado.

35 Para la extracción a pequeña escala de terpenos, se carga un matraz de fondo redondo de 500 mL con 50-100 g de flores de cannabis molidas u otra planta productora de terpenos y aproximadamente 300 mL de agua. El matraz está equipado con un adaptador claisen, una cabeza de destilación, un condensador enfriado por agua, un receptor de 250 mL, un termómetro y un embudo de separación. Se aplica calor hasta que se alcanza una tasa constante de destilación (una gota cada 2-5 segundos). A medida que se agota el agua en el matraz, se añade más a través del embudo de separación. Continuar este proceso hasta obtener aproximadamente 150 mL de condensado turbio. El condensado se transfiere a un embudo de separación y se extrae dos veces con 30 mL de éter dietílico. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan con un calentamiento muy suave en un rotavapor o bajo un flujo suave de

nitrógeno. El condensado se almacena en la oscuridad a -20 °C. El destilado de vapor puro se rocía sobre la MCM para fortalecer el contenido de terpenos.

5 En algunas realizaciones, la base de cannabis a la que se añade la reserva de fortificante con alto contenido de cannabinoides o terpenos se prepara a partir de cualquiera y todas las diversas cepas descritas en la presente memoria, u otras conocidas en la técnica, mediante extracción supercrítica. Esto proporciona la relación de cannabinoides base que conserva las cualidades subjetivas de la cepa, ya que todos los cannabinoides, terpenos y ceras todavía están presentes.

10 Aunque el cannabis puede usarse para tratar varios síntomas, no es una cura igual para todos. Las enfermedades pueden tratarse más efectivamente si los medicamentos de cannabis usados para tratar los síntomas se adaptan a cada enfermedad con composiciones específicas de cannabinoides y terpenos. Se ha sugerido, por ejemplo, que varias relaciones de THC:CBD serían más efectivas en el tratamiento de una variedad de enfermedades (Tabla 68 y Solicitud de Patente de EE. UU. No. de serie 11/628.814). Además, la presente descripción ha descubierto el efecto de varios terpenos en el estado de ánimo, la ansiedad, la comodidad emocional, etc. de los voluntarios (Ejemplos 9, 10, 11 y 14). En algunas realizaciones, la medicina adaptada se proporciona a través del mejoramiento del cannabis de especialidad de la presente descripción. En otras realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción se usa en MCM para mejorar aún más los perfiles de cannabinoides y terpenos. En algunas realizaciones, las MCM se producen usando otras variedades de cannabis conocidas. En algunas realizaciones, las MCM se adaptan a un efecto medicinal o recreativo deseado.

20 Las concentraciones de los diversos agentes activos presentes en el medicamento de cannabis multiplexado variarán dependiendo de lo que se haya determinado como la dosificación óptima para cualquier enfermedad o trastorno en particular que se esté tratando. Dependiendo de la afección que se esté tratando y de las cualidades subjetivas deseadas (tales como aroma, sabor y sensación organoléptica), la base se fortifica entonces con un reserva con un alto contenido de cannabinoides y/o terpenos para proporcionar la preparación final de acuerdo con el siguiente diagrama de flujo en la Figura 13. Una lista no exhaustiva de ejemplos de MCM para tratar diversas enfermedades se describe en la Tabla 66. En algunas realizaciones, las MCM son un método macroscópico de control de la dosificación mediante la manipulación de proporciones de mezclas agonistas-antagonistas que explotan la relación de cada cannabinoide con los receptores cannabinoides del cuerpo humano. En algunas realizaciones, las MCM adaptan aún más los efectos de las mezclas de cannabis mediante el uso de los efectos individuales únicos y de séquito de cada terpeno.

30 **Tabla 66** - Ejemplo de mezclas multiplexadas de cannabis.

ENFERMEDAD	BASE DE CB	FORTIFICANTE DE CB	FORTIFICANTE DE TERPENO
Avulsión del plexo braquial	Variedad de THC	Variedad de CBDV	mirceno y eucaliptol
Artritis	Variedad de THC	Variedad de CBD	linalool
Cinetosis	Variedad de THC	Variedad de CBD	limoneno
Convulsiones	Variedad de THCV	Variedad de CBDV	pineno
Dolor neuropático	Variedad de THC	-	mirceno y linalool
Pérdida de peso	Variedad de THCV	Variedad de CBDV	cineol
Depresión	Variedades de CBG y CBC	Variedad de THC	linalool
Síndrome del intestino irritable	Variedades de CBD	Variedad de THC	limoneno
Dolor por cáncer	Variedad de THC	Variedad de CBD	mirceno y eucaliptol
Colesterol HDL bajo	Variedad de THCV	Variedad de CBD	mirceno

Ejemplo 25. Dosis mezcladas en envase de burbujas

35 Es importante que el cannabis de especialidad y las MCM de la presente descripción sean estables y posean una larga vida útil cuando se preparan para su distribución a los usuarios para usos medicinales y recreativos. Esto se logra a través del secado y curado adecuados del producto de cannabis de especialidad procesado. En una realización, la vida útil del cannabis de especialidad, MCM, o los extractos de cannabis de la presente descripción se puede aumentar mediante un envase hermético adecuado, tal como en un envase de burbujas o en un envase blíster. Una realización del envase blíster se esquematiza en la Figura 14. En algunas realizaciones, los envases blíster de la presente descripción se pueden usar con cualquier producto de cannabis.

La longevidad (es decir, la vida útil) del cannabis envasado puede prolongarse aún más mediante el envase en atmósfera modificada (MAP), una técnica usada para prolongar la vida útil de los alimentos frescos o procesados mínimamente. En esta técnica de conservación, el aire que rodea el producto en el envase se elimina al vacío o se modifica para contener diferentes niveles de nitrógeno, oxígeno y dióxido de carbono.

- 5 Los productos de cannabis de especialidad de la presente descripción, incluidas las composiciones de cannabis mezcladas descritas en la presente memoria, pueden envasarse en un paquete de burbujas en unidades de dosis múltiples o únicas para aumentar la longevidad del producto. Cada unidad de dosis única envasada en el envase de burbujas comprenderá la dosis óptima de cannabinoides y terpenos identificada por la presente descripción. En una  
10 realización, las composiciones de la descripción se envasan como unidades de dosis única para garantizar que el paciente reciba una dosis correcta y estandarizada y para proteger la integridad del producto.

#### Ejemplo 26. Uso de la Descripción como Expectorante

Cuando se vaporiza e inhala, las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción son un expectorante efectivo. El uso de CB que contienen las variedades de cannabis de especialidad descritas en la presente memoria se puede usar, por ejemplo, en el tratamiento de la congestión y las enfermedades respiratorias superiores.

- 15 Un mecanismo a través del cual el cannabis de especialidad puede actuar como un expectorante es a través de la actividad del hidrato de terpina, un precursor del terpineol que se ha identificado en varias cepas de cannabis (Véase, Ross y ElSohly, (1996). J. Nat. Prod. 59:49-51 y Fishedick et al., (2010) Phytochemistry 71:2058-2073). La presencia de terpineol, en lugar de hidrato de terpina, en las muestras después de secar y calentar el cannabis puede deberse a una reacción de deshidratación de hidrato de terpina a terpineol en condiciones térmicas. Este proceso químico  
20 puede no ocurrir si el cannabis está expuesto al calor más bajo de un vaporizador.

- La inhalación de los vapores producidos por cannabis de especialidad que contienen un alto contenido de CB expuesto a un calor más bajo puede actuar como un expectorante efectivo y puede ser útil en el tratamiento de la congestión. El hidrato de terpina se usó comúnmente en el tratamiento de la bronquitis aguda y crónica, pero fue retirado del mercado por la FDA, que citó una falta de eficacia (Véase, Código de Regulaciones Federales, Título 21, Volumen 5,  
25 1 de abril de 2009). Sin embargo, las formulaciones estudiadas fueron formulaciones orales que comprendían hidrato de terpina, no hidrato de terpina vaporizado inhalado que puede resultar más efectivo.

#### Ejemplo 27. Peletización de cannabis de especialidad para tazones, pipas o vaporizadores.

- El cannabis de especialidad de la presente descripción se usará para crear tazones pre-prensados de cannabis mezclado y peletizado. En algunas realizaciones, las MCM del Ejemplo 24 también pueden peletizarse. Se usó un  
30 diseño novedoso y densidad de pellets para optimizar la dosificación para la administración de cannabinoides en vapor y quemados. El propósito de esta descripción es maximizar el área de superficie expuesta del material peletizado para maximizar el contacto con el aire caliente para lograr una vaporización óptima. En una realización, la forma del pellet de cannabis es una forma de 'moneda' muy delgada.

- En otra realización, la forma del pellet de cannabis de la presente descripción es un "cono truncado" (Figura 15). En algunas realizaciones, las dimensiones de la forma de pellet de cannabis pueden variar para su uso con varios métodos para fumar. En algunas realizaciones, el pellet de "cono truncado" tiene un diámetro de base más pequeño "t" de ,5 mm, 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3,5 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm, 5,5 mm, 6 mm, 6,5 mm, 7 mm, 7,5 mm, 8 mm, 8,5 mm, 9 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm , 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm , 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros.

- 45 En algunas formas de realización, el pellet de "cono truncado" tiene un diámetro de base más grande "b" de ,5 mm, 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3,5 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm, 5,5 mm, 6 mm, 6,5 mm, 7 mm, 7,5 mm, 8 mm, 8,5 mm, 9 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm , 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm , 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros

- 55 En algunas realizaciones, el pellet de "cono truncado" tiene una altura de cono "h" de ,1 mm, ,2 mm, ,3 mm, ,4 mm, ,5 mm, ,6 mm, ,7 mm, ,8 mm, ,9 mm, 1 mm, 1,1 mm, 1,2 mm, 1,3 mm, 1,4 mm, 1,5 mm, 1,6 mm, 1,7 mm, 1,8 mm, 1,9 mm, 2,0 mm, 2,1 mm, 2,2 mm, 2,3 mm, 2,4 mm, 2,5 mm, 2,6 mm, 2,7 mm, 2,8 mm, 2,9 mm, 3,0 mm, 3,1 mm, 3,2 mm, 3,3 mm, 3,4 mm, 3,5 mm, 3,6 mm, 3,7 mm, 3,8 mm, 3,9 mm, 4,0 mm, 4,1 mm, 4,2 mm, 4,3 mm, 4,4 mm, 4,5 mm , 4,6 mm, 4,7 mm, 4,8 mm, 4,9 mm, 5,0 mm, 5,1 mm, 5,2 mm, 5,3 mm, 5,4 mm, 5,5 mm, 5,6 mm, 5,7 mm, 5,8 mm, 5,9 mm,

5 6,0 mm, 6,1 mm, 6,2 mm, 6,3 mm, 6,4 mm, 6,5 mm, 6,6 mm, 6,7 mm, 6,8 mm, 6,9 mm, 7,0 mm, 7,1 mm, 7,2 mm, 7,3 mm, 7,4 mm, 7,5 mm, 7,6 mm, 7,7 mm, 7,8 mm, 7,9 mm, 8,0 mm, 8,1 mm, 8,2 mm, 8,3 mm, 8,4 mm, 8,5 mm, 8,6 mm, 8,7 mm, 8,8 mm, 8,9 mm, 9,0 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm, 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm, 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros.

10 En otra realización, la forma del pellet de cannabis de la presente descripción es una "forma de toroide" (Figura 16). En algunas realizaciones, las dimensiones de la forma del pellet de cannabis pueden variar para su uso con varios métodos para fumar. En algunas realizaciones, el pellet de "forma de toroide" tiene un diámetro externo de toroide "od" de ,5 mm, 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3,5 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm, 5,5 mm, 6 mm, 6,5 mm, 7 mm, 7,5 mm, 8 mm, 8,5 mm, 9 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm, 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm, 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros.

25 En algunas formas de realización, el pellet "en forma de toroide" tiene un diámetro interno "b" de ,5 mm, 1 mm, 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, 3,5 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm, 5,5 mm, 6 mm, 6,5 mm, 7 mm, 7,5 mm, 8 mm, 8,5 mm, 9 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm, 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm, 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros.

30 En algunas realizaciones, el pellet de "forma de toroide" tiene una altura de toroide "dh" de ,1 mm, ,2 mm, ,3 mm, ,4 mm, ,5 mm, ,6 mm, ,7 mm, ,8 mm, ,9 mm, 1 mm, 1,1 mm, 1,2 mm, 1,3 mm, 1,4 mm, 1,5 mm, 1,6 mm, 1,7 mm, 1,8 mm, 1,9 mm, 2,0 mm, 2,1 mm, 2,2 mm, 2,3 mm, 2,4 mm, 2,5 mm, 2,6 mm, 2,7 mm, 2,8 mm, 2,9 mm, 3,0 mm, 3,1 mm, 3,2 mm, 3,3 mm, 3,4 mm, 3,5 mm, 3,6 mm, 3,7 mm, 3,8 mm, 3,9 mm, 4,0 mm, 4,1 mm, 4,2 mm, 4,3 mm, 4,4 mm, 4,5 mm, 4,6 mm, 4,7 mm, 4,8 mm, 4,9 mm, 5,0 mm, 5,1 mm, 5,2 mm, 5,3 mm, 5,4 mm, 5,5 mm, 5,6 mm, 5,7 mm, 5,8 mm, 5,9 mm, 6,0 mm, 6,1 mm, 6,2 mm, 6,3 mm, 6,4 mm, 6,5 mm, 6,6 mm, 6,7 mm, 6,8 mm, 6,9 mm, 7,0 mm, 7,1 mm, 7,2 mm, 7,3 mm, 7,4 mm, 7,5 mm, 7,6 mm, 7,7 mm, 7,8 mm, 7,9 mm, 8,0 mm, 8,1 mm, 8,2 mm, 8,3 mm, 8,4 mm, 8,5 mm, 8,6 mm, 8,7 mm, 8,8 mm, 8,9 mm, 9,0 mm, 9,5 mm, 10 mm, 10,5 mm, 11 mm, 11,5 mm, 12 mm, 12,5 mm, 13 mm, 13,5 mm, 14 mm, 14,5 mm, 15 mm, 15,5 mm, 16 mm, 16,5 mm, 17 mm, 17,5 mm, 18 mm, 18,5 mm, 19 mm, 19,5 mm, 20 mm, 20,5 mm, 21 mm, 21,5 mm, 22 mm, 22,5 mm, 23 mm, 23,5 mm, 24 mm, 24,5 mm, 25 mm, 25,5 mm, 26 mm, 26,5 mm, 27 mm, 27,5 mm, 28 mm, 28,5 mm, 29 mm, 29,5 mm, 30 mm, 30,5 mm, 31 mm, 31,5 mm, 32 mm, 32,5 mm, 33 mm, 33,5 mm, 34 mm, 34,5 mm, 35 mm, 35,5 mm, 36 mm, 36,5 mm, 37 mm, 37,5 mm, 38 mm, 38,5 mm, 39 mm, 39,5 mm, 40 mm, 40,5 mm, 41 mm, 41,5 mm, 42 mm, 42,5 mm, 43 mm, 43,5 mm, 44 mm, 44,5 mm, 45 mm, 45,5 mm, 46 mm, 46,5 mm, 47 mm, 47,5 mm, 48 mm, 48,5 mm, 49 mm, 49,5 o 50 milímetros.

45 En algunas realizaciones, los pellets de cannabis de la presente descripción se hacen con troqueles para conformar el cannabis de especialidad, MCM o extractos en formas (Figura 17). En algunas realizaciones, los troqueles de la presente descripción son un troquel de acuñación o un troquel de estampado. Los troqueles de la presente descripción pueden estar hechos de cualquier material capaz de soportar las presiones de formación de pellets tales como acero, plástico duro, madera o cerámica.

50 En algunas realizaciones, los pellets de cannabis de la presente descripción se hacen con una prensa de troquelado. En algunas realizaciones, los pellets de cannabis de la presente descripción se hacen con prensas de troquelado disponibles comercialmente, tales como la prensa de pellets Across EP40 (vendida por Across International). En algunas realizaciones, los troqueles de la presente descripción están diseñados para trabajar con la prensa de pellets. En otras realizaciones, la prensa de pellets ya incluye la herramienta de conformación para pellets de cannabis.

Ejemplo 28. Extractos/productos de cannabis.

55 El cannabis de especialidad y MCM de la presente descripción se pueden usar para crear diversos extractos o productos de cannabis. Los extractos o productos de cannabis incluyen:

Kief- se refiere a tricomas recolectados de cannabis. Los tricomas del cannabis son las áreas de acumulación de cannabinoides y terpenos. Kief se puede recoger de los contenedores donde se han manipulado las flores de cannabis. Puede obtenerse a partir de la separación mecánica de los tricomas del tejido de inflorescencia a

través de métodos tales como moler flores, o recolectar y escudriñar en el polvo después de la manicura o el manejo del cannabis. Kief puede ser prensado en hachís por conveniencia o almacenamiento.

Hash - a veces conocido como hachís, a menudo se compone de preparaciones de tricomas de cannabis. El hash prensado a partir de kief a menudo es sólido.

5 Hash de burbujas - veces llamado hash de fusión de burbujas puede adquirir propiedades similares a la pasta con dureza y flexibilidad variables. El hash de burbujas generalmente se hace a través de la separación de agua en la que el material de cannabis se coloca en un baño de agua fría y se agita durante un largo tiempo (alrededor de 1 hora). Una vez que la mezcla se asienta, se puede tamizar para recoger el hash.

10 Aceites reducidos con disolventes - a veces también conocidos como aceite de hash, aceite de miel o hash de fusión completa, entre otros nombres. Este tipo de aceite de cannabis se fabrica empapando material vegetal en un disolvente químico. Después de separar el material vegetal, el disolvente se puede hervir o evaporar, dejando el aceite. El aceite de hash butano se produce al pasar butano sobre el cannabis y luego dejado que el butano se evapore. Budder o cera se produce a través de la extracción con isopropilo del cannabis. La sustancia resultante es una pasta marrón dorada semejante a cera.

15 Tinturas - son extractos alcohólicos del cannabis. Estos se hacen generalmente mezclando material de cannabis con etanol de alta graduación y separando el material vegetal.

Jugo E - son extractos de cannabis disueltos en propilenglicol, glicerina vegetal o una combinación de ambos. Algunas formulaciones de jugo E también incluirán polietilenglicol y saborizantes. El jugo E tiende a ser menos viscoso que los aceites reducidos con disolventes y se consume comúnmente en los cigarrillos electrónicos o en los vaporizadores de pluma.

Si bien estos tipos de extractos se han convertido en una forma popular de consumo de cannabis, los métodos de extracción a menudo conducen a material con poco o ningún perfil de terpenos. Es decir, los métodos de cosecha, almacenamiento, manejo y extracción producen un extracto que es rico en cannabinoides, pero a menudo carece de terpenos.

