

국내산 대마로부터 추출한 칸나비디올 함유 크림의 역가 및 안정성 평가

유성동[†]·김혜림·성기준·전정태·송애리·강종수·박일범[‡]

유한건강생활 건강생활연구소

(2022년 10월 17일 접수, 2022년 12월 9일 수정, 2022년 12월 9일 채택)

A Study on the Potency and Stability of the Cream Containing Cannabidiol Extracted *Cannabis sativa* L. from Korea

Sung Dong Yu[†], Hye Lim Kim, Ki Jun Seong, Jung Tae Jeon,
Ae Ri Song, Jong Soo Kang, and Il Bum Park[‡]

Yuhan Care R&D Center, Yuhan Care Co., Ltd., 416-1 Gongse-dong,
Giheung-gu, Yongin-si Gyeonggi-do 17084, Korea

(Received October 17, 2022; Revised December 9, 2022; Accepted December 9, 2022)

요약: 본 연구에서는 국내산 대마로부터 추출된 순도 99% 이상 칸나비디올(cannabidiol, CBD)을 1% 함유한 크림의 안정성을 평가하였다. 12 주간 온도별 저장조건(4 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C)에서 2 주 간격으로 pH, 경도, 함량, 색도를 측정하였다. CBD를 1% 함유한 실험군 의 pH는 대조군보다 더 감소하는 경향을 나타내었다. HPLC를 이용하여 온도별로 12 주 동안 실험군 내 CBD의 함량 변화를 확인한 결과, 온도에 따른 감소량의 차이를 확인하였다. 분광측색계를 이용하여 색차를 확인한 결과, 저장 기간 및 온도 증가에 따라 대조군에 비해 실험군 황색도가 증가함을 확인하였다. 이상의 결과로부터 pH 5 ~ 6의 실험군 제형의 온도에 따른 함량 감소 및 색상 변화를 확인하였다. CBD를 향후 의약품 및 화장품에 적용 시 온도에 따른 CBD의 역가 및 이화학적 품질변화를 고려한 연구개발이 수행되어야 할 것으로 판단된다.

Abstract: In this study, the stability of cream containing 1% of cannabidiol (CBD) with more than 99% extracted from domestic *Cannabis sativa* was evaluated. The pH, hardness, content, and chromaticity were measured at intervals of 2 weeks under storage conditions for each temperature for 12 weeks (4 °C, 25 °C, 37 °C, and 45 °C). The pH of the experimental group containing 1% of CBD tended to decrease more than that of the control group. As a result of measuring the change in the content of CBD in the cream under each temperature for 12 weeks using HPLC, the difference in the amount of decrement according to temperature was confirmed. It was confirmed that as a result of measuring the chromaticity using color difference meter, the yellowness of the cream containing CBD increased according to the increase by the storage period and temperature compared to the control group. From the above results, it was confirmed that the content decrease and color change according to the temperature of the pH 5 ~ 6 cream formulation containing CBD. When CBD is applied to medicine and cosmetic formulations in the future, it is considered that research and development should be conducted in consideration of the change in the quantity and physicochemical quality of CBD under the temperature.

Keywords: *cannabis sativa* l., cannabidiol, cream, stability, color

[†] 주 저자 (e-mail: sdyu@yuhancare.com)
call: 031-303-0062

[‡] 교신저자 (e-mail: joshua.park@yuhancare.com)
call: 031-303-0051

1. 서 론

2018 년 미국 농업법 개정으로 헵프(*Cannabis sativa* L.)가 합법화되고 미국 일부 주에서 의료용 대마를 허용하면서 캐나다, 태국 등 여러 국가에서 대마 규제가 완화되고 있다[1].

2018 년 국내에서도 의료용 대마 합법화 법안이 발의되었고, 같은 해 마약류 관리에 관한 법률 개정안이 통과되어 대마가 사용된 의약품의 수입이 가능해졌다. 2019 년 3 월부터는 희귀 및 난치질환에 자가 사용 목적으로 해당 의약품 구입을 원할 경우, 식약처에 승인 및 대체 치료수단이 없다고 판단한 의학적 소견서를 제출하여 취급 승인을 받으면 한국 희귀 필수약품 센터를 통해 대마 성분 의약품인 에피디올렉스를 공급받을 수 있게 되었다.

2022 년 국내 마약류 관리 법률 제 2 조 4 호에서 대마 관련 법률 규정을 정의하고 있고, 요약하면 다음과 같다.

대마초와 그 수지, 대마초 또는 그 수지를 원료로 하여 제조된 모든 제품, 규정된 것과 동일한 화학적 합성품, 규정된 것을 함유하는 혼합물질 또는 혼합제제라고 정의한다. 여기서 화학적 합성품이란 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD) 3 가지 성분이다. 다만, 대마초의 종자, 뿌리 및 성숙한 대마초의 줄기와 그 제품은 제외하고 있다. 이 중 껍질을 벗긴 대마종자로부터 추출한 삼씨 오일은 화장품원료 및 식품원료로 널리 사용되고 있다[2].