25 Los métodos de extracción de la presente descripción están diseñados para preservar tanto los cannabinoides como los terpenos. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción se extrae a través de métodos que preservan los cannabinoides y los terpenos. En otras realizaciones, dichos métodos pueden usarse con cualquier planta de cannabis. Los extractos de la presente descripción están diseñados para producir productos para el consumo humano o animal mediante inhalación (mediante combinación, vaporización y nebulización), absorción bucal dentro de la boca, administración oral y métodos de administración de aplicación tópica. La presente descripción enseña un método optimizado en el que extraemos compuestos de interés, extrayendo en el momento en que la planta cosechada secada ha alcanzado el 15% en peso de agua, lo que minimiza la pérdida de terpenos y volátiles de la planta de interés. Por lo general, los tallos aún están 'frescos' y 'gomosos' debido a la evaporación que tiene lugar. Este período de tiempo (o si se congela en este punto del proceso) permite que el extractor minimice la pérdida de terpenos en la evaporación. Existe una correlación directa entre frío/lento/seco y la preservación de los aceites esenciales. Por lo tanto, existe una correlación directa con la pérdida de EO en flores que se secan demasiado rápido o en condiciones de mucho calor o simplemente se secan demasiado (<10% de H<sub>2</sub>O). La extracción química de nuestras variedades cultivadas se puede realizar empleando disolventes polares y no polares en varias fases a presiones y temperaturas variables para extraer selectiva o exhaustivamente terpenos, cannabinoides y otros compuestos de sabor, fragancia o valor farmacológico para uso individual o combinado en la formulación de nuestros productos. Las extracciones pueden moldearse y conformarse en envases de dosis única o múltiple, p. ej., dabs, pellets y cargas. Los disolventes empleados para la extracción selectiva de nuestras variedades cultivadas pueden incluir agua, dióxido de carbono, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, butano, propano, etanol, alcohol isopropílico, hexano y limoneno, en combinación o en serie. También podemos extraer compuestos de interés mecánicamente tamizando las partes de la planta que producen esos compuestos. La medición de la parte de la planta, es decir, la cabeza de la glándula del tricoma, a tamizar mediante microscopía óptica o electrónica puede ayudar en la selección del tamaño óptimo de poro del tamiz, que varía de 30 a 130 micrómetros, para capturar la parte de la planta de interés. Los métodos de extracción química y mecánica de la presente descripción se pueden usar para producir productos que combinan extracciones químicas con partes de plantas que contienen compuestos de interés. Los extractos de la presente descripción también se pueden combinar con compuestos puros de interés para las extracciones, p. ej., cannabinoides o terpenos para mejorar o modificar aún más la fragancia, el sabor o la farmacología de la formulación resultante. En algunas realizaciones, las extracciones se suplementan con terpenos o cannabinoides para ajustar cualquier pérdida de esos compuestos durante los procesos de extracción. En algunas realizaciones, los extractos de cannabis de la presente descripción imitan la química del material de la flor de cannabis. En algunas realizaciones, los extractos de cannabis de la presente descripción serán aproximadamente del mismo perfil de cannabinoides y terpenos de las flores secas del cannabis de especialidad de la presente descripción.

Los extractos de la presente descripción pueden usarse para vaporización, producción de jugo e o tintura para cigarrillos electrónicos, o para la producción de otros productos consumibles tales como comestibles o productos para untar tópicos.



## Ejemplo 29. Uso de cannabis de especialidad en comestibles.

Los comestibles de cannabis, tales como los dulces, los brownies y otros alimentos, son un método popular para consumir cannabis con fines medicinales y recreativos. En algunas realizaciones, el cannabis de especialidad de la presente descripción se usa para hacer comestibles de cannabis. La mayoría de las recetas de comestibles de cannabis comienzan con la extracción de cannabinoides y terpenos que luego se usan como un ingrediente en varias recetas comestibles. En una realización, el extracto de cannabis usado para hacer comestibles a partir del cannabis de especialidad de la presente descripción es la mantequilla de cannabis. La mantequilla de cannabis se hace derritiendo la mantequilla (no la margarina) en un recipiente con cannabis y dejándola cocer a fuego lento durante aproximadamente media hora, o hasta que la mantequilla se ponga verde. Luego, la mantequilla se enfría y se usa en recetas normales. Otros métodos de extracción para comestibles incluyen la extracción en aceite de cocina, leche, crema, harina (moler el cannabis y mezclarlo con harina para hornear). Se cree que los medios de extracción/comestibles ricos en lípidos facilitan la absorción de los cannabinoides en el torrente sanguíneo. El THC absorbido por el cuerpo es convertido por el hígado en 11-hidroxi-THC. Esta modificación aumenta la capacidad de la molécula de THC para unirse al receptor CB1 y también facilita el cruce de la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la potencia y la duración de sus efectos. Para obtener información adicional sobre diversos comestibles que pueden producirse con el cannabis de especialidad de la presente descripción, por favor véanse (Sarah Conrique "The Vegan Stoner Cookbook: 100 easy Vegan Recipes to Much" ISBN 1607744643; "Official High Times Cannabis Cookbook" ASIN B00HB7YI8U; Bliss Cameron "Marijuana Cooking: Good Medicine Made Easy" ISBN 1931160325; Tim Pilcher "The Cannabis Cookbook: Over 35 Tasty Recipes for Meals, Munchies, and More" ISBN 0762430907)

## Ejemplo 30. Regímenes de dosificación de medicamentos multiplexados de cannabis

*Voluntarios*

Independientemente de la afección que se esté tratando, se evalúan dos grupos separados de voluntarios: uno compuesto por usuarios novatos de cannabis y otro compuesto por usuarios experimentados de cannabis. Es útil conocer el historial de uso pasado de cannabis de los voluntarios, ya que la tolerancia puede ocurrir en usuarios experimentados, quienes, por lo tanto, experimentarán los efectos terapéuticos de la formulación multiplexada de cannabis de manera diferente a aquellos sin tolerancia. Sin embargo, la tasa y la duración de la tolerancia varía con los diferentes efectos; un individuo en particular puede haber desarrollado tolerancia a un agente de cannabis, pero no a otro. Esto realmente puede servir para aumentar el margen terapéutico dependiendo de la afección. Por ejemplo, la tolerancia al deterioro cognitivo y psicomotor, el efecto psicológico, la taquicardia y la hipertensión ortostática tienden a desarrollarse con bastante rapidez y los usuarios crónicos pueden no experimentar estos efectos secundarios perjudiciales, mientras se benefician de los efectos analgésicos u otros efectos terapéuticos del cannabis. A la inversa, el usuario novato que no tiene tolerancia, puede ser sometido lentamente a una escalada de dosis (p. ej., durante 30 días o más) para generar tolerancia a estos efectos antes de administrar dosis terapéuticas. Muchas veces, la disforia que experimentan los usuarios novatos es suficiente para causar la interrupción del tratamiento, y una escalada lenta de la dosis que ayuda a inducir tolerancia a los efectos secundarios perjudiciales puede aliviar esto.

La biodistribución y la PK de los agentes activos del cannabis administrados por vía oral o por inhalación difiere sustancialmente. Una afección aguda puede responder mejor a una formulación inhalada, mientras que una afección crónica puede responder mejor a las concentraciones plasmáticas prolongadas resultantes de la administración oral. Los niveles más altos de 11-OH-THC (y/o CB) formados a partir del metabolismo de primer paso después de la administración de la formulación oral, que es más potente y tiene una mejor penetración de la barrera hematoencefálica que el compuesto parental, tienen implicaciones para las afecciones neurológicas. Los estudios de dosificación descritos en la presente memoria evalúan los efectos de varias dosis de las formulaciones multiplexadas de cannabis cuando se administran por vía oral o por inhalación.

*Formulaciones*

Las cantidades y tipos de bases, fortificantes de cannabinoides y terpenos están diseñados para tener un efecto sinérgico en las afecciones que se están tratando. La señalización multiplexada que resulta de la sinergia de los componentes puede ser más efectiva que cualquier componente individual solo y está adaptada para lograr los efectos deseados. Por ejemplo, se ha mostrado que la analgesia está mediada por los receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, TRPV-1 y  $\alpha_2$ -AR, lo que sugiere que una mezcla de componentes de THC (que actúa sobre CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>), TRPV-1 (que actúa sobre el CBD), CBG (que actúa sobre  $\alpha_2$ -AR) y  $\beta$ -mirceno (que actúa sobre  $\alpha_2$ -AR) será terapéutica. De manera similar, si la causa del dolor es la inflamación, que está mediada por TNF- $\alpha$  y PGE-1, entonces los efectos sinérgicos de un medicamento multiplexado que comprende extracto rico en CBD, que contrarresta el TNF- $\alpha$  y el  $\alpha$ -pineno, que contrarresta la PGE-1, demuestra una terapéutica más efectiva que los extractos que no contienen estos dos compuestos. La siguiente Tabla 67 muestra algunos ejemplos de las diversas indicaciones clínicas que se tratan con formulaciones de cannabis, los cannabinoides y terpenoides que son agentes terapéuticos efectivos para cada indicación clínica, y las vías en las que influye cada cannabinoide.

Tabla 67- Lista no exhaustiva de indicaciones clínicas que pueden tratarse con cannabis.

Acción farmacológica		Cannabinoides					Terpenos					
		THC	CBD	CBG	CBC	CBN	THCV	Limonenol	$\alpha$ -pinenol	$\beta$ -cariofileno	Linalool	$\beta$ -cariofileno
Indicación clínica relevante												
<b>Neuroprotector</b>		√	√									
Enfermedad de Parkinson		Regulación a la baja de glutamato	Regulación a la baja de [Ca <sup>2+</sup> ]									
Enfermedad de Alzheimer		Regulación a la baja de [Ca <sup>2+</sup> ]	Regulación a la baja de ROS									
MS		antioxidante	antioxidante									
Ictus												
<b>Vasorrelajante</b>		√	√									
Glaucoma		(+)PPAR $\gamma$	(+)PPAR $\gamma$									
<b>Estimulante del apetito</b>		√										
Anorexia		Regulación a la baja de leptina										
Caquexia		(+)PPAR $\gamma$										
Desgaste por SIDA												
<b>Antiproliferativo</b>		√	√	√	√	√						
		(-)TRPM8	al alza de [Ca <sup>2+</sup> ]	(-)TRPM8	(-)TRPM8							
			al alza de ROS									
			(+)CB <sub>2</sub>									
			(-)TRPM8									
<b>Antiprocínético intestinal</b>		√	√									

Cannabinoide						Terpeno				
	Diarrea		(-)Ca <sub>1</sub>							
			Regulación a la baja de FAAH							
<b>Inmunosupresor</b>		√	√							
	Alergias	Regulación a la baja de las células T	Regulación a la baja de las células T							
	MS	Regulación a la baja de citoquinas								
	RA	Regulación a la baja de interleuquinas								
	IBS									
<b>Antiinflamatorio</b>		√	√		√			√	√	√
	Dolor	Regulación a la baja de IFN $\gamma$	Regulación a la baja de TNF $\alpha$		(+)TRP AI			PGE1	PGE2	PGE1
	MS	Regulación a la baja de interleuquinas	Regulación a la baja de la captación de ADO							
	Enfermedad de Crohn	(+)PPAR $\gamma$								
	Artritis									
<b>Sedante</b>		√	√		√				√	√
	Trastornos del sueño									
<b>Antiepiléptico</b>		√	√	√		√				√
	Epilepsia		Regulación a la baja de [Ca <sup>2+</sup> ]	Regulación a la baja de la captación de GABA		(-)CB <sub>1</sub>				Anti Glu
			(+)5HT <sub>1A</sub>			Regulación a la baja de GABA				
			Regulación a la baja de la captación de ADO							
<b>Antiemético</b>		√	√							
	CIE									
<b>Ansiolítico</b>		√	√	√			√			√

	Trastorno de pánico		(+)5HT <sub>1A</sub>	Regulación a la baja de la captación de GABA				5HT <sub>1A</sub>			
	Trastorno de ansiedad social		(+)CB <sub>1</sub>								
	Trastorno de ansiedad generalizada										
	PTSD										
<b>Antidepresivo</b>		√	√	√				√			
	Depresión			(-)5HT <sub>1A</sub>							
<b>Antipsicótico</b>			(+)TRPV1								
<b>Antiespasmódico</b>		√	√	√							
	MS			Regulación a la baja de la captación de GABA							
	Lesión de la médula espinal										
	Parálisis cerebral										
<b>Analgésico</b>		√	√	√	√	√			√	√	
	MS	CB <sub>1</sub>	(+)TRPV1	(+)TRPV1	(+)TRPA1	(+)TRPV2				A <sub>2A</sub>	
	Dolor postoperatorio	CB <sub>2</sub>	(+)TRPA1	(+)TRPA1							
	Migraña	(+)TRPA1		Regulación a la baja de la captación de GABA							
	Dolor neuropático			bloqueo de α <sub>2</sub>							
	Ciática										
<b>Broncodilatador</b>		√						√			
	Asma										
	Trastornos respiratorios relacionados con el sueño										
<b>Relajante muscular</b>		√		√							
	MS			Regulación a la baja de la captación de GABA							

Los fortificantes de la presente descripción se eligen para reforzar el tratamiento para la afección clínica dada y para poseer un margen terapéutico mejorado, a través de la sinergia de las diversas vías involucradas en la enfermedad o trastorno. La Tabla 67 es un resumen breve, y de ninguna manera completo, de los efectos farmacológicos de diversos cannabinoides y terpenoides representativos, junto con las aplicaciones terapéuticas relevantes. En los casos en los que se ha propuesto un mecanismo, se ha incluido en la tabla.

Otro aspecto importante de esta descripción se encuentra en los efectos farmacológicos combinatorios y sinérgicos de los ingredientes activos de cannabinoides y terpenos presentes en el cannabis. Por ejemplo, el cannabis recreativo en los EE. UU. ha sido seleccionado (a través del mejoramiento) para contener un alto contenido de tetrahidrocannabinol (THC), ignorando o reduciendo otros compuestos de cannabinoides y terpenoides considerados como compuestos inactivos. Aunque el cannabidiol fue considerado como un compuesto inactivo en el pasado, ahora existe evidencia experimental de que tiene una actividad farmacológica potencialmente beneficiosa diferente a la del THC. También están surgiendo efectos de otros compuestos terpénicos como analgésicos o sustancias antimicrobianas (Russo, Ethan, Br J. Pharmacol: 163(7) 1344-1364 (2011)). Los efectos terapéuticos del cannabis no pueden explicarse satisfactoriamente solo en términos de uno u otro constituyente "activo", sino que son una consecuencia de la combinación de compuestos activos.

Dados los variados efectos individuales y combinatorios referidos anteriormente de los cannabinoides de THC y CBD en diversas enfermedades, la Tabla 68 describe las proporciones preferidas de las concentraciones de THC:CBD para el tratamiento de diversas enfermedades (véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 11/628.814 y la Solicitud de Patente del Reino Unido GB2377633)

**Tabla 68** - Proporciones preferidas de THC:CBD para el tratamiento de diversas enfermedades.

CATEGORÍA	PROPORCIÓN THC:CBS	ENFERMEDAD
THC alto	>95:5	Dolor por cáncer; Migraña; Estimulación del apetito.
Proporción uniforme	50:50	Esclerosis múltiple; Lesión de la médula espinal; Neuropatía periférica; Dolor neurogénico.
Relación amplia	<25:75	Artritis reumatoide; Enfermedad inflamatoria intestinal.
CBD alto	<5:95	Trastornos psicóticos (esquizofrenia); Epilepsia; Trastornos del movimiento; Ictus; Lesión craneal; Modificación de la enfermedad en la artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias; Supresión del apetito

*Subgrupos de voluntarios y controles*

Se estudian grandes grupos de voluntarios (75-100 voluntarios) para evaluar los efectos subjetivos de las formulaciones de cannabis. Para todos los estudios, los grupos de voluntarios se eligen de varias ubicaciones y se eligen de varios dispensarios y/o se solicitan, si es difícil encontrar voluntarios sin exposición a drogas. Estos voluntarios se subdividen en usuarios experimentados y principiantes de cannabis, y luego, si la indicación clínica lo justifica, se subdividen en aquellos que reciben formulaciones orales e inhaladas. Debido a la biodisponibilidad extremadamente variable, los regímenes de dosificación se adaptan a la indicación y al voluntario. Todos los estudios se realizan con la supervisión y evaluación médica y/o psicológica apropiada. Hay varios grupos de placebo, con los voluntarios que reciben placebos completos, un placebo que no contiene cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contienen terpenos y solo cannabinoides. Esto servirá para establecer no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia. El placebo completo se genera a partir de grasas y ceras resultantes de la extracción de cannabinoides y se enriquece con terpenos fortificantes para obtener niveles exactos y reproducibles de

terpenos para producir el placebo sin cannabinoides, o se enriquece con cannabinoides fortificantes para obtener niveles exactos y reproducibles de cannabinoides sin los terpenos. Los tratamientos de cannabis para estos estudios incluirán cannabis inhalado, bucal oral o ingerido. En algunas realizaciones, las formulaciones de cannabis inhalado son el cannabis de especialidad de la presente descripción. En otras realizaciones, las formulaciones de cannabis inhalado son extractos derivados del cannabis de especialidad de la presente descripción. En otras realizaciones, la dosis oral de cannabis se prepara a partir de extractos de cannabis de especialidad de la presente descripción.

#### *Indicaciones clínicas propuestas*

Los estudios evalúan en primer lugar los niveles plasmáticos predecibles y reproducibles de los agentes activos de cannabis tanto en un voluntario como entre diferentes voluntarios, que recibieron los medicamentos multiplexados por vía oral o por inhalación. Una vez que se evalúa esto, se estudia la mitigación de los efectos adversos mediante la escalada de las dosis y/o el examen de las proporciones de ingredientes activos en la formulación multiplexada de cannabis. Una vez establecido esto, se examinan las diversas indicaciones clínicas.

Sobre la base de los mecanismos farmacológicos de acción propuestos, hay una serie de indicaciones clínicas que se evalúan para el tratamiento con medicamentos a base de cannabis. Estas incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Parkinson, de Alzheimer, MS, ictus, glaucoma, anorexia, caquexia (por SIDA, cáncer, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca congestiva), diarrea, alergias, artritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, trastornos del sueño, epilepsia, emesis inducida por quimioterapia, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, depresión, lesión de la médula espinal, parálisis cerebral, dolor postoperatorio, migraña, dolor neuropático, ciática, asma y/o o trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

#### *Terminología*

En los estudios a continuación, los medicamentos son referidos por los componentes principales de la base y los fortificantes.

#### *Estudio 1: Precisión de los regímenes de dosificación y biodisponibilidad*

Tradicionalmente, la administración de cannabis ha dado lugar a biodisponibilidades impredecibles, lo que da lugar a frecuentes casos de sobredosis y/o una dosis insuficiente que dificultan el logro de niveles terapéuticos en la sangre mientras mitigan los eventos adversos de manera predecible. Por lo tanto, la capacidad de proporcionar niveles en plasma sanguíneo predecibles y consistentes tiene una gran utilidad.

En este estudio, los voluntarios se dividen en dos grupos: uno que recibe formulaciones de cannabis inhaladas y otro que recibe formulaciones de cannabis por vía oral. Los que reciben la dosis oral de cannabis se atienen a una estricta dieta previa a la dosificación. La cantidad de la dosis se ajusta al peso corporal (0,05 y 0,1 mg / kg) y, dado que los componentes activos del cannabis son altamente lipófilos, la cantidad de la dosis se ajusta más sobre la base del IMC y/o las mediciones de grasa corporal. Por ejemplo, la dosis basada en el peso corporal se puede multiplicar sobre la base del IMC del voluntario (p. ej., multiplicando la dosis por 0,9 para un IMC <18, 1,0 para un IMC = 18-25, 1,1 para un IMC de 25-30, y 1,3 para un IMC >30). Cada estudio se realiza por triplicado para determinar la variabilidad intra-voluntarios y cada voluntario primero se somete a una dosificación i.v. con la cantidad prescrita de fármaco. La formulación oral se administra en una dosis única, y para minimizar el efecto de las características de fumar, la formulación inhalada se administra en tabletas de tamaño suficiente para ser vaporizada y administrada en una dosis única. Alternativamente, las tabletas a vaporizar se subdividen en "tamaños de unidad" que se administran en rápida sucesión. Se toman muestras de sangre a diversos intervalos y se ensayan para determinar el agente activo del cannabis, así como los metabolitos apropiados. A partir de los datos, se determinan la biodistribución y los parámetros de PK apropiados. Esto se hará midiendo los niveles de cannabinoides del plasma de los voluntarios a lo largo del tiempo después de recibir dichos tratamientos multiplexados (véase la Patente de EE. UU. 6.946.150; Huestis et al., Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. J Anal Toxicol. 1992 sep-oct;16(5):276-82; Huestis, Marilyn, Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodivers. 2007 agosto; 4(8): 1770-1804). Los niveles plasmáticos de cannabinoides se compararán para los mismos voluntarios en diferentes tratamientos para medir los efectos combinatorios de adsorción de fármacos de diferentes combinaciones multiplexadas de cannabinoides y terpenoides. Los niveles plasmáticos de cannabinoides también se compararán entre los voluntarios para adaptar adicionalmente los tratamientos a los voluntarios sobre la base de su diferente absorción de cada cannabinoide.

#### *Estudio 2: Mitigación de los efectos adversos*

Este estudio establece el desarrollo de la tolerancia a los posibles efectos adversos del cannabis, tales como el deterioro cognitivo y psicomotor, el efecto psicológico, la ansiedad y la taquicardia. Esto es importante ya que muchas veces la dosis terapéutica se acerca a la dosis intoxicante y puede causar la interrupción del tratamiento. Solo se emplean en este estudio las formulaciones inhaladas, ya que el inicio del efecto del fármaco es rápido y la duración es más corta, lo que facilita la monitorización. La inhalación de la formulación del fármaco se realiza preferiblemente con un volcano® u otro vaporizador con una producción consistente de vapor. Se les pedirá a los sujetos que tomen

inhalaciones cronometradas, respiraciones contenidas de 10 segundos cronometradas y/o una duración intermedia cronometrada. Los cuestionarios subjetivos y la monitorización de la frecuencia cardíaca se usan para la evaluación.

Los sujetos se dividen en varios grupos y se les administra placebo completo, placebo con solo terpenos, base de THC, base de THC:CBD o base de THC con diferentes niveles y combinaciones de CB tales como CBD, THCV, CBDV, CBGV o, CBG y terpenos seleccionados, tales como fortificantes de limoneno y/o linalool. Los terpenos se elegirán sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en la Tabla 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios realizados en los ejemplos anteriores. A los sujetos se les administran 3 mg, 6 mg o 12 mg de la formulación del fármaco (o los niveles de dosificación determinados a partir del Estudio 1). Los sujetos se subdividen además en los que reciben la dosis máxima en el primer tratamiento y los que experimentan una escalada lenta de la dosis. Esto establece los regímenes de dosificación apropiados y las proporciones de ingredientes ansiolíticos en las formulaciones multiplexadas si se observan eventos adversos en estudios futuros.

#### *Estudio 3: Dolor*

Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen esclerosis múltiple, dolor postoperatorio, migraña, artritis y dolor neuropático (tal como la ciática) y luego se subdividen en aquellos que lo reciben por vía de administración oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. A los voluntarios se les administran los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD o varias cantidades de CB tales como CBD, THCV, CBDV, CBGV o CBG, y terpenos elegidos tales como fortificantes de limoneno y/o linalool. Los terpenos se elegirán sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en la Tabla 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios realizados en los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

#### *Estudio 4: Ansiedad*

Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los voluntarios se subdividen en aquellos que reciben las vías de administración oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. Los voluntarios con SAD reciben un régimen de dosificación más bajo. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD o varias cantidades de CB tales como CBD, THCV, CBDV, CBGV o CBG, y terpenos elegidos como fortificantes de limoneno y/o de linalool. Los terpenos se elegirán sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en la Tabla 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios realizados en los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen psicológico.

#### *Estudio 5: Depresión*

Los voluntarios se subdividen en aquellos que reciben las vías de administración oral (2,5 mg y 5 mg de THC) o inhalada (2,5 mg y 5 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. En este estudio, las dosis más altas no se examinan, ya que solo las dosis bajas de cannabis se han relacionado con el alivio de la depresión. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD o varias cantidades de CB tales como CBD, THCV, CBDV, CBGV o CBG, y terpenos elegidos tales como fortificantes de limoneno y/o de linalool. Los terpenos se elegirán sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en la Tabla 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios realizados en los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen psicológico.

#### *Estudio 6: Alergias, artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, dolor, MS, enfermedad de Crohn, artritis*

Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen alergias, artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, dolor, MS, enfermedad de Crohn y artritis y se subdividen en aquellos que reciben administración por vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. A los voluntarios se les administran los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD, o varias cantidades de CBS, o terpenos tales como fortificantes de pineno, mirceno y/o beta-cariofileno, todos los cuales se han sugerido como inhibidores de las vías de respuesta proinflamatoria e inmune. Se elegirán otros terpenos sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en la Tabla 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios de los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

#### *Estudio 7: Asma, trastornos del sueño y apnea del sueño*

Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen asma leve, apnea central del sueño y apnea obstructiva del sueño y se subdividen en aquellos que reciben administración por la vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg), 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. A los voluntarios se les administran los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD o varias cantidades de pineno, que se ha implicado en la broncodilatación y de mirceno y linalool, que se han sugerido como sedantes. Se elegirán otros terpenos y cannabinoides sobre la base de su capacidad para mitigar

el dolor como se describe en las Tablas 1 y 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios de los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

*Estudio 8: Estimulante del apetito*

5 Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen anorexia, síndrome de desgaste por SIDA y caquexia como resultado de MS o CHF y se subdividen en aquellos que reciben administración por vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base de Estudio 1. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD, el limoneno o el pineno para la ansiedad asociada y el CBG o el limoneno para la depresión asociada. Se elegirán otros terpenos y cannabinoides sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en las Tablas 1 y 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios de los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

*Estudio 9: Neuroprotección*

15 Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen enfermedad de Parkinson leve, de Alzheimer, esclerosis múltiple y posible ictus reciente y se subdividen en aquellos que reciben administración por vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD, el limoneno o el pineno para la ansiedad asociada y el CBG o el limoneno para la depresión asociada. Se elegirán otros terpenos y cannabinoides sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en las Tablas 1 y 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios de los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

*Estudio 10: Esclerosis Múltiple*

25 Los voluntarios se subdividen en aquellos que reciben la administración por vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD o varias proporciones de fortificantes de THC (asociados con los efectos neuroprotectores, inmunosupresores, antiinflamatorios, antiespasmódicos, analgésicos y relajantes musculares), fortificantes de CBD (asociado con efectos neuroprotectores, inmunosupresores, antiinflamatorios, antiespasmódicos y analgésicos), fortificantes de CBG (asociados con efectos antiespasmódicos, analgésicos y relajantes musculares), pineno (asociado con efectos antiinflamatorios), mircenol (asociado con efectos antiinflamatorios y analgésicos), linalool (asociado con efectos analgésicos) y beta-cariofileno (asociado con efectos antiinflamatorios). Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

*Estudio 11: Epilepsia/Migraña*

35 Los voluntarios se agrupan en aquellos que padecen trastornos convulsivos de diferentes clasificaciones y dolores de cabeza en forma de migrañas de diferentes clasificaciones, y se subdividen en aquellos que reciben la administración por vía oral (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC) o inhalada (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg de THC). Los niveles de dosificación también se pueden determinar sobre la base del Estudio 1. Los voluntarios reciben los placebos, la base de THC, la base de THC/CBD y CBD, CBG o fortificantes de linalool, todos los cuales están implicados en las vías antiepilépticas. Se elegirán otros terpenos y cannabinoides sobre la base de su capacidad para mitigar el dolor como se describe en las Tablas 1 y 2 o sobre la base de los resultados de los ensayos en voluntarios de los ejemplos anteriores. Los voluntarios son evaluados a través de un cuestionario y/o examen médico.

Ejemplo 31. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar la avulsión del plexo braquial (profético).

45 En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar los síntomas de la avulsión del plexo braquial. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mircenol, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos de mircenol y linalool), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción THC:CBD de la MCM o cannabis de especialidad será mayor o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio del dolor.



Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita, en la que se realizarán evaluaciones del dolor en la línea base antes de asignar al azar a los sujetos a cada tratamiento. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Esto establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se calificará usando diarios de voluntarios y mediante escalas de medición del dolor aceptadas, tales como el cuadro de puntuación 11 (BS11), el cuestionario de dolor de McGill (MPQ), la Escala de calificación numérica (NRS-11) y la Escala analógica visual (VAS), entre otros (Jensen et al., Clin J Pain, 5(2):153-9 1989; Melzack R, Pain, 1(3):277-99 1975; Hartrick et al., Pain Pract 3(4):310-6, 2003; Huskisson E, Rheumatol. 9 (5): 768-9, 1982). Se hará especial hincapié en el alivio del dolor y las puntuaciones de satisfacción que comparen las rutas orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides de THC y CBD para el tratamiento de los síntomas de avulsión del plexo braquial ya se ha demostrado mediante el uso de extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 10/53.3504). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es tanto efectivo para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, proporciona alivio del dolor y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 32. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar la artritis

En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar la enfermedad y/o los síntomas de la artritis. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos de mirceno y linalool), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBD de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio del dolor.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita, en la que se realizarán evaluaciones del dolor en la línea base antes de asignar al azar a los sujetos a cada tratamiento. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de autoevaluaciones de diario de voluntarios que califiquen la calidad del sueño, el dolor matutino en reposo, el dolor matutino en movimiento, la rigidez matinal y la calidad del sueño. Los cuestionarios de McGill u otros cuestionarios de escala de dolor (p. ej., VAS, BS11, NRS-11, etc.) se completarán en al menos dos puntos temporales experimentales para comparar los cambios en la intensidad actual del dolor y la impresión general del dolor. Se hará especial hincapié en las puntuaciones de dolor y satisfacción general que comparen las rutas orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides de THC y CBD en el tratamiento de los síntomas artríticos ya se ha demostrado usando extractos de medicamentos a base de cannabis (CBME, véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 11/628.814). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es tanto efectivo para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, proporciona alivio del dolor, sueño prolongado y de mejor calidad y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 33. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar la cinetosis

En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para prevenir y/o tratar los síntomas de la cinetosis. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., efectos calmantes del reflujo del estómago del limoneno), así como del sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor

5 picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBG de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3: 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12: 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20 o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio de la cinetosis.

10 Los voluntarios susceptibles a la cinetosis serán cribados a través de un cuestionario y luego sometidos a ensayos que inducen náuseas sin ningún tratamiento con el fin de obtener evaluaciones en la línea base. Los ensayos de inducción de náuseas incluirán una variedad de condiciones no químicas que se sabe que inducen náuseas en voluntarios (Griffin et al. *Aviat Space Environ Med.* 75 (9): 739-748 (2004), Dornhoffer et al., *Otol Neurotol.* 25(5):740-745 (2004), Donohew et al., *Aviat Space Environ Med* 75(8):649-656 (2004), y Duh et al., *Hum Factors* 46(1):142-153 (2004)). En una realización, a los voluntarios se les administrará un tratamiento de medicina de cannabis múltiple seguido de un viaje en automóvil suburbano de 30 minutos con restricciones artificiales a su vista (p. ej., con los ojos vendados), y/o en diferentes asientos. Se les pedirá a los voluntarios que califiquen su nivel de cinetosis en intervalos de 1 minuto y las condiciones del movimiento del vehículo se registrarán en tres ejes para garantizar condiciones de movimiento similares en todos los ensayos. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

20 La efectividad de cada tratamiento se determinará comparando las puntuaciones de la cinetosis de los voluntarios en todos los tratamientos. Se hará hincapié en los tratamientos que reducen la cinetosis y que también sobresalen en las puntuaciones generales de satisfacción, incluido el sabor y la sensación organoléptica. La efectividad de los cannabinoides de THC y CBD en el tratamiento de la cinetosis ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véase la Patente de EE. UU. 8.034.843, y). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es efectivo tanto para tratar los síntomas, así como placentero para el voluntario; en este caso por el alivio de la cinetosis, y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 34. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar las convulsiones

30 En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para prevenir y/o tratar las convulsiones. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo que se tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THCv y/o CBDV, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides, y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THCv) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBDV) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mircenol, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpeno se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., propiedades anticonvulsivas del linalool), así como del sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para el sabor picante y la sensación de enfriamiento). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBG de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3: 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12: 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o ajustando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio de la convulsión.

45 Los voluntarios usados para este estudio serán cribados a través de un cuestionario para determinar la gravedad de sus síntomas de convulsiones. Los voluntarios óptimos serán aquellos que tengan al menos 3 convulsiones parciales el mes anterior al comienzo del estudio. Se llevará a cabo un período de evaluación en la línea de base de varios días sin ningún tratamiento antes del estudio aleatorizado para obtener información de las convulsiones en la línea base de cada voluntario. Luego, los voluntarios serán asignados al azar y se les proporcionarán tratamientos experimentales que incluyen varias combinaciones de medicamentos multiplex de cannabis. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

55 Como es común a otros estudios de convulsiones, los tratamientos se compararán usando autoevaluaciones de diario de los voluntarios que evalúan la frecuencia, gravedad, tipo de las convulsiones y la evaluación de la calidad de vida general (Arroyo et al., *Epilepsia*, Vol. 45: 1, 20-27 2004). Se hará especial hincapié en el número de convulsiones, la gravedad y las puntuaciones de calidad de vida, comparando las vías oral e inhalatoria de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides THCv y CBDv en el tratamiento de las convulsiones ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 13/075.873). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído

60

como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, proporcionando alivio de los síntomas de las convulsiones y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 35. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar el dolor neuropático

En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar el dolor neuropático, tal como el relacionado con la fibromialgia, la alodinia, la parestesia, la neuralgia post herpética, la neuropatía diabética dolorosa, la polineuropatía sensorial distal del VIH dolorosa, entre otros. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán según su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos de mirceno y linalool), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio del dolor.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita en la que se realizarán evaluaciones de línea base antes de asignar al azar a los sujetos a cada tratamiento. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de autoevaluaciones de diario de los voluntarios y mediante escalas de medición del dolor aceptadas, tales como el cuadro de puntuación 11 (BS11), el cuestionario de dolor de McGill (MPQ), la Escala de calificación numérica (NRS-11) y la Escala de análogo visual (VAS), entre otros (Jensen et al., Clin J Pain, 5(2):153-9 1989; Melzack R, Pain, 1(3):277-99 1975; Hartrick et al., Pain Pract 3(4):310-6, 2003; Huskisson E, Rheumatol. 9 (5): 768-9, 1982). Otras medidas pueden incluir cuestionarios de puntos para la calidad del sueño y la calidad de vida en general. Los cuestionarios se completarán en al menos dos puntos de tiempo experimentales para comparar los cambios en la intensidad actual del dolor y la impresión general de dolor. Se hará especial hincapié en las puntuaciones del dolor, sueño, calidad de vida y satisfacción general que comparan las vías orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides de THC y CBD en el tratamiento del dolor neuropático ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véanse las Solicitudes de Patente de EE.UU. 12/084.454, 13/491.077, 12/308.776). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, proporciona alivio del dolor, sueño prolongado y de mejor calidad y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 36. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para ayudar a perder peso

En una realización de esta descripción, el medicamento de cannabis multiplexado se puede usar para tratar la obesidad o para ayudar en la pérdida de peso cosméticamente beneficiosa. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo que usa tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THCv y/o CBDV, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides, y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THCv) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBDV) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos de mirceno y linalool), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene una reducción del apetito.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad sobre la base de los índices de masa corporal altos durante su primera visita, en la que se realizarán evaluaciones de peso y salud de línea base antes de comenzar el estudio. Antes de cualquier tratamiento, los voluntarios se someterán a una dieta con déficit de 600 kcal/día sin tratamientos. Después de 3 semanas, los voluntarios que se adhieren a la dieta y experimentan pérdida de peso se asignarán al azar a cada tratamiento. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos

completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis utilizada.

5 Se hará un seguimiento de la pérdida de peso usando protocolos estándar como los que se encuentran en (James et al., *The Lancet*, Vol 356:9248, 2119-2125 2000; Jurgens et al., *Cochrane Database Syst Rev* Dec 12 2012; Patrick et al., *J Diabetes Sci Technol*, mayo 1 7(3):759-70 2013). El ensayo se llevará a cabo durante varias semanas y se comparará la efectividad de cada tratamiento. También se compararán las autoevaluaciones de los diarios de los voluntarios para normalizar la actividad física y la dieta, así como para evaluar la satisfacción general con cada tratamiento. Las tasas de abandono de los voluntarios también se medirán la motivación de los voluntarios. Se hará especial hincapié en la pérdida de peso normalizada y en las puntuaciones de satisfacción general que comparan las vías oral e inhalatoria de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides THC y CBDV como antagonistas de CB1 y CB2 y los agentes para perder peso ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véanse las Solicitudes de Patente de EE. UU. 11/667.890, 12/087.847 y US20110082195) Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es efectivo tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, ayudando a los voluntarios con la tasa de pérdida de peso y el compromiso, y proporcionando una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 37. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar la depresión

20 En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar la depresión tal como la depresión mórbida o clínica, el trastorno del estado de ánimo unipolar, el trastorno del estado de ánimo bipolar, la depresión síndrómica y el trastorno de pánico y la ansiedad entre otros. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo que usa tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de mezclas multiplexadas de cannabis que contengan THC y/o CBG, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBG) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBC) solos, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mircenol, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos antiansiedad de linalool; Russo et al., *Handbook of Psychotropic Herbs*, Haworth Press, diciembre de 2000), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej. cineol/eucaliptol para un sabor picante y sensación de enfriamiento). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBG de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12: 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene la mejora del estado de ánimo.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita. Los voluntarios elegibles exhibirán al menos un síntoma somático de depresión encontrado en el Inventario Somático de Bradford (García-Campayo et al., *British Journal of Psychiatry* 168: 348-353 1996). Antes de realizar el estudio, se realizarán evaluaciones en la línea base de depresión en los voluntarios usando cualquiera de las mediciones médicas aceptadas, tales como una entrevista de la escala de calificación de la depresión de Hamilton de 17 ítems, inventario de depresión de Beck, inventario somático de Bradford, etc. (véase Chatwin et al., *BMC family practice* 8:2 2007). Los voluntarios serán asignados al azar al tratamiento, así como a los placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y los placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de evaluaciones de depresión como las usadas para las evaluaciones de línea de base y las descritas anteriormente, así como con el uso de autoevaluaciones de diario de los voluntarios y puntuaciones generales de satisfacción. Las evaluaciones de depresión se completarán en al menos dos puntos temporales experimentales. Se hará especial hincapié en las puntuaciones de la depresión y de satisfacción general que comparan las vías orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides CBG y CBC en el tratamiento de la depresión ya se ha demostrado en modelos animales que usan extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véanse las Solicitudes de Patente de EE. UU. 60/813.814 y 11/760.364 y la solicitud de patente internacional WO 2005/000830). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, mejorando el estado de ánimo del voluntario como un antidepresivo y proporcionando una sensación organoléptica placentera y satisfactoria.

#### Ejemplo 38. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para el síndrome del intestino irritable

60 En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar los síntomas del Síndrome del Intestino Irritable (IBS) tales como los relacionados con la enfermedad de Crohn, entre otros. La eficacia del tratamiento se confirmará

mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorizados, doble ciego, que comparan los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones utilizadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos del pineno), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para el sabor picante y la sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o ajustando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio de los síntomas.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita. Los voluntarios elegibles exhibirán los síntomas del IBS según lo determinado a través del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) (Best et al., *Gastroenterology* 70 (3): 439-444 1976). Antes de realizar el estudio, se realizarán evaluaciones de línea base de los voluntarios usando cualquiera de las mediciones médicas aceptadas, tales como el CDAI, el índice de Harvey-Bradshaw y el Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), entre otros (véase Harvey y Bradshaw, *Lancet* 1 (8167):514 1990; e Irvine et al., *Gastroenterology* 106 (2):287-96, 1994). Los voluntarios serán asignados al azar al tratamiento, así como a los grupos de placebo, incluidos los placebos completos (ningún ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y los placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis utilizada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de evaluaciones de los síntomas del IBS tal como se usa para las mediciones de línea base y como se describe anteriormente, así como con el uso de autoevaluaciones de diario de los voluntarios y puntuaciones de satisfacción general. Las evaluaciones sintomáticas del IBS se completarán en al menos dos puntos temporales experimentales. Se hará especial hincapié en la cantidad de deposiciones blandas o líquidas por día, las puntuaciones de dolor abdominal (1-3) y las puntuaciones de satisfacción general que comparan las vías oral e inhalatoria de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides CBG en el tratamiento de la depresión ya se ha demostrado en modelos animales y en ensayos usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/667.561). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, mejorando la salud gastrointestinal y proporcionando una sensación organoléptica agradable y satisfactoria que alienta a los voluntarios a continuar con los tratamientos.

#### 35 Ejemplo 39. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar el dolor del cáncer

En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar el dolor, tal como el relacionado con el cáncer u otras enfermedades potencialmente terminales. La efectividad del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo con tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THC y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THC) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos tales como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos analgésicos de mirceno y linalool), así como el sabor y la sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para un sabor picante y una sensación refrescante). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene el alivio del dolor.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita en la que se realizarán evaluaciones de línea base antes de asignar al azar a los sujetos a cada tratamiento. También se asignarán voluntarios para recibir placebos, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de autoevaluaciones de diario de los voluntarios con puntuación de puntuación de tasa numérica (NRS), puntuación de dolor de 11 puntos, calidad de sueño y calidad de vida en general. Los cuestionarios se completarán en al menos dos puntos de tiempo experimentales para comparar los cambios en la intensidad actual del dolor y la impresión general de dolor. Se hará especial hincapié en las puntuaciones de dolor, sueño, calidad de vida y satisfacción general que comparan las rutas orales e inhalatorias de

cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides THC y CBD en el tratamiento del dolor ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véanse las Solicitudes de Patente de EE. UU. 12/084.454, 13/491.077, 12/308.776 y 12/863.842). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, proporciona alivio del dolor, sueño prolongado y de mejor calidad y una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 40. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para mejorar los niveles de colesterol

En una realización de esta descripción, el medicamento de cannabis multiplexado se puede usar para reducir el colesterol total y aumentar el colesterol "bueno" de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) como un tratamiento eficaz para enfermedades tales como la obesidad, las enfermedades cardíacas y la diabetes, entre otras. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo que usa tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THCV y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides, y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THCV) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con otros terpenos como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán en función de su actividad terapéutica (p. ej., la disminución de los efectos de agregación plaquetaria de mirceno, Lin et al., *Planta Med*, 69: 757-764 2003), así como de sabor y sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para sabor picante y sensación de enfriamiento). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o ajustando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtienen niveles reducidos de apetito o colesterol reducido.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad sobre la base de los niveles de colesterol y se realizarán evaluaciones en la línea base de peso y salud antes de comenzar el estudio. Los voluntarios se asignarán al azar a cada grupo de tratamiento y grupo de placebo, incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis utilizada.

Los niveles de colesterol se medirán semanalmente usando cualquier kit de medición para el consumidor sin receta médica, como el SURESIGN Cholesterol ++ test™, Cholesterol Home Scan™ y CheckUp America Cholesterol Panel™, entre otros. El ensayo se llevará a cabo durante varias semanas y se comparará la efectividad de cada tratamiento. También se compararán las autoevaluaciones de los diarios de los voluntarios para normalizar la actividad física y la dieta, así como para evaluar la satisfacción general con cada tratamiento. Se hará especial hincapié en los niveles de colesterol total y HDL, y las puntuaciones de satisfacción general que comparan las rutas orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides THCV y CBD como antagonistas de CB1 y CB2 y para reducir los niveles de colesterol ya se ha demostrado usando extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véanse las Solicitudes de Patente de EE. UU. 12/865842). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, ayudando a los voluntarios a mejorar su colesterol mientras proporciona una sensación organoléptica satisfactoria.

#### Ejemplo 41. Uso de mezclas multiplexadas de cannabis para tratar enfermedades relacionadas con la psicosis

En una realización de esta descripción, las mezclas multiplexadas de cannabis o las plantas de cannabis de especialidad de la presente descripción se adaptan para tratar enfermedades relacionadas con la psicosis, tales como esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno depresivo mayor con característica psicótica, trastornos delirantes, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico breve, entre otros. La eficacia del tratamiento se confirmará mediante la realización de un ensayo que usa tratamientos aleatorios, doble ciego, que comparen los efectos de las mezclas multiplexadas de cannabis que contienen THCV y/o CBD, o combinaciones de otras variantes de cannabinoides, y/o una combinación de varios terpenos. Las concentraciones usadas para este estudio serán (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de THCV) y/o (2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o más de CBD) solo, o en combinación con terpenos como los fortificantes de mirceno, limoneno, pineno y/o linalool. Las combinaciones de terpenos se elegirán sobre la base de su actividad terapéutica (p. ej., los efectos antiansiedad de linalool, Russo et al., *Handbook of Psychotropic Herbs*, Haworth Press, diciembre de 2000), así como de sabor y sensación organoléptica (p. ej., cineol/eucaliptol para sabor picante y sensación de enfriamiento). En algunas realizaciones, la proporción de THC:CBS de la MCM o cannabis de especialidad será mayor de o igual a 20:1, o 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, o menor. Los tratamientos se administrarán por vía oral o inhalada. Los niveles de dosificación se determinarán sobre la base del Estudio 1 del Ejemplo 30 de esta solicitud, o adaptando individualmente las dosis hasta el nivel en el que se obtiene la mejora del estado de ánimo.

Los voluntarios serán cribados para determinar la elegibilidad durante su primera visita. Los voluntarios elegibles cumplirán con los criterios del DSM-IV para un diagnóstico primario de trastorno psicótico según lo establecido por una entrevista semi estructurada (McEvoy et al., J. Clinical Psychiatry, Vol. 74: -02 (2013)). Antes de llevar a cabo el estudio, se realizarán evaluaciones de línea base de la psicosis de los voluntarios usando cualquiera de las mediciones 5 médicas aceptadas de la psicosis, tales como el Inventario de Personalidad Multifásica de Minnesota-2 (MMPI-2), la Escala Barnes Akathisia, la Escala Simpson-Angus Escala de Síndrome Positivo y Negativo, etc. (véase Drayton, M, Occupational Medicine, Vol 59-2:135-136 2009; Munetz et al., Hosp Community Psychiatry, 1988;39(11):1172-1177; Barnes, Br J Psychiatry, 1989;154(5):672-676; Simpson et al., Acta Psychiatr Scand suppl, 1970;212(S212):11-19; Kay et al., Multi-Health Systems 1994). Los voluntarios serán asignados al azar al tratamiento, así como a los placebos, 10 incluidos los placebos completos (sin ingrediente activo), un placebo que no contenga cannabinoides y solo terpenos, y los placebos que no contengan terpenos y solo cannabinoides. Este enfoque establecerá no solo la eficacia de los cannabinoides y/o terpenos, sino también la sinergia entre los compuestos activos inherentes a cada línea de cannabis usada.

La efectividad de cada tratamiento se determinará mediante el uso de evaluaciones de la psicosis tal como se usan 15 para las evaluaciones de la línea base y se describe anteriormente, así como con el uso de autoevaluaciones de diario de los voluntarios y puntuaciones de calidad de vida y satisfacción general. Las evaluaciones de psicosis se completarán en al menos dos puntos de tiempo experimentales. Se hará especial hincapié en las puntuaciones de psicosis y de calidad de vida general que comparan las rutas orales e inhalatorias de cada tratamiento. La efectividad de los cannabinoides THCv y CBD en el tratamiento de la psicosis ya se ha demostrado en modelos animales usando 20 extractos medicinales a base de cannabis (CBME, véase la Solicitud de Patente de EE. UU. 12/811.393). Un aspecto clave de esta descripción es que las mezclas multiplexadas de cannabis usan material vegetal natural no extraído como un medicamento que es eficaz tanto para tratar los síntomas como placentero para el voluntario; en este caso, reduciendo la psicosis de los voluntarios y proporcionando una sensación organoléptica agradable y satisfactoria.

#### **Ejemplo 42. Dispositivo y principios de entrega de punto cero**

25 La vaporización es el proceso de calentar una sustancia hasta su punto de ebullición para liberar el vapor que contiene los constituyentes activos en estado gaseoso. Este vapor se puede inhalar para administrar los agentes activos en el fármaco, pero sin los irritantes y carcinógenos nocivos que se encuentran en el humo que resulta de la combustión del material vegetal, y sin el alcohol y el agua conservada que sirve como base para las disoluciones de nebulizador. 30 Existe la necesidad de un dispositivo de vaporización portátil y/o de mesa conveniente que vaporice los "lodos" de diseño (es decir, el material a vaporizar) que se crean con resistencias predeterminadas y calculadas para funcionar mejor con el dispositivo de vaporización. La resistencia interna del lodo, en combinación con la corriente de alto voltaje y la tecnología de la tira de dosificación de aluminio descrita en el siguiente Ejemplo a continuación, genera el calor de vaporización necesario para volatilizar todos los componentes activos en el lodo.

35 El dispositivo de vaporización requiere, en su forma más básica, una fuente de calor que se emite cuando una corriente eléctrica pasa a través de un cable o un fluido, y una tira de dosificación que contiene el lodo de cannabis que se va a vaporizar que se ha optimizado para el consumo en el dispositivo de vaporización. El diseño del dispositivo de administración comprende componentes que son similares a los de una pistola de descarga eléctrica o paralizante básica, que se han usado en el laboratorio para vaporizar aceites o lodos de cannabis.

40 En algunas realizaciones, el diseño electrónico del dispositivo de administración de punto cero es similar al de la pistola paralizante como se muestra en el documento WO2005076734, en la solicitud de patente de EE. UU. No. de Serie US 2006/0067026, o en la Patente de EE. UU. No. 5.467.247.

45 En su forma más simple, el dispositivo de vaporización ergodinámico descrito en la presente memoria comprende un espacio para depositar la tira de dosificación, un interruptor selector de dosis, un microordenador que activa uno cualquiera o más de los cuatro sitios de activación presentes en la tira de dosificación, un interruptor de activación, una batería, un altavoz, una luz LED y un área a través de la cual el paciente inhala el vapor.

50 En la Figura 18 se muestra un ejemplo de una manifestación del dispositivo vaporizador. El usuario elige la dosificación adecuada en el interruptor selector de dosis y presiona el interruptor de activación, lo que proporciona una corriente de alto voltaje a través de los electrodos de aluminio en la tira de dosificación para calentar y vaporizar el lodo. El aire de admisión pasa a través de pequeños orificios ubicados alrededor de la boquilla central. Este flujo de aire crea una corriente ascendente que permite la inhalación del vapor de aceite esencial.

55 El vaporizador también puede comprender un interruptor selector que está diseñado para seleccionar la dosificación de cannabis deseada. Este interruptor se comunica con el microchip para controlar cuántos de los sitios de activación en la tira de dosificación se activan y activa los sitios de activación en cualquier combinación posible. En los ejemplos no limitativos, el interruptor activa cada uno de los cuatro sitios individualmente, uno, dos, tres o cuatro de los sitios consecutivamente o en serie, o uno, dos, tres o cuatro sitios con un retraso entre ellos. Los órdenes en los que se activan los sitios de activación, y/o el retraso entre la activación de uno o más sitios, se calculan sobre la base de los estudios de dosificación.

Ejemplo 43. Dosis de administración de punto cero

El dispositivo de vaporización descrito en el ejemplo anterior está diseñado para funcionar con tiras de dosificación diseñadas por ingeniería específicamente para una vaporización eficiente al voltaje y corriente particulares suministradas por el dispositivo. En la Figura 19 se muestra un ejemplo de una tira de dosificación.

- 5 Las tiras están compuestas por un material no conductor, tal como cerámica o vidrio, y contienen lodo de un extracto líquido-gas de toda la planta a la resistencia particular que se vaporiza por el dispositivo. Las tiras de dosificación comprenden un conductor de aluminio con cuatro (4) o más sitios de resistencia, cada uno de los cuales consta de haces de aluminio deshilachado que conducen la corriente de alto voltaje producida por el dispositivo de vaporización al lodo para vaporizarlo.
- 10 La cantidad de lodo en cada tira de dosificación está predeterminada según el voluntario y la enfermedad y/o el trastorno que se está tratando, para proporcionar una dosificación precisa y consistente. El lodo libre de disolventes se extrae mediante extracción multigas y comprende el refrigerante 134A, butano, isobutano y propano en una proporción que brinda una extracción de aceites esenciales muy completa y equilibrada.
- 15 La cantidad predeterminada de lodo se aplica a cada una de cuatro o más conexiones (R1-R4) (sitios de activación) en la tira de dosificación. Las tiras de dosificación se insertan en un dispositivo de vaporización y se activan mediante el microchip del dispositivo en cualquier número de sitios de activación de lodo en cada tira de dosificación. La cantidad de dosis administrada al voluntario se selecciona y se modifica usando el interruptor de dosificación en el vaporizador. Las configuraciones en el interruptor selector se comunican con el microchip para controlar cuántos sitios de activación se activan en la tira.
- 20 Las tiras de dosificación y el dispositivo de vaporización descritos en la presente memoria permiten que los compuestos activos de cannabis se administren al voluntario en un método que es capaz de dosificar de manera precisa y reproducir los medicamentos de aceites esenciales y cannabinoides.

Ejemplo 44. Variedades de cannabis de especialidad depositadas ante una autoridad internacional de depósito

- 25 Un grupo representativo de las variedades de cannabis de especialidad de la presente descripción se depositó en la Autoridad Internacional de Depósito en virtud del Tratado de Budapest en las instalaciones de la National Collections of Industrial, Food and Marine Bacteria (NCIMB), en Aberdeen, Escocia. La Tabla 69 a continuación describe los depósitos de semillas realizados en las instalaciones de NCIMB. La tabla incluye una lista del número y el nombre del depósito NCIMB de cada depósito, así como la fecha del depósito. La tabla también incluye una breve descripción del quimiotipo de cada depósito, el contenido de aceite de terpeno y los perfiles de terpenos, así como notas sobre los nombres alternativos usados para cada depósito en la memoria descriptiva. Tal y como se usa en la presente memoria,
- 30 los términos quimiotipo I, II y III se refieren a plantas de cannabis con genotipos B<sub>T</sub>/B<sub>T</sub>, B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>, y B<sub>D</sub>/B<sub>D</sub>, respectivamente.

**Tabla 69-** Depósitos biológicos de variedades representativas de cannabis de especialidad.

No. de depósito de NCIMB	Nombre del depósito	Fecha del depósito	Características
42246	CBD05 x CBD05	23 de junio, 2014	Progenie de quimiotipo I, II y III con contenido de aceite muy alto y contenido de mirceno bajo. La progenie tiende hacia niveles más altos de CBD. Breve lista de los terpenos más abundantes: mirceno, beta ocimeno, alfa pineno. *La progenie representativa de este cruce se presenta en la Tabla 72.
42247	PUR01 x CBD05	23 de junio, 2014	Progenie de quimiotipo I y II con contenido de aceite medio a alto y contenido de mirceno extremadamente bajo. La progenie tiende hacia niveles más altos de CBD. Breve lista de los terpenos más abundantes: limoneno, beta cariofileno.  *La progenie representativa de este cruce se presenta en la Tabla 72. CBD05 es donante de polen, el nombre del cruce se puede usar indistintamente con CBD05 x PUR01.
42248	SIL08 x CBD05	23 de junio, 2014	Progenie de quimiotipo I y II con contenido de aceite medio a alto y contenido de mirceno bajo a muy bajo. Rango de THC:CBD desde CBD dominante a proporciones 1:1. Breve lista de los terpenos más abundantes: limoneno, alfa pineno, beta cariofileno, mirceno.



No. de depósito de NCIMB	Nombre del depósito	Fecha del depósito	Características
			*La progenie representativa de este cruce se presenta en la Tabla 72. CBD05 es donante de polen, el nombre del cruce se puede usar indistintamente con CBD05 x SIL08.
42249	WHI107 X CBD05	23 de junio, 2014	Progenie de quimiotipo I y II con contenido de aceite medio a alto y contenido de mircenol bajo. Rango de THC:CBD acercándose a las proporciones 1:1. Breve lista de los terpenos más abundantes: limoneno, alfa pineno, beta cariofileno, mircenol.  *La progenie representativa de este cruce se presenta en la Tabla 72. WHI107 también se conoce como WHI07 en la memoria descriptiva tal como fue presentada. CBD05 es donante de polen, el nombre del cruce se puede usar indistintamente con CBD05 x WHI07.
42250	YEL03 x CBD05	23 de junio, 2014	Progenie de quimiotipo I y II con contenido de aceite medio a alto y contenido de mircenol bajo. Rango de THC:CBD acercándose a las proporciones 1:1. Breve lista de los terpenos más abundantes: terpinoleno, beta ocimeno, limoneno.  *La progenie representativa de este cruce se presenta en la Tabla 72. CBD05 es donante de polen, el nombre del cruce se puede usar indistintamente con CBD05 x YEL03.
42251	THV01-Sil-02 x CBD05	27 de junio, 2014	Cruce F2 de (cruce THV01 X SIL08 F1) con CBD05 rico en CBD. La progenie producirá propil cannabinoideos bajo B <sub>T</sub> /B <sub>T</sub> , y B <sub>T</sub> /B <sub>D</sub> equivalente a los quimiotipos I y II con variantes de propil cannabinoide. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto y un contenido de mircenol muy bajo sobre la base de los valores parentales.  *THV01-Sil-02 también se conoce como SIL08xTP-02 en la solicitud como fue presentada. CBD05 es el donante de polen en este cruce.
42252	THV01-P-08 x THV01	27 de junio, 2014	Cruce F2 de (cruce CBD05 X THV01 F1) con THV01. La progenie tendrá genotipos B <sub>T</sub> /B <sub>T</sub> equivalentes al quimiotipo I. Se espera que la progenie tenga un contenido de aceite medio a alto sobre la base de los valores parentales.  * THV01-P-08 también se conoce como THV01xTP-08 en la solicitud como fue presentada. THV01 es el donante de polen en este cruce.
42253	THV01-P-24 x THV01-P- 24	27 de junio, 2014	Auto F2 de (CBD05 X THV01 S1 auto). La progenie producirá propil cannabinoideos bajo un fondo B <sub>T</sub> /B <sub>T</sub> , B <sub>T</sub> /B <sub>D</sub> , y B <sub>D</sub> /B <sub>D</sub> equivalentes a los quimiotipos I, II y III con variantes de propil cannabinoide. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto sobre la base de los valores parentales.  *Los progenitores también se conocen como THV01 xTP-24 en la memoria descriptiva como fue presentada.
42254	YEL03-P-26 x YEL03-P-26	27 de junio, 2014	Auto F2 de (cruce CBD05 X YEL03 F1). La progenie será de los quimiotipos I, II y III. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto y perfiles de terpenos con terpinoleno dominante sobre la base del análisis parental.  *YEL03-P-26 también se conoce como YEL03xP-26 en la memoria descriptiva como fue presentada.
42255	PUR01-P-10 x PUR01-P- 04	27 de junio, 2014	F2 de dos progenies de (cruce CBD05 X PUR01 F1). La progenie será de los quimiotipos I, II y III. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto y perfiles de terpeno con limoneno dominante sobre la base del análisis parental. * PUR01-P-10 y PUR01-P-04 también se conocen como PUR01xP-10 y PUR01xP-04 en la memoria descriptiva como fue presentada. PUR01-P10 es donante de polen en este cruce.

No. de depósito de NCIMB	Nombre del depósito	Fecha del depósito	Características
42256	GLD02 x CBD05	27 de junio, 2014	Varietal F1 de la popular Clase Oro con CBD05 rico en CBD. La progenie será de los quimiotipos I y II. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto sobre la base del análisis parental. Líneas parentales ricas en limoneno y beta cariofileno. *CBD05 es un donante de polen en este cruce. GLD02 también se conoce como GOD02 en la memoria descriptiva como fue presentada.
42257	GRN01 x CBD05	27 de junio, 2014	F1 de la popular Clase Verde con CBD05 rico en CBD. La progenie será de los quimiotipos I y II. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto sobre la base del análisis parental. Líneas parentales ricas en beta ocimeno.  * GRN01 también se conoce como GRE01 en la memoria descriptiva como fue presentada. CBD05 es el donante de polen en este cruce.
42258	BLU04 x CBD05	27 de junio, 2014	F1 de la popular Clase Azul con CBD05 rico en CBD. La progenie será de los quimiotipos I y II. Se espera que tenga un contenido de aceite medio a alto sobre la base del análisis parental. Líneas parentales ricas en alfa pineno y beta pineno. * CBD05 es el donante de polen en este cruce.

5 Las tablas 70 y 71 a continuación resumen los perfiles de cannabinoides y terpenos por GC-FID de las líneas de cannabis parentales de THC, CBD y THCV usadas para producir las variedades de cannabis de especialidad actualmente depositadas en NCIMB. Estos valores se describieron previamente en múltiples tablas de la solicitud, pero se reproducen juntos en este ejemplo para facilitar la revisión. Según las alternativas de nombre de variedad descritas en la Tabla 69, las tablas a continuación incluyen el nombre del depósito de NCIMB para cada variedad parental, seguido de una lista de los alias usados en la en la memoria descriptiva entre paréntesis.

**Tabla 70** - Contenido de cannabinoides de las líneas parentales para cruces depositados.

	Cannabinoides (GC-FID)					
	THC	CBD	CBG	CBC	THCV	CBDV
<b>Muestra</b>	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso
CBD05	4,13%	7,99%	0,30%	0,55%		
PUR01	11,45%		0,25%	0,16%		
SIL08	17,15%		0,23%	0,15%		
<b>Muestra</b>	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso	% en Peso
WHI107 (WHI07)	15,44%		0,24%	0,17%		
YEL03	13,81%		0,58%	0,58%		
THV01-Sil-02 (SI L08xTP-02)	11,14%	0,03%	0,33%	0,15%	0,25%	
THV01-P-08 (THV01xTP-08)	5,63%		0,35%	0,06%	1,04%	
THV01	4,52%	0,01%	0,56%	0,05%	3,27%	
THV01-P-24 (THV01xTP-24)	2,02%	4,64%	0,23%	0,32%	0,64%	
YEL03-P-26 (YEL03xP-26)	2,99%	7,23%	0,25%	0,59%		
PUR01-P-10 (PUR01xP-10)	1,57%	4,02%	0,21%	0,32%		
PUR01-P-04 (PUR01xP-04)	2,20%	6,00%	0,21%	0,42%		
GLD02 (GOD02)	19,36%		0,64%	0,16%		

ES 2 739 292 T3

	Cannabinoides (GC-FID)					
	THC	CBD	CBG	CBC	THCV	CBDV
GRN01 (GRE01)	16,43%		1,31%	0,31%		
BLU04	7,52%	0,16%	0,16%	0,10%		

**Tabla 71** - Contenido de terpenos relativo de las líneas parentales para cruces depositados

Muestra	Terpenos																ACEITE (absoluto)	
	terpinoleno	Alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	Gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari		mirreno
CBD05			7%		4%		28%		7%	14%			5%	14%	6%	1%	22%	1,63
PUR01	0%	0%	2%	0%	18%	0%	11%	0%	7%	3%	0%	3%	3%	14%	4%	0%	35%	1,711%
SIL08	0%	0%	0%	0%	34%	0%	3%	0%	6%	4%	0%	4%	3%	11%	16%	0%	17%	1,682%
WHI107 (WHI07)	0%	0%	3%	0%	31%	3%	4%	0%	5%	3%	0%	4%	8%	31%	3%	0%	6%	1,9%
YEL03	35%	2%	11%	2%	10%	0%	3%	1%	5%	5%	0%	2%	2%	8%	2%	0%	11%	1,438%
THV01-Sil-02 (SIL08xTP-02)			5%		45%		4%		7%	6%	1%	6%	3%	10%	8%	0%	5%	1,624
THV01-P-08 (THV01xTP-08)			8%		10%		6%		3%	1%		1%	2%	3%	2%		64%	1,645%
THV01			19%		13%		4%		3%	1%		2%	6%	11%	2%		39%	1,528
THV01-P-24 (THV01xTP-24)			20%		13%		3%		2%	1%		2%	7%	6%	3%		44%	1,279

Terpenos																		
Muestra	terpinoleno	Alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	Gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirreno	ACEITE (absoluto)
YEL03-P-26 (YEL03xP-26)	41%	2%	13%	1%	8%	1%	2%	1%	4%	1%		2%	2%	6%	2%		14%	1,752%
PUR01-P-10 (PUR01xP-10)			8%		38%		7%		6%	3%		3%	4%	16%	4%		11%	0,884%
PUR01-P-04 (PUR01xP-04)			7%		37%		6%		6%	3%	1%	3%	5%	17%	5%		11%	1,542%
GLD02 (GOD02)	1%	0%	0%	0%	25%	0%	2%	0%	4%	2%	1%	3%	7%	25%	6%	1%	25%	2,406%
GRN01 (GREG01)	0%	0%	19%	0%	12%	0%	5%	0%	4%	2%	0%	2%	4%	12%	5%	0%	33%	1,946%
BLU04	1%	0%	0%	0%	9%	0%	37%	0%	18%	1%	0%	3%	3%	9%	3%	0%	15%	1,343%

5 Las plantas de la progenie de los depósitos de semillas de NCIMB seleccionados se cultivaron y analizaron a través de GC-FID para determinar el contenido de cannabinoides y terpenos. Las variedades de cannabis de especialidad depositadas en el NCIMB representan una amplia gama de perfiles de terpenos y cannabinoides. Como se explica en otra parte de la presente memoria, cada uno de estos genotipos es fijo ya que los clones asexuales se pueden mantener para cada progenie individual, tal como la progenie enumerada en la Tabla 72.

**Tabla 72** - Datos resumidos del análisis químico de plantas de progenie de depósitos de cannabis de especialidad seleccionados.

Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirreno	Contenido de aceite	Quimiotipo
CBD05xP-01					10%		11%		5%	1%		3%	2%	6%	3%		60%	2,490%	III
CBD05xP-13			10%		9%		21%		6%	1%		2%	9%	7%	5%		30%	1,263%	III
CBD05xP-02			29%		13%		4%		2%	1%		2%	4%	4%	4%		39%	1,144%	II
CBD05xP-05			28%		9%		4%		2%	1%		1%	5%	8%	2%		39%	1,888%	II
CBD05xP-09			8%		5%		9%		3%				5%	16%	3%		51%	1,308%	II

ES 2 739 292 T3

Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	camfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirceno	Contenido de aceite	Quimiotipo
CBD05xP-05			19%		0%		27%		7%				3%	6%	2%		35%	1,759 %	II
CBD05xP-11			19%		0%		33%		8%				4%	7%	2%		27%	1,577 %	II
PUR01 X CBD05	PUR01xP-06				8%		7%		4%	1%		1%	4%	15%	3%		57%	1,508 %	II
	PUR01xP-04			7%		37%	6%		6%	3%	1%	3%	5%	17%	5%		11%	1,542 %	II
	PUR01xP-10			8%		38%	7%		6%	3%		3%	4%	16%	4%		11%	0,884 %	II
	PUR01xP-05			11%		27%	2%		3%	2%		3%	7%	22%	5%		18%	1,015 %	II
SIL08 X CBD05	SIL08xP-01				20%		1%		3%	2%		2%	10%	39%	8%		15%	0,972 %	II
	SIL08xP-08				22%		1%		3%	2%		2%	15%	42%	6%		7%	0,951 %	II
	SIL08xP-30				11%		12%		6%	1%		1%	2%	6%	2%		58%	1,683 %	II
	SIL08xP-14			8%		6%	23%		6%	1%		1%	3%	9%	4%		40%	1,764 %	II
	SIL08xP-18			9%		8%	24%		7%	1%		1%	3%	8%	3%		36%	1,389 %	II
	SIL08xP-34			8%		9%	23%		6%	1%		1%	3%	6%	4%		39%	2,156 %	II

ES 2 739 292 T3

Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirreno	Contenido de aceite	Quimiotipo	
SIL08xP-37					32%		2%		4%	3%		3%	10%	25%	6%		14%	0,961 %	II	
SIL08xP-38					27%		2%		4%	2%		3%	7%	16%	9%		30%	1,078 %	II	
WHI107 (WHI07) X CBD05	WHI07xP-07		11%		12%		19%		6%	1%		1%	3%	9%	2%		35%	1,537 %	II	
	WHI07xP-11		8%		7%		16%		5%	1%			2%	7%	4%		51%	1,258 %	II	
	WHI07xP-01				37%		2%		5%	3%		3%	4%	12%	8%		27%	1,057 %	II	
	WHI07xP-08				29%		2%		3%	2%		4%	10%	36%	5%		9%	0,648 %	II	
	WHI07xP-02		3%		13%		9%		5%	1%		2%	3%	9%	2%		54%	1,615 %	II	
YEL03 X CBD05	YEL03xP-23		14%		29%		3%		4%	2%		3%	5%	15%	7%		19%	1,115 %	II	
	YEL03xP-26	41%	2%	13%	1%	8%	1%	2%	1%	4%	1%	2%	2%	6%	2%		14%	1,752 %	II	
	YEL03xP-01				9,8%		19,7%		9,5%				3,9%	8,8%	6,5%		41,8%	0,71%	II	
	YEL03xP-02	0,0%	0,0%	7,9%	0,0%	8,4%	0,0%	31,0%	0,0%	9,2%	1,3%	0,0%	0,0%	2,1%	2,5%	6,6%	0,0%	30,9%	1,99%	I
	YEL03xP-03	0,0%	0,0%	12,7%	0,0%	11,6%	0,0%	17,6%	0,0%	6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	5,7%	9,6%	5,0%	0,0%	31,6%	1,26%	II

ES 2 739 292 T3

Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpineno	alfa pineno	alfa terpineno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirceno	Contenido de aceite	Quimi tipo
YEL03xP-08	0,0%	0,0%	12,0%	0,0%	10,7%	0,0%	18,5%	0,0%	6,5%	0,0%	0,0%	0,0%	4,8%	12,3%	6,9%	0,0%	28,2%	1,05%	I
YEL03xP-20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	35,6%	0,0%	13,0%	0,0%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	12,0%	21,9%	0,0%	0,0%	9,9%	0,42%	I
YEL03xP-25	33,8%	0,0%	11,5%	0,0%	8,4%	0,0%	4,1%	0,0%	6,3%	0,0%	0,0%	0,0%	5,2%	11,2%	5,0%	0,0%	14,5%	0,72%	II
YEL03xP-26A	32,6%	0,0%	10,6%	0,0%	8,4%	0,0%	4,3%	0,0%	6,8%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%	12,8%	4,8%	0,0%	14,2%	0,69%	II
YEL03xP-26B	0,0%	0,0%	10,2%	0,0%	10,4%	0,0%	21,1%	0,0%	7,5%	0,0%	0,0%	0,0%	4,8%	11,8%	6,6%	0,0%	27,6%	1,27%	I
YEL03xP-04	0,0%	0,0%	13,8%	0,0%	8,9%	0,0%	19,9%	0,0%	6,1%	0,0%	0,0%	0,0%	5,1%	11,8%	5,7%	0,0%	28,8%	1,06%	II
YEL03xP-05	35,5%	0,0%	11,1%	0,0%	5,3%	0,0%	3,3%	0,0%	4,9%	0,0%	0,0%	0,0%	6,2%	13,4%	4,3%	0,0%	15,8%	0,69%	II
YEL03xP-06	0,0%	0,0%	17,8%	0,0%	15,0%	0,0%	5,8%	0,0%	3,7%	2,2%	0,0%	3,0%	6,1%	13,0%	6,0%	0,0%	27,4%	1,58%	I
YEL03xP-07	38,3%	2,2%	12,2%	1,6%	7,3%	1,1%	2,8%	1,3%	4,2%	1,3%	0,0%	3,1%	3,1%	4,4%	2,9%	0,0%	14,3%	1,57%	II
YEL03xP-09	42,2%	2,4%	12,5%	1,8%	6,5%	1,1%	2,7%	1,3%	4,1%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	4,7%	1,8%	0,0%	16,3%	1,48%	II
YEL03xP-10	0,0%	0,0%	16,2%	0,0%	11,1%	0,0%	19,1%	0,0%	5,9%	1,6%	0,0%	0,0%	5,0%	13,6%	5,8%	0,0%	21,7%	1,39%	II
YEL03xP-II	0,0%	0,0%	14,0%	0,0%	11,4%	0,0%	20,5%	0,0%	6,4%	0,0%	0,0%	0,0%	3,8%	6,2%	5,6%	0,0%	32,1%	1,22%	II
YEL03xP-12	0,0%	0,0%	12,1%	0,0%	27,6%	0,0%	5,4%	0,0%	4,5%	3,3%	0,0%	4,8%	7,3%	19,0%	5,3%	0,0%	10,8%	1,11%	II
YEL03xP-13	0,0%	0,0%	10,2%	0,0%	31,6%	0,0%	3,6%	0,0%	4,6%	3,7%	0,0%	5,0%	7,8%	15,9%	5,7%	0,0%	11,9%	0,98%	II
YEL03xP-15	25,3%	0,0%	14,4%	0,0%	1,8%	0,0%	6,3%	0,0%	4,8%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	9,8%	5,6%	0,0%	26,8%	0,62%	II
YEL03xP-16	0,0%	0,0%	14,1%	0,0%	15,2%	0,0%	20,6%	0,0%	6,7%	2,4%	0,0%	3,6%	5,2%	8,8%	5,8%	0,0%	17,6%	1,08%	II
YEL03xP-17	0,0%	0,0%	13,6%	0,0%	11,3%	0,0%	18,3%	0,0%	6,6%	1,7%	0,0%	2,5%	3,7%	7,0%	7,6%	0,0%	27,8%	1,99%	I

Muestra	terpinoleno	alfa felandreno	beta ocimeno	careno	limoneno	gamma terpeno	alfa pineno	alfa terpeno	beta pineno	fenchol	canfeno	alfa terpineol	alfa humuleno	beta cariofileno	linalool	óxido de cari	mirreno	Contenido de aceite	Quimiotipo
YEL03xP-18	0,0%	0,0%	8,6%	0,0%	18,7%	0,0%	3,0%	0,0%	4,2%	2,8%	0,0%	3,9%	8,4%	19,9%	7,5%	0,0%	22,9%	1,22%	I
YEL03xP-19	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%	26,1%	0,0%	4,4%	0,0%	5,1%	4,6%	0,0%	6,3%	8,6%	19,5%	11,0%	0,0%	7,8%	0,78%	II
YEL03xP-21	0,0%	0,0%	8,4%	0,0%	30,3%	0,0%	3,1%	0,0%	4,6%	4,3%	0,0%	5,8%	10,6%	19,3%	6,5%	0,0%	7,2%	0,86%	II
YEL03xP-22	44,5%	2,6%	9,9%	2,1%	6,9%	0,0%	3,0%	0,0%	5,2%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	7,7%	3,1%	0,0%	12,7%	1,11%	I
YEL03xP-24	29,8%	2,1%	7,7%	1,9%	6,7%	0,0%	3,7%	0,0%	6,1%	0,0%	0,0%	4,6%	6,7%	15,3%	3,8%	0,0%	11,7%	0,90%	I
YEL03xP-27	31,9%	0,0%	12,1%	0,0%	6,0%	0,0%	4,1%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	13,2%	6,0%	0,0%	14,6%	0,64%	I
YEL03xP-28	0,0%	0,0%	12,3%	0,0%	9,0%	0,0%	12,6%	0,0%	5,5%	2,0%	0,0%	0,0%	9,2%	23,5%	5,4%	0,0%	20,6%	1,16%	I
YEL03xP-29	0,0%	0,0%	9,7%	0,0%	34,3%	0,0%	3,5%	0,0%	5,0%	3,3%	0,0%	4,5%	4,8%	17,4%	4,5%	0,0%	13,0%	1,05%	I
YEL03xP-30	37,4%	2,3%	10,7%	2,0%	5,6%	0,0%	3,6%	1,2%	5,7%	0,0%	0,0%	3,8%	4,8%	9,9%	0,0%	0,0%	13,1%	1,19%	I

**Información de depósito**

El Biotech Institute, LLC 5655 Lindero Canyon Road, Suite 226, Westlake Village, CA 91362 mantiene un depósito de las variedades de cannabis de la presente descripción, incluidas las Clases de variedades de cannabis.

5 Además, una muestra de una o más variedades de esta descripción, incluidos los depósitos NCIMB 42246, NCIMB 42247, NCIMB 42248, NCIMB 42249, NCIMB 42250, NCIMB 42251, NCIMB 42252, NCIMB 42253, NCIMB 42254, NCIMB 42255, NCIMB 42256, NCIMB 42257, y NCIMB 42258 ha sido depositada en una Autoridad Internacional de Depositarios según lo establecido en el Tratado de Budapest de acuerdo con 37 CFR 1.803 (a) (1), en las Colecciones Nacionales de Bacterias Industriales, de Alimentos y Marinas (NCIMB) en Aberdeen, Escocia.

10 Para cumplir con los requisitos de habilitación de 35 USC 112 y para certificar que el depósito de las cepas aisladas (es decir, las variedades de cannabis) de la presente descripción cumple con los criterios establecidos en 37 CFR 1.801-1.809 y el Manual de Procedimiento de Examen de Patentes (MPEP) 2402-2411.05, los solicitantes hacen, por la presente, las siguientes declaraciones con respecto a las variedades de cannabis depositadas:

15 Si el depósito se realiza de conformidad con los términos del Tratado de Budapest, la presente invención será liberada de forma irrevocable y sin restricciones, al público en el momento de la concesión de una patente.

Si el depósito no se realiza de conformidad con los términos del Tratado de Budapest, el o los solicitantes garantizan el cumplimiento mediante las siguientes declaraciones:

1. Durante el tiempo que dure esta solicitud, el Comisionado concederá el acceso a la invención si se solicita;
- 20 2. Todas las restricciones de disponibilidad al público se eliminarán irrevocablemente al otorgar la patente en las condiciones especificadas en 37 CFR 1.808;
3. El depósito se mantendrá en un repositorio público durante un período de 30 años o 5 años después de la última solicitud o durante la vigencia efectiva de la patente, lo que sea más largo;



4. Se llevará a cabo un ensayo de la viabilidad del material biológico en el momento del depósito por el depositario público bajo 37 CFR 1.807; y
5. El depósito será reemplazado si alguna vez no está disponible.

5 El acceso a este depósito estará disponible durante la pendency de esta solicitud para las personas determinadas por el Comisionado de Patentes y Marcas Comerciales que tienen derecho a ello según 37 CFR § 1.14 y 35 USC § 122. Al otorgar cualquier reivindicación en esta solicitud, todas las restricciones sobre la disponibilidad al público de la variedad se eliminarán de manera irrevocable al permitir el acceso a un depósito de al menos 2.500 semillas de la misma variedad en el depósito.

10 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se puede usar cualquier método y material, similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, en la práctica o el ensayo de la presente invención, los métodos y materiales ejemplares no limitativos se describen en la presente memoria.

15 Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a los que pertenece esta invención. Nada en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de la invención anterior.

20 Muchas modificaciones y otras realizaciones de las invenciones expuestas en la presente memoria le vendrán a la mente a un experto en la técnica a la que pertenecen estas invenciones que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y los dibujos asociados. Por lo tanto, debe entenderse que las invenciones no deben limitarse a las realizaciones específicas descritas y que se pretende que las modificaciones y otras realizaciones se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque en la presente memoria se emplean términos específicos, se usan solo en un sentido genérico y descriptivo y no con fines limitativos.

25 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que se pueden realizar modificaciones adicionales.

**REIVINDICACIONES**

1. Una inflorescencia seca de cannabis sinsemilla que comprende:
  - a) un contenido de cannabidiol (CBD) que es mayor del 1,0% en peso;
  - b) un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) que es al menos un 1,0% en peso;
  - 5 c) un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante;
  - d) un genotipo B<sub>T</sub>/B<sub>D</sub>; y
  - e) un contenido de aceite de terpeno mayor del 1% en peso;

en donde el contenido de aceite de terpeno es el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cariofileno y mirceno de la inflorescencia,

en donde el contenido de cannabinoides y de terpeno se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso seco de la inflorescencia;

y en donde las inflorescencias que comprenden a), b), c), d) y e) se pueden obtener a partir de semillas depositadas bajo NCIMB 42247, 42248, 42249, 42250, 42254, 42255, 42256 y 42258.
- 10 2. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1, en donde el contenido de aceite de terpeno es mayor del 1,3% en peso.
3. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el contenido de CBD es al menos el 5% en peso, y el contenido de THC es al menos el 5% en peso.
- 20 4. La inflorescencia seca de cannabis sinsemilla de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el primer o el segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos se selecciona del grupo que consiste en terpinoleno, alfa pineno, limoneno y beta cariofileno.
5. Un extracto de cannabis de una planta de cannabis, comprendiendo el extracto:
  - a) un contenido de cannabidiol (CBD) que es mayor del 5,0% en peso;
  - 25 b) un contenido de tetrahidrocannabinol (THC) que es al menos el 5,0% en peso;
  - c) un perfil de terpenos en el que el mirceno no es el terpeno dominante; y
  - d) un contenido de aceite de terpeno mayor del 1,3% en peso;

en donde el contenido de aceite de terpeno es el contenido de aditivo de los terpenos en el perfil de terpenos, en donde el perfil de terpenos consiste en terpinoleno, alfa felandreno, beta ocimeno, careno, limoneno, gamma terpineno, alfa pineno, alfa terpineno, beta pineno, fenchol, canfeno, alfa terpineol, alfa humuleno, beta cariofileno, linalool, óxido de cariofileno y mirceno de la planta, y en donde los contenidos de cannabinoides y terpenos se miden por GC-FID y se calculan sobre la base del peso del extracto,

en donde los extractos que comprenden a), b), c) y d) se pueden obtener de una planta que comprende la inflorescencia de la reivindicación 1.
- 35 6. El extracto de cannabis de la reivindicación 5, en donde el extracto se puede obtener de una sola planta que comprende la inflorescencia de la reivindicación 1.
7. El extracto de cannabis de la reivindicación 5 o 6, en donde dicho extracto se selecciona del grupo que consiste en kief, hachís, hachís con burbujas, aceites reducidos con disolvente, lodos, jugo e y tinturas.
- 40 8. El extracto de cannabis de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde el primer o el segundo terpeno más abundante en el perfil de terpenos se selecciona del grupo que consiste en terpinoleno, alfa pineno, limoneno y beta cariofileno.
9. Un producto comestible de cannabis producido a partir de la inflorescencia seca de cannabis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

FIG. 1

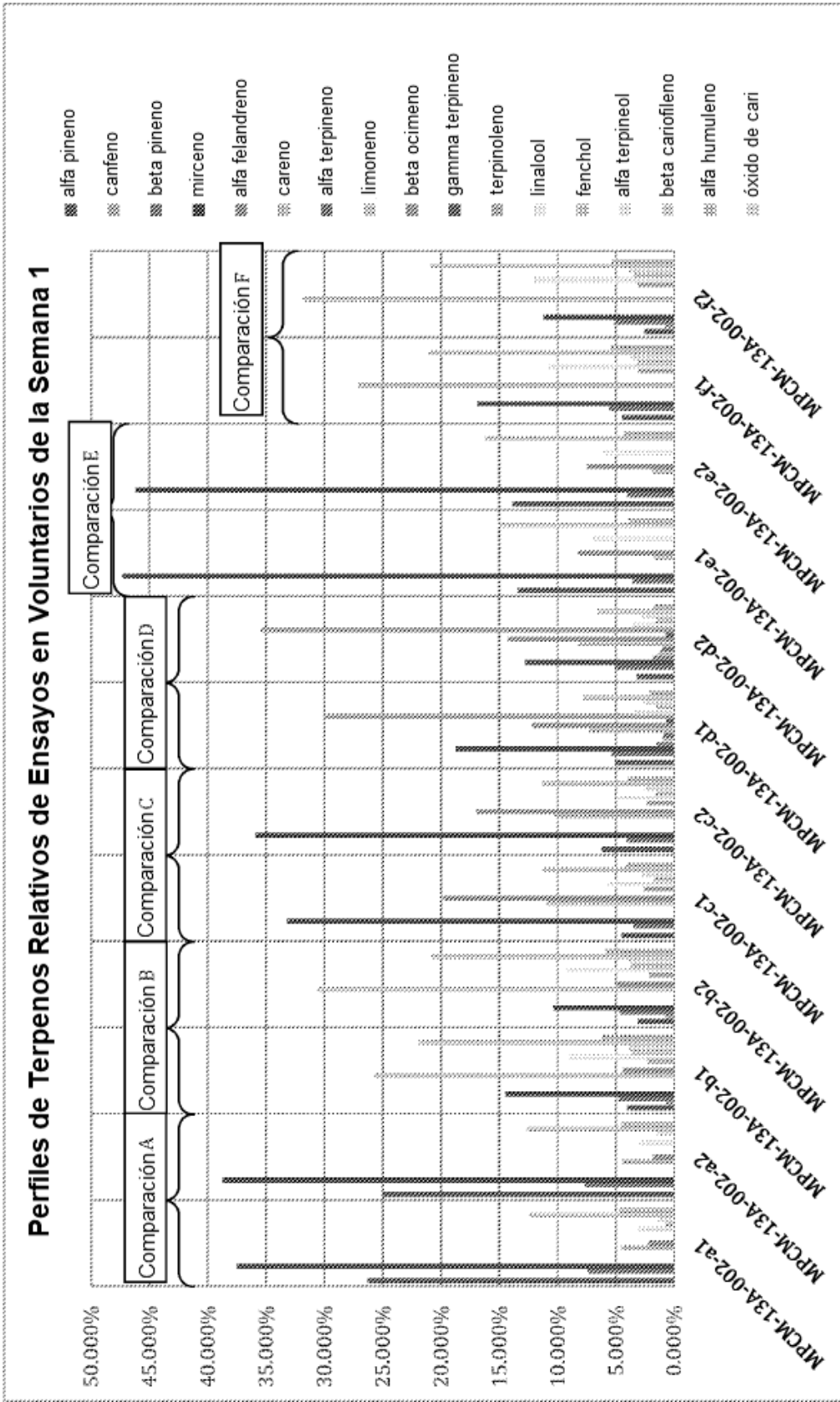


FIG. 2

Encuesta de comentarios sobre las variedades cultivadas	
Voluntario:	ID de la muestra:
<b>1= Extremadamente desagradable - 10= Extremadamente agradable</b>	
¿Cómo calificaría el aroma?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo describiría el aroma?	
¿Cómo calificaría el sabor?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo describiría el sabor?	
<b>1= Extremadamente débil - 10= Extremadamente fuerte</b>	
¿Cómo calificaría el efecto mental?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría el efecto corporal?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>1= Extremadamente bajo - 10= Extremadamente alto</b>	
¿Cómo calificaría el nivel de intoxicación?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría la sensación de calma?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría la sensación de estado de alerta?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de ansiedad?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su capacidad de concentración?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de mejora del estado anímico?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de energía?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de hambre?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de sed?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de confort físico?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de confort emocional?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su capacidad para funcionar normalmente?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
¿Cómo calificaría su nivel de sedación?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>1= Extremadamente breve - 10= Extremadamente largo</b>	
¿Cómo calificaría la duración de sus efectos?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>1= Extremadamente bajo - 10= Extremadamente alto</b>	
Califique el nivel percibido de efectos positivos que usted atribuye a esta muestra.	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Califique el nivel percibido de efectos negativos que usted atribuye a esta muestra.	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Comentarios:	

FIG. 3

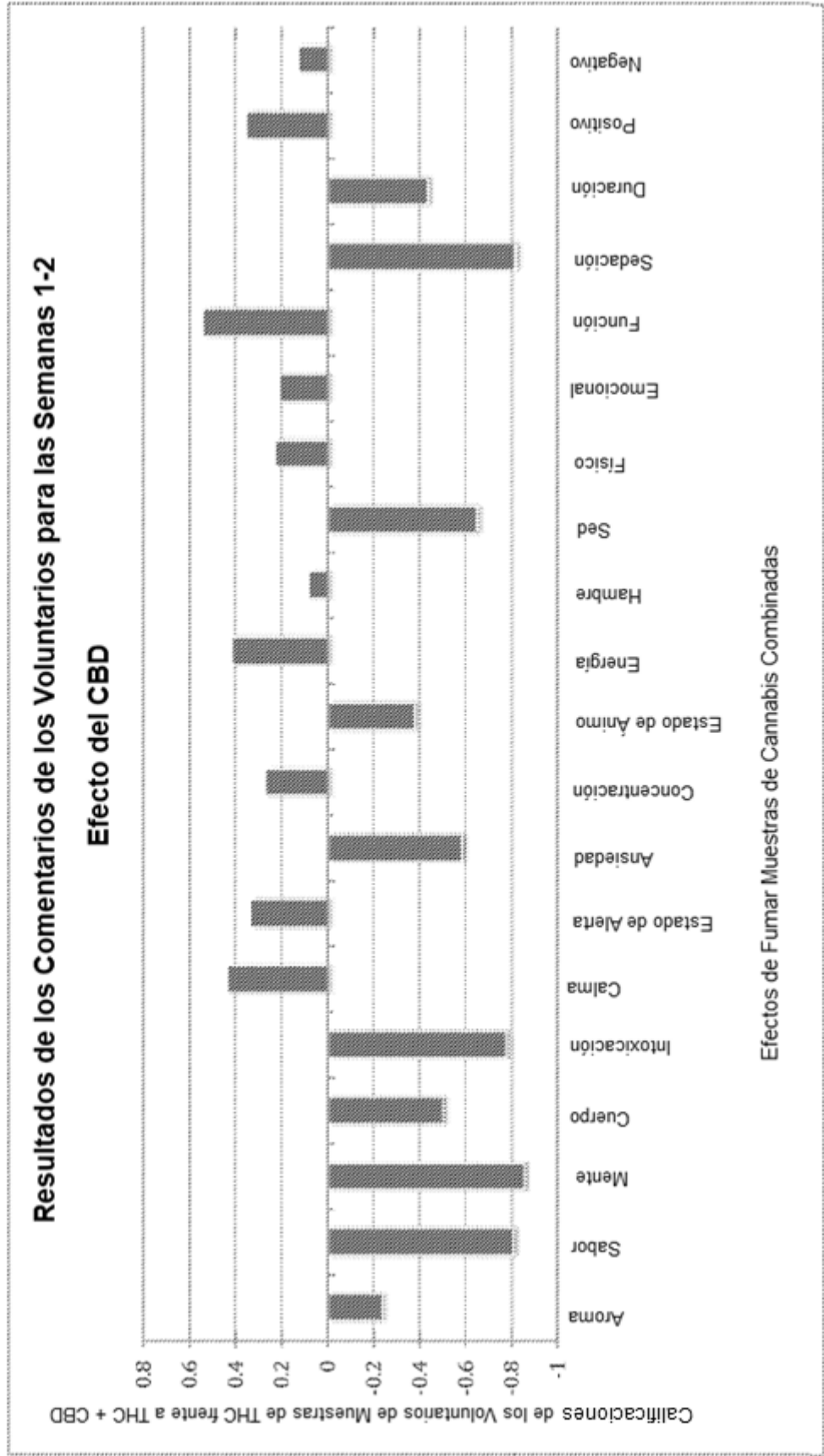


FIG. 4

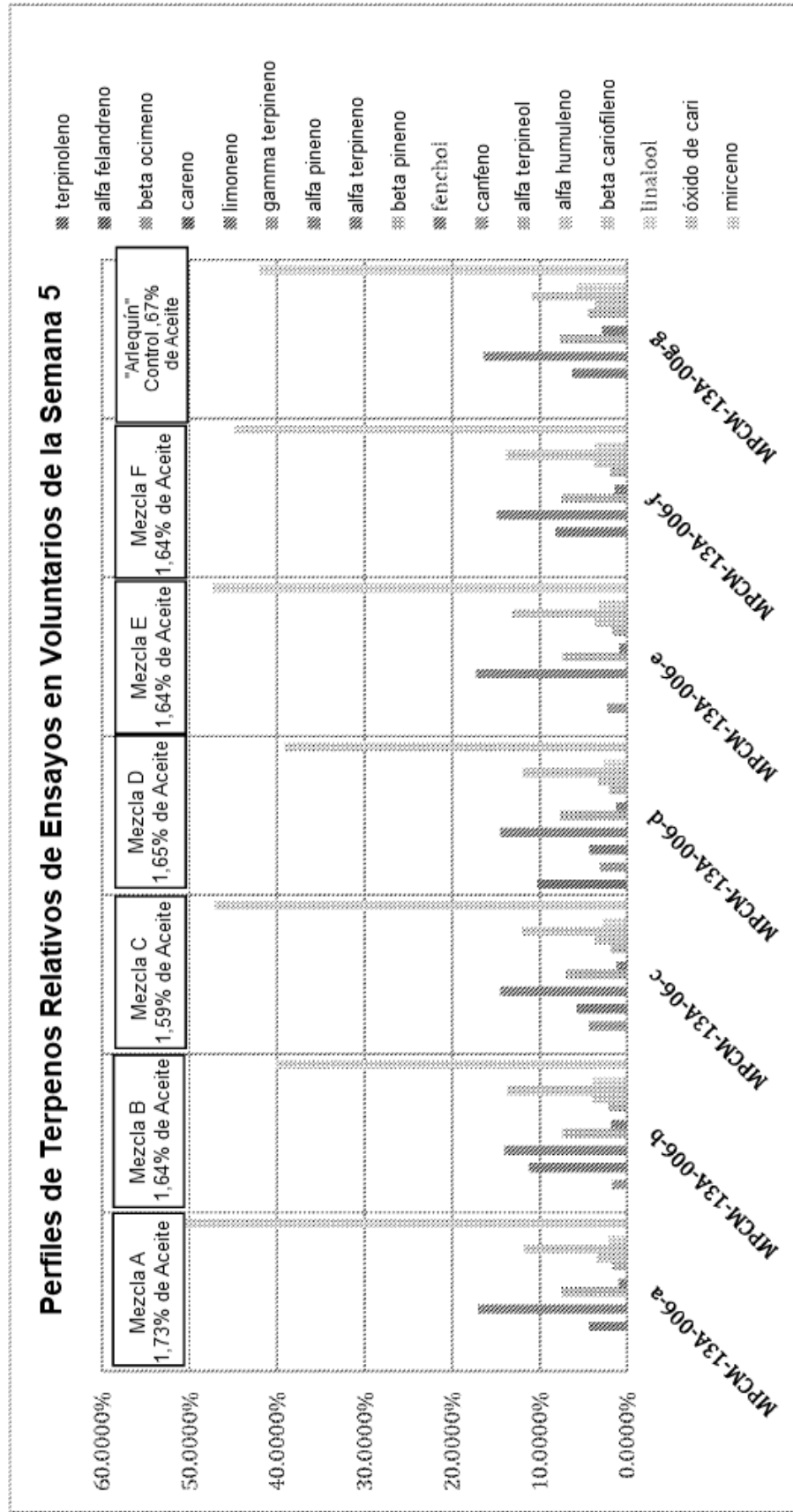


FIG. 5

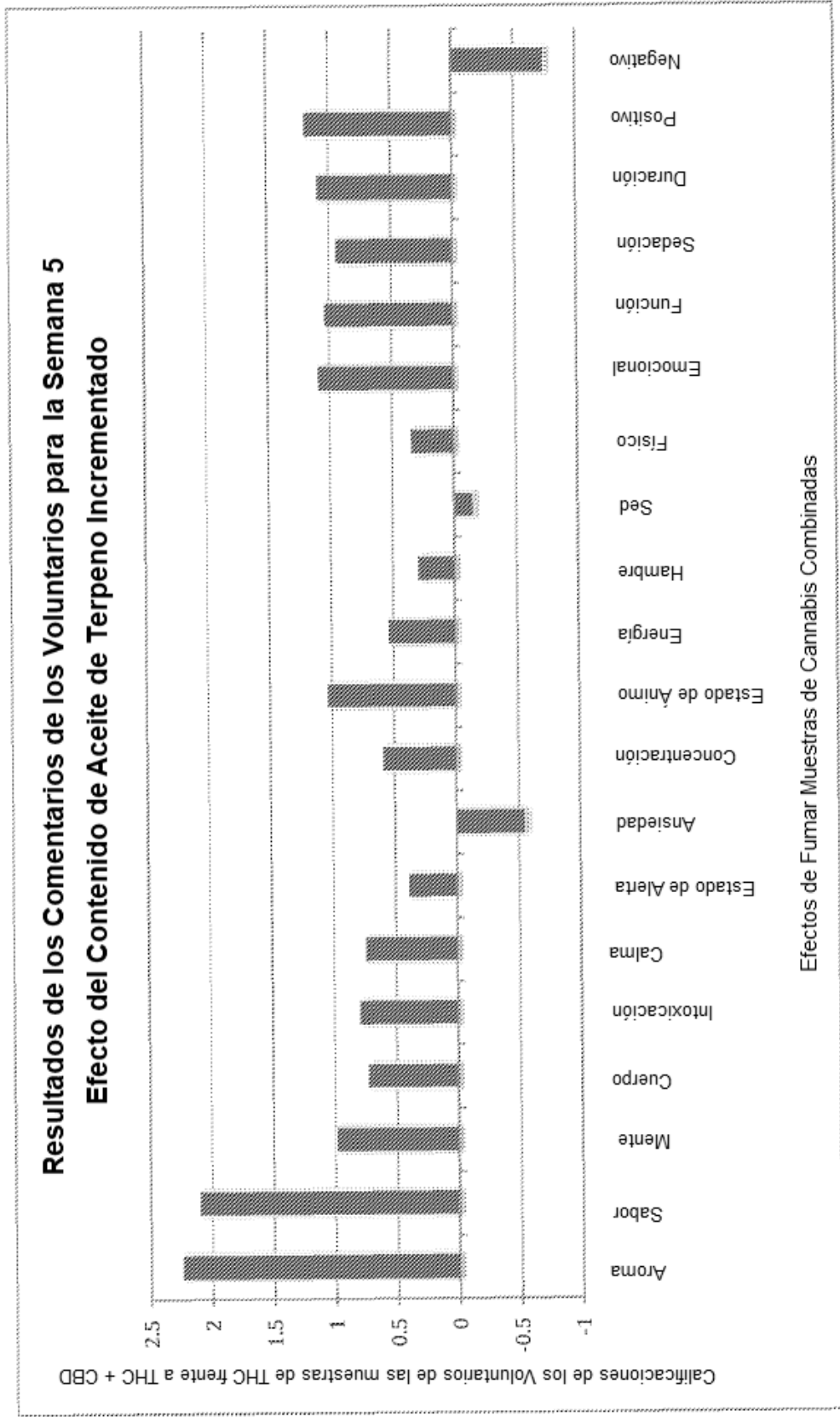


FIG. 6

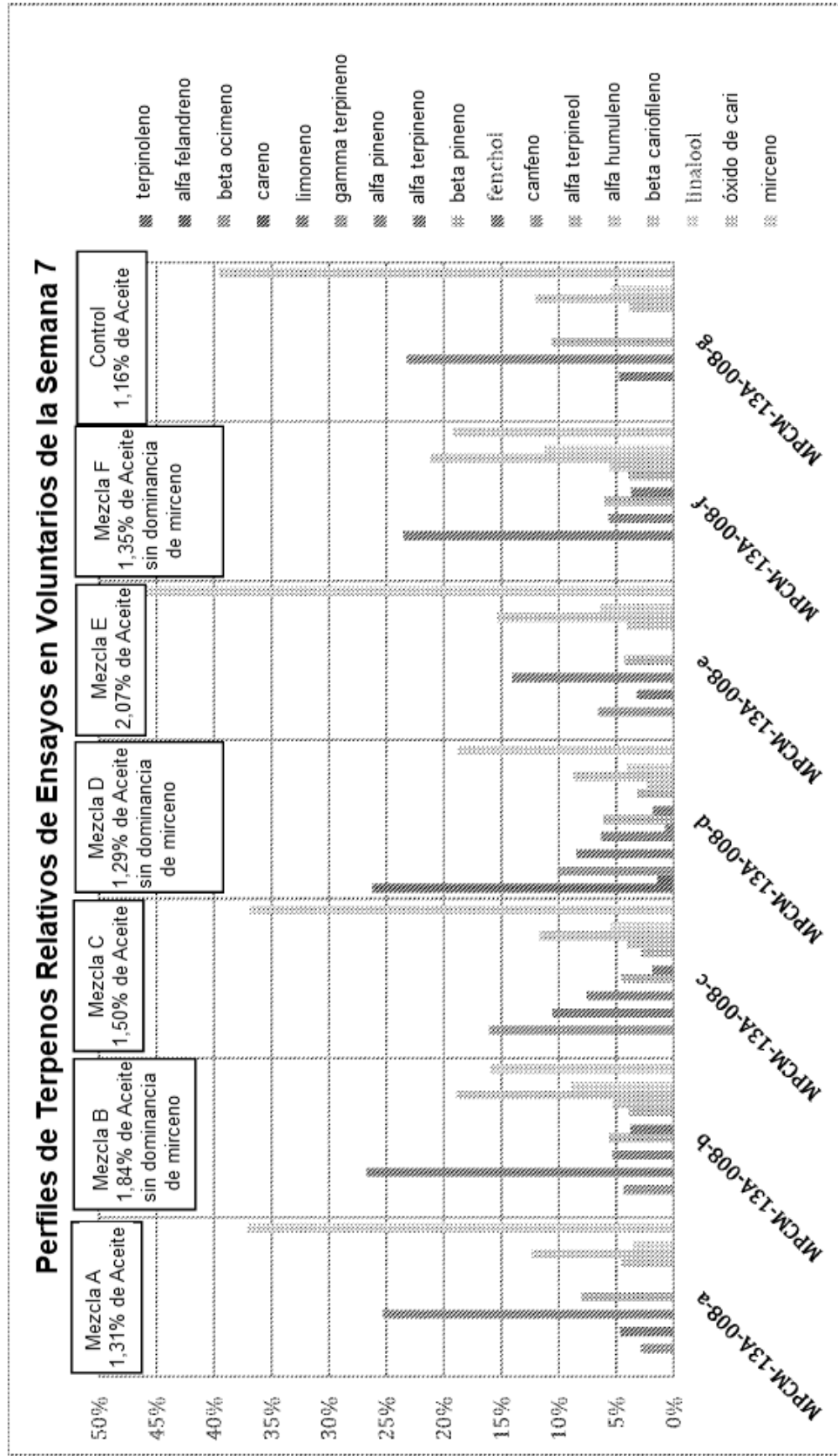
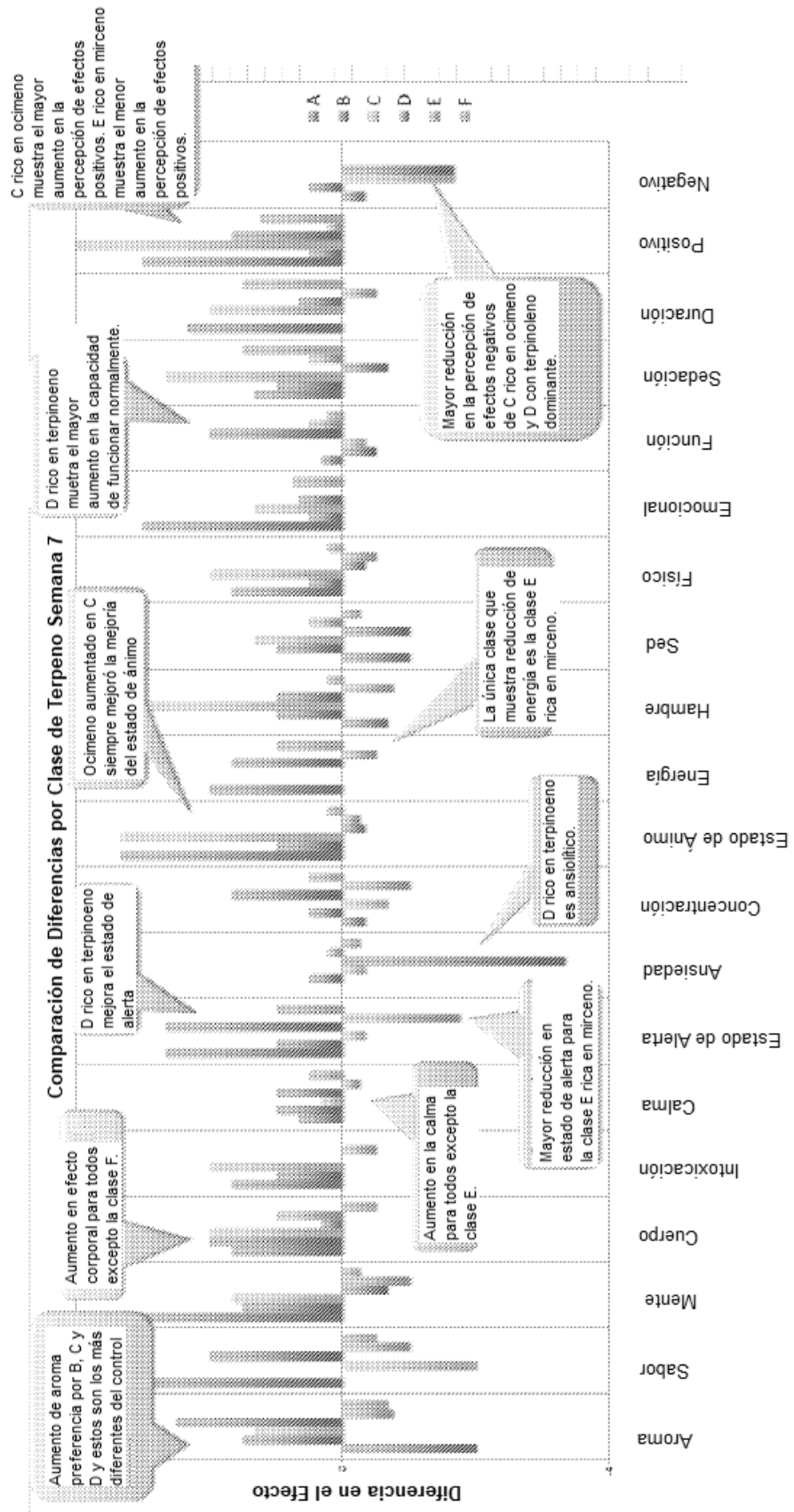




FIG. 7



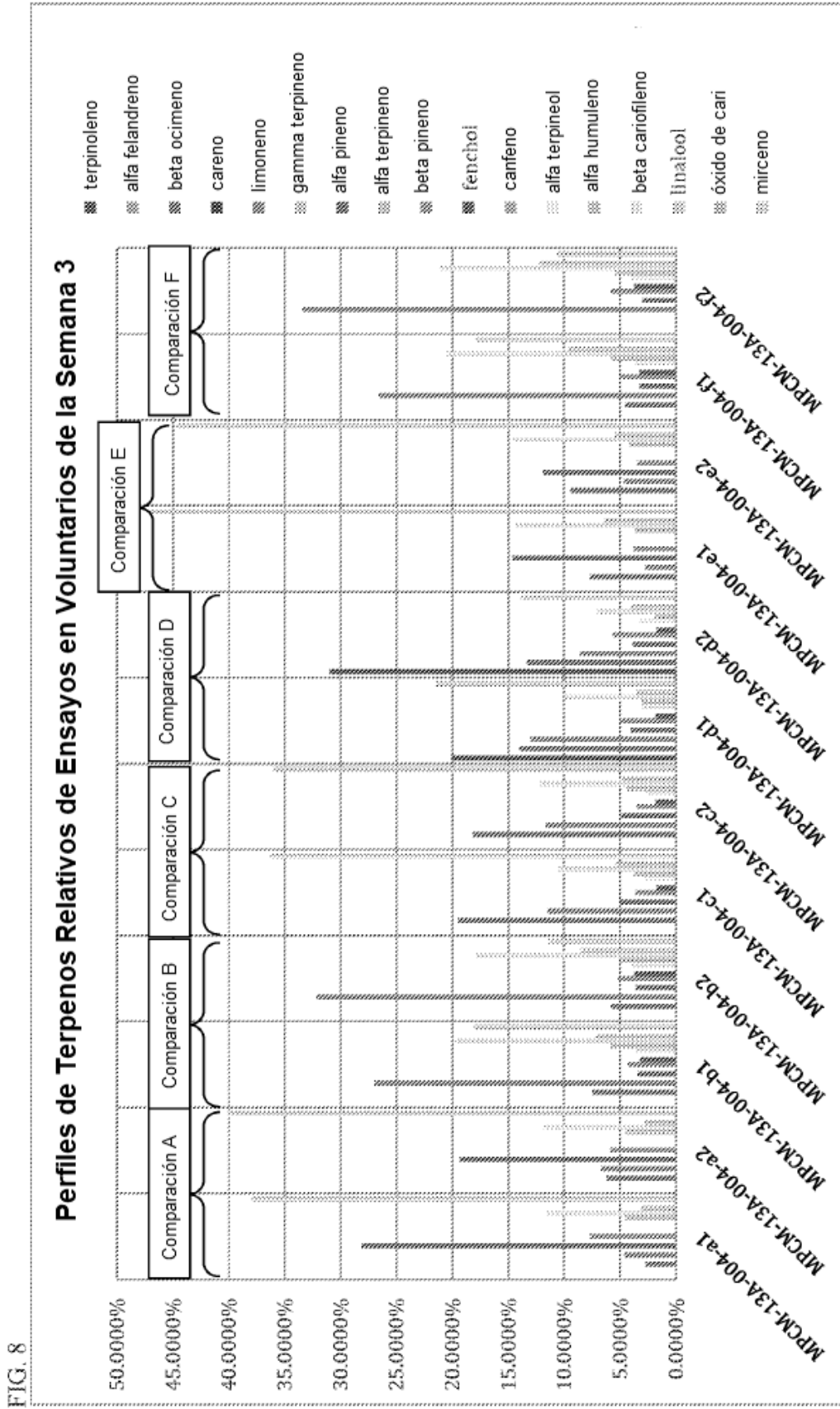


FIG. 8

FIG. 9

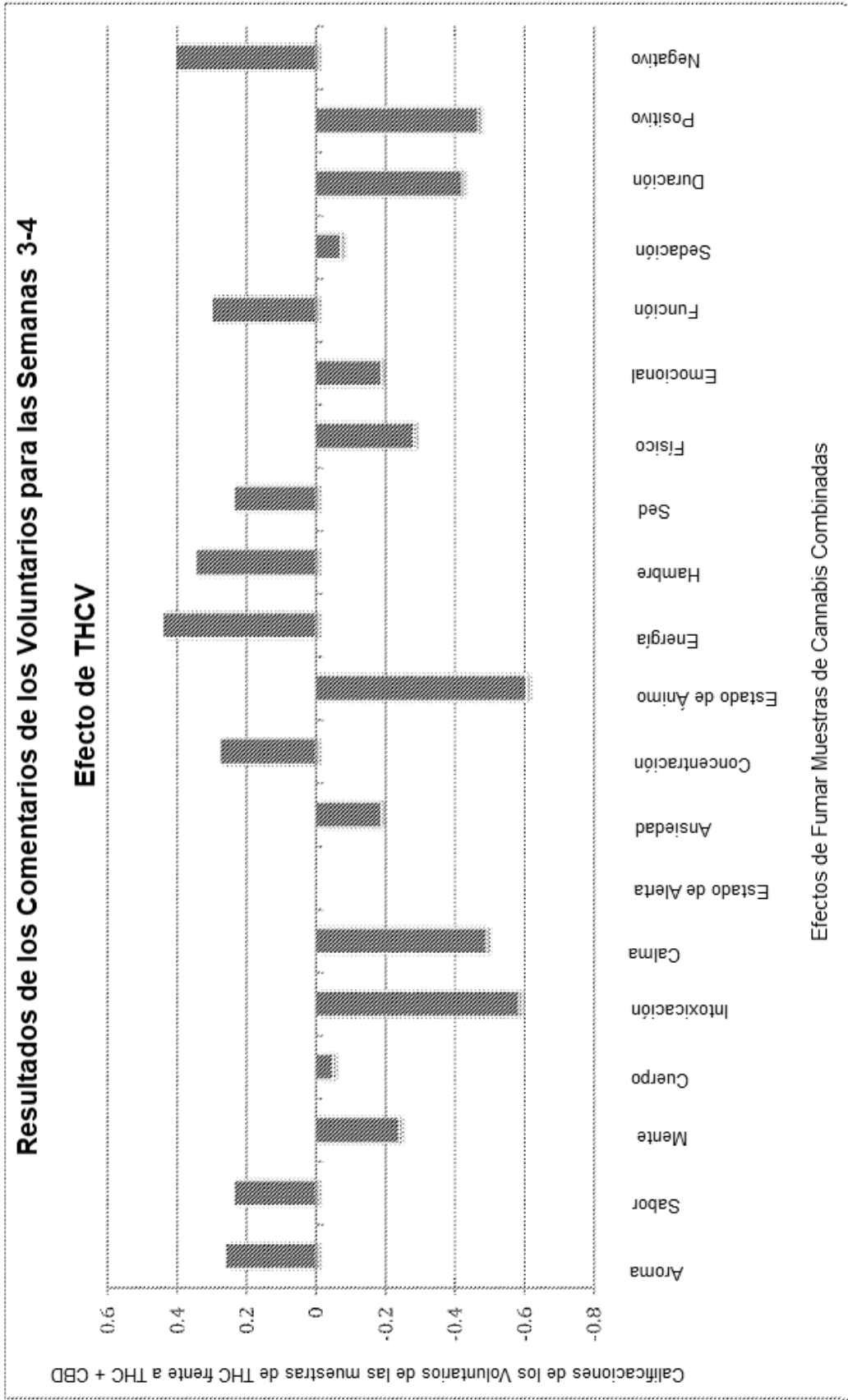


FIG. 10

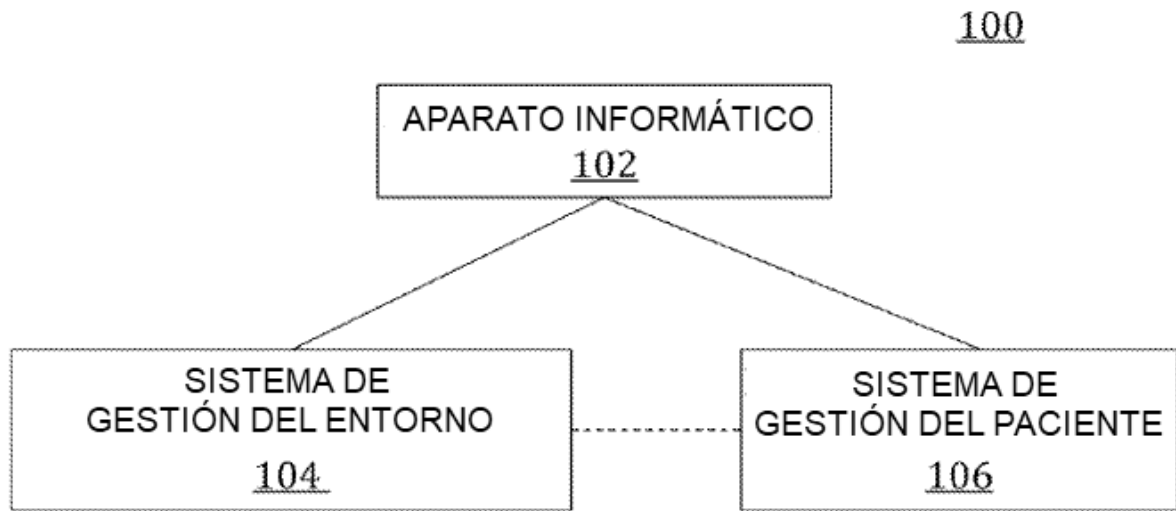


FIG. 11

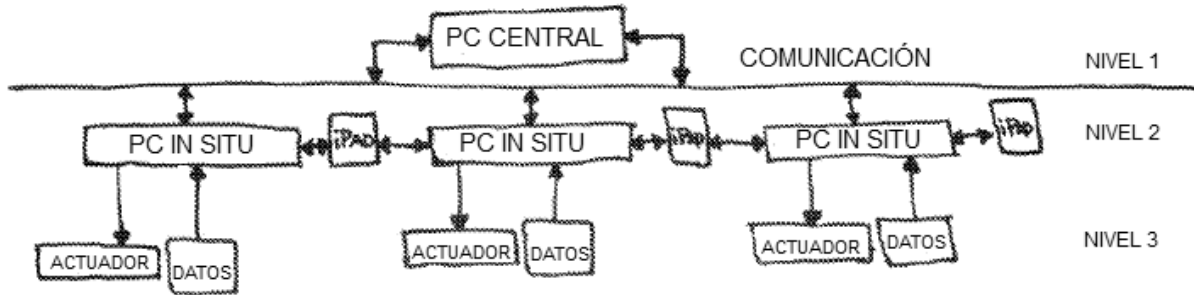


FIG. 12

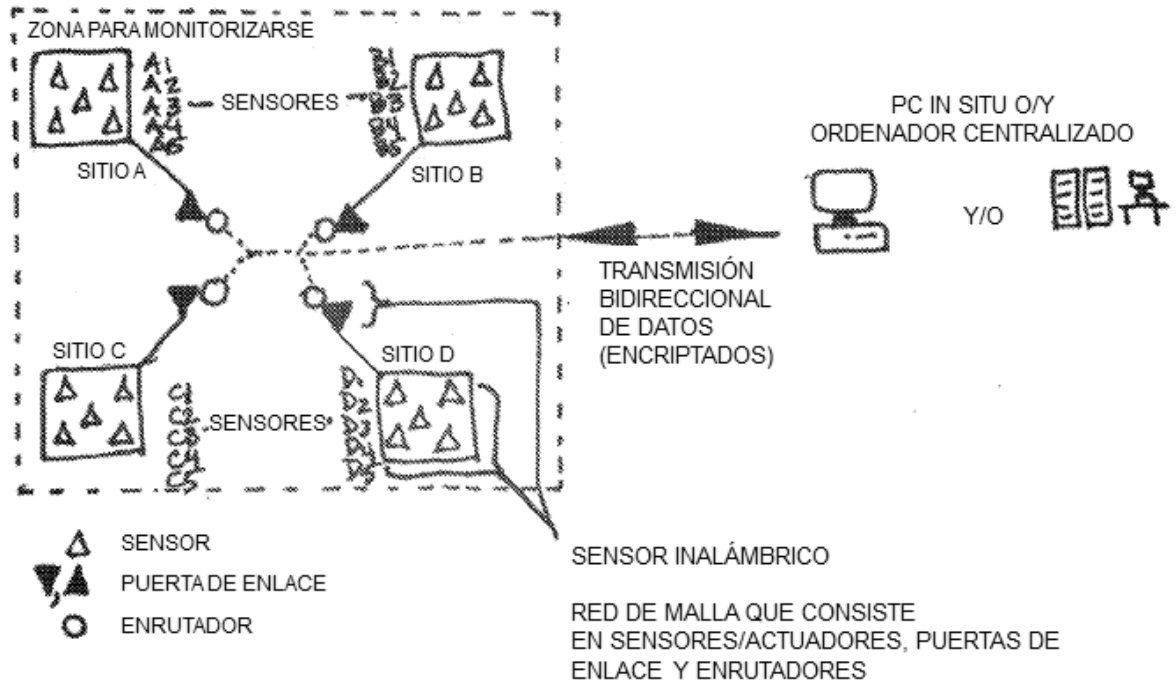


FIG. 13

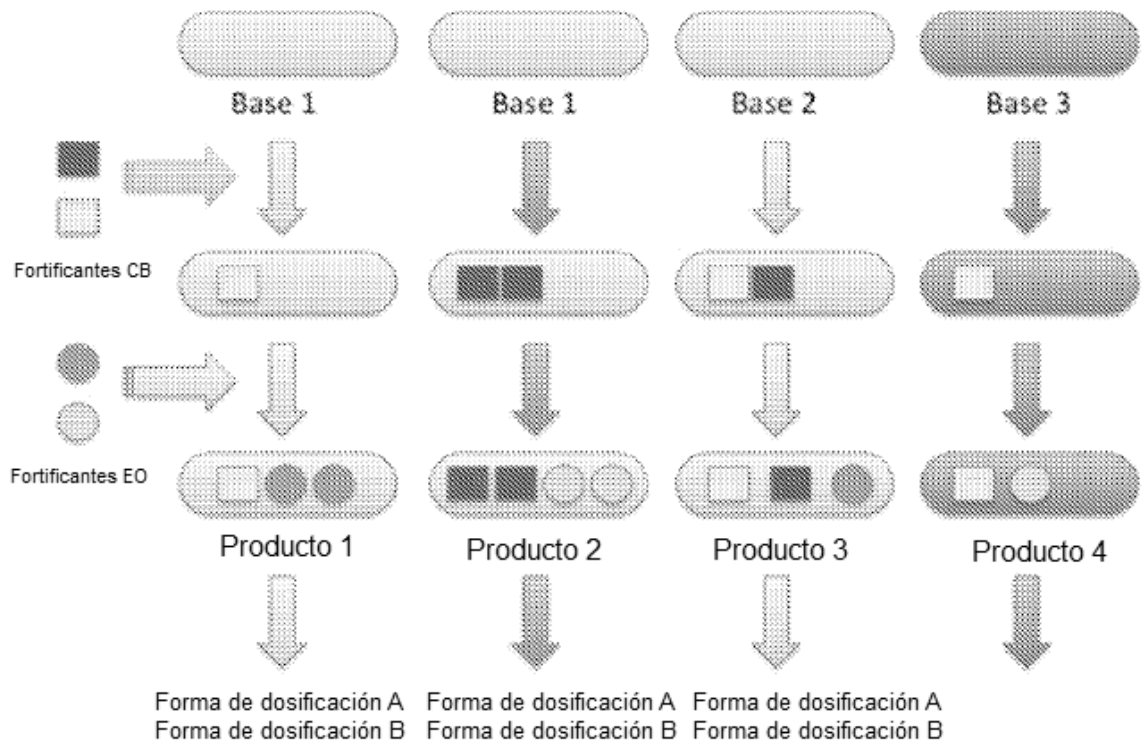


FIG. 14



TAMAÑO REAL



Esacala 5X

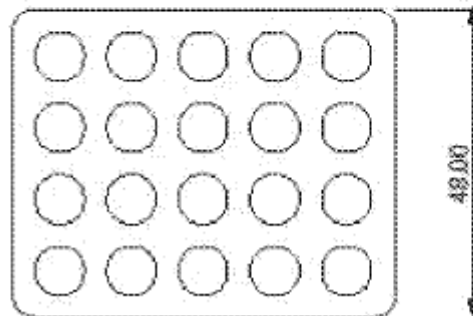
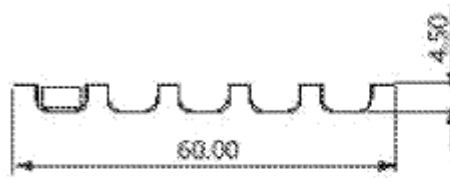
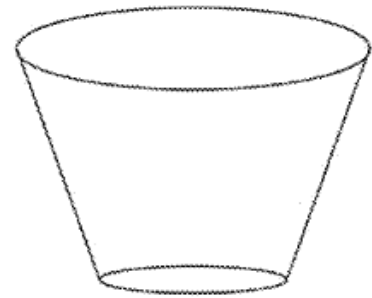
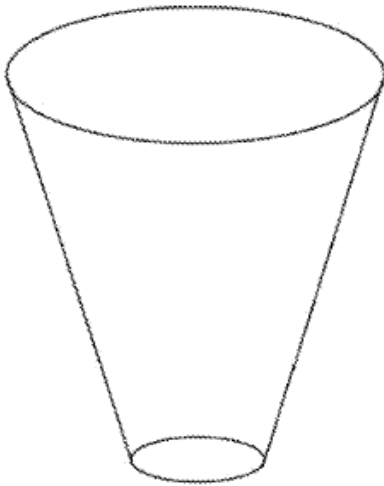
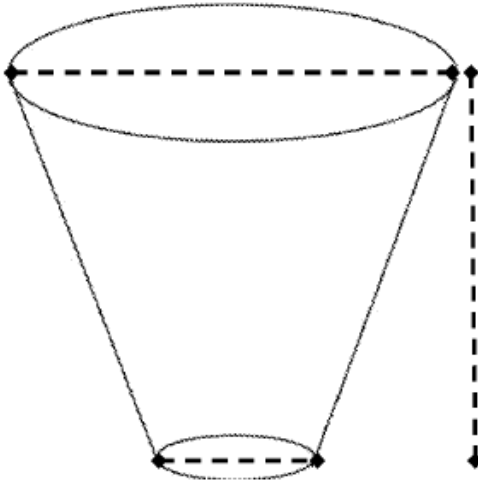




FIG. 15



$b =$  diámetro de la base mayor



$t =$  diámetro de la base menor

$h =$  altura del cono

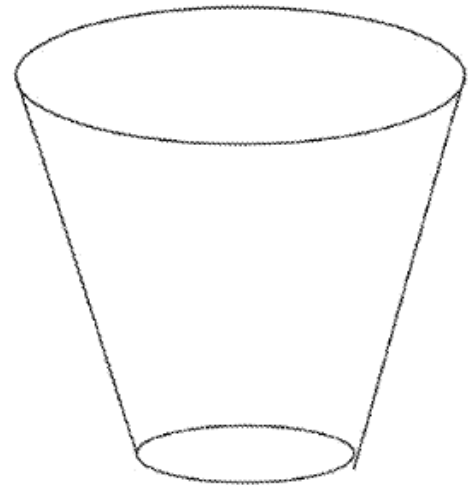


FIG. 16

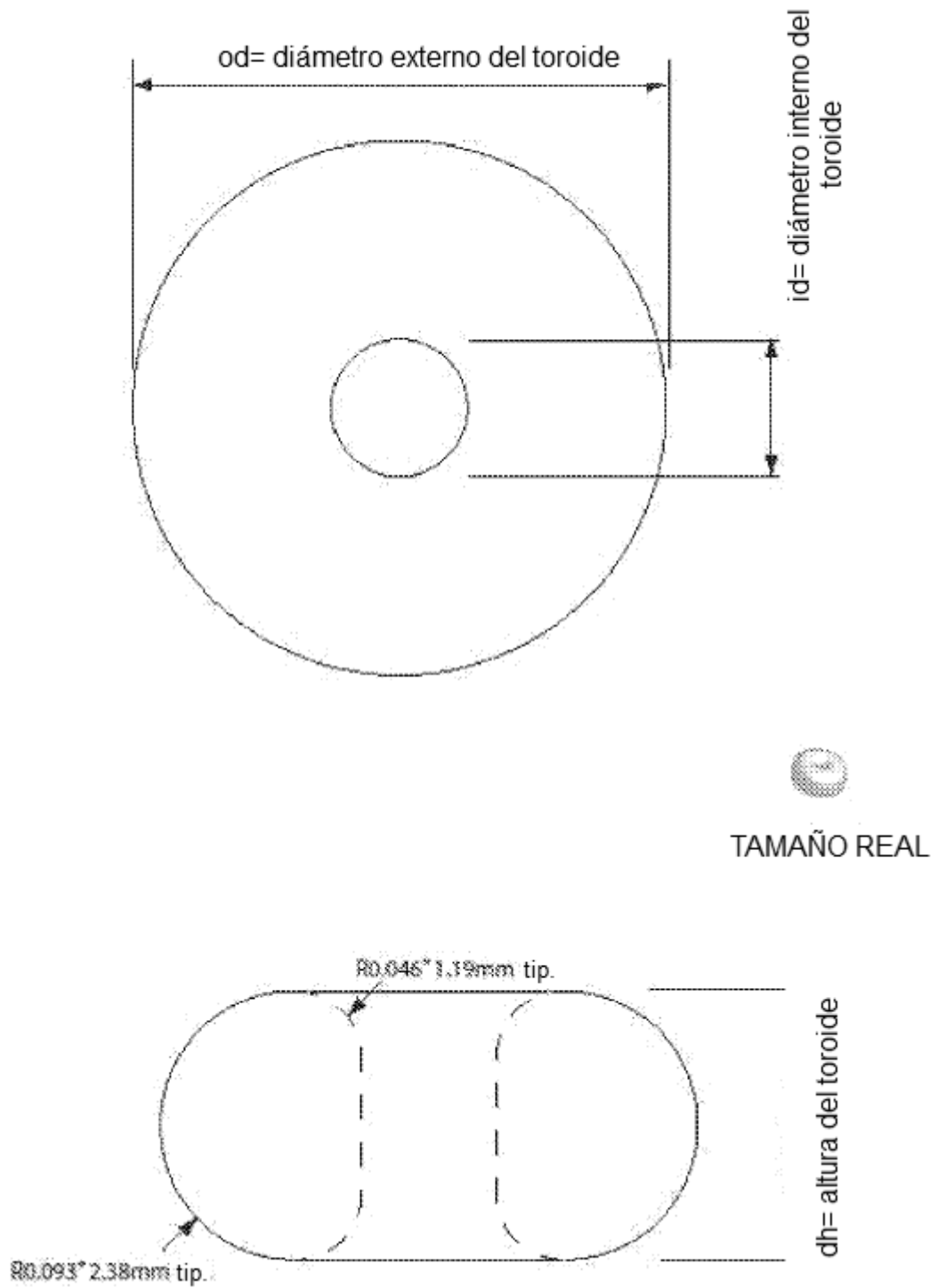


FIG 17

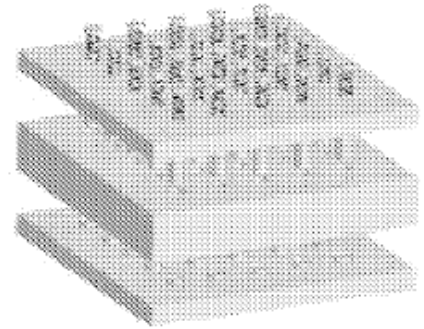
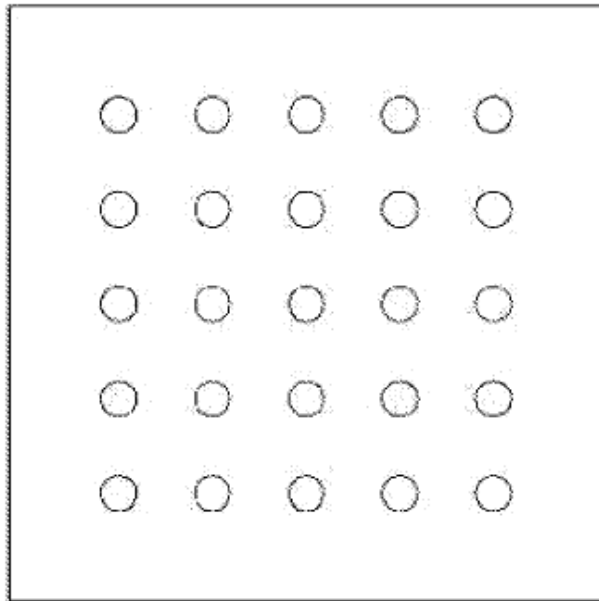
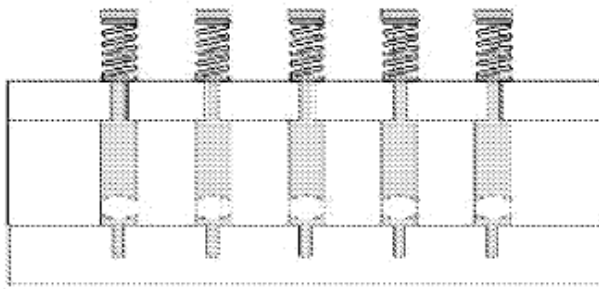


FIG. 18

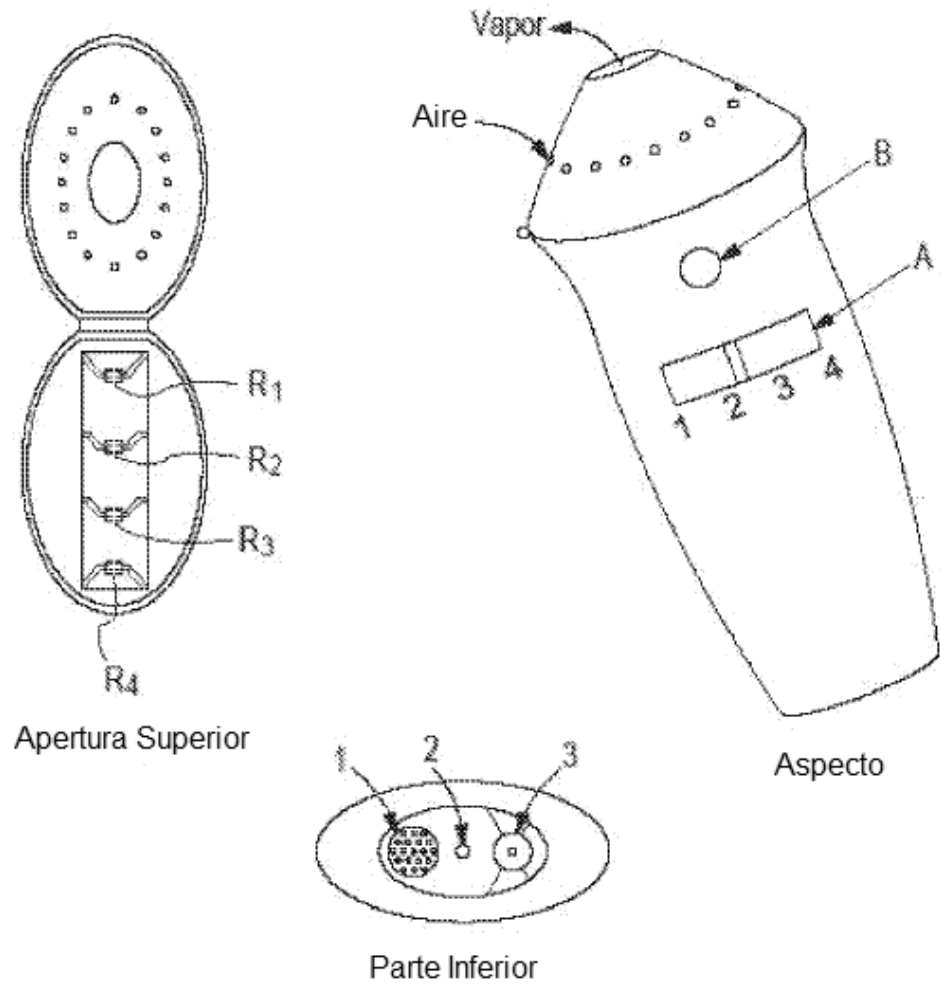


FIG. 19