대마(*Cannabis sativa* L.)는 삼 과에 속하는 식물로 온화하고 습한 대한민국 기후에서 잘 자란다. 대마는 산업용 헵프와 마리화나로 구분할 수 있으며 성분, 재배방법 및 용도에 차이가 있다. 헵프는 향정신성 물질인 THC 0.3% 이하의 대마 식물로 환각성이 있는 마리화나와 구별돼 비 환각성 산업용 소재로 이용된다. 대마에 포함되어 있는 칸나비노이드 성분 중 CBD는 환각작용이 없고 신경변성질환, 통증완화, 구토, 발작, 항염 등 많은 의학적 효능이 있다고 알려져 있다. 해외에서는 CBD를 활용하여 알약, 스프레이, 크림 제형으로 여러 가지 의약품들이 출시되어 있는 상황이다[3].

의약품 및 화장품에서 주성분의 안정성 확인은 매우 중요하다. CBD는 pH, 온도 및 광 저장조건에서 안정성이 불안정하다고 여러 문헌에서 소개되고 있다[3-5]. 본 연구에서는 마약류로 분류되어 그동안 국내에서는 연구가 부족했던 대마를 안동에서 재배하고, 재배된 대마 미수정암꽃, 잎에서 초임계 유체 추출장치를 이용하여 추출 후 순도 99%로 정제된 CBD가 함유된 크림의 제형 안정성을 평가하였다. 평가항목으로는 pH, 경도, 함량, 색차(color difference)

확인을 통해 CBD 크림의 안정성을 평가하였다[6].

2. 재료 및 실험

2.1. 기기 및 시약

pH미터(SavenCompact S220 Model, Mettler Toledo, Switzerland), 경도계(RTC-3002D, RheoTech, Japan), high performance liquid chromatography (HPLC, Agilent 1200 Infinity System, Agilent, USA), 분광측색계(CM-3600A, Konica Minolta, Japan), 초임계유체추출장치(SFE General Specifications of Pilot and Product Scale, Phos-Entech, Korea), 시료를 보관한 항온조(IR-154 Cooled Incubator, PHCbi, Japan) 기기를 사용하였다. HPLC 분석용매로 formic acid (Daejung Chemicals & Metals, Korea), acetonitrile (Avantor, USA)를 사용하였다. 정량분석을 위한 표준품 CBD (Cayman Chemical, USA), Δ^9 -THC (Cayman Chemical, USA)를 사용하였다(Figure 1).

2.2. Cannabidiol (CBD) 원료

본 연구에서 사용한 대마는 국내산(경상북도 안동, Korea)으로 경북 산업용 헵프 규제자유특구 사업에서 재배된 원물을 사용하였다. 건조된 대마 잎/미수정암꽃을 분쇄한 후 초임계 유체 추출법으로 추출하였다. 추출 후 정제 공정을 통하여 얻어진 99% 이상 순도의 CBD를 제공받아 실험에 사용하였다.

2.3. CBD 크림의 제조

안정성 평가에 사용된 CBD는 HPLC 정량분석을 통하여 순도 99% 이상의 결과를 확인 후 사용하였다. 평가를 위해 제조된 실험군(CBD cream)의 혼합 비율은 Table 1과 같다. 온도에 의한 영향을 최소화하기 위해 CBD 1%는 카프릴릭/카프릭트라이글리세라이드 5%를 용매로 하여 가온하여 녹인 후, 45 °C에서 투입하여 제조하였다. 온도별 저장

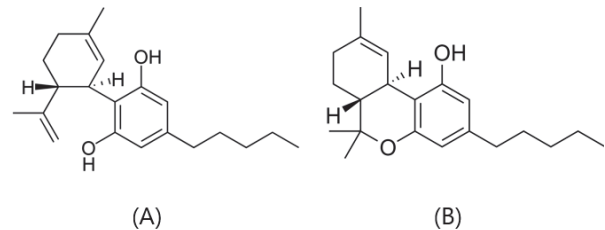


Figure 1. The chemical structures of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol. (A: CBD, B: THC)

Table 1. Formulation of Cream Containing 1% CBD

Trade name	Ingredient name	Content (%)	
		Control cream	CBD cream
D.I water	Water	55.2	54.2
Glycerin	Glycerin	13	13
Activonol-BG	Butylene glycol	5	5
YHC Safeguard	Water, Pentylene glycol, Glycerin, Glyceryl caprate, <i>Sophora flavescens</i> root extract, <i>Pinus densiflora</i> leaf extract, <i>Artemisia princeps</i> extract	2	2
A-Leen 8	Caprylyl glycol	0.3	0.3
Keltrol F	Xanthan gum	0.1	0.1
Myritol 318	Caprylic/Capric Triglyceride	15	15
DOWSIL™ 200 Fluid 10 est.	Dimethicone	1	1
Lanette O	Cetearyl alcohol	3	3
Palmac-18	Stearic acid	1	1
Dermofeel NC	Polyglyceryl-3 distearate, Glyceryl stearate citrate	3	3
GMS 205	Glyceryl stearate SE	1	1
CBD isolate	Cannabidiol (<i>Cannabis sativa</i> L.)	-	1
Aristoflex AVC	Ammonium acryloyldimethyl taurate/vp copolymer	0.4	0.4

조건에 따른 CBD의 정량분석 및 색차 확인을 위하여, 제조 직후 분광측색계 및 HPLC를 통해 CBD 크림의 색도와 CBD 함량을 확인하였다. 대조군(control cream)은 동일한 혼합 비율에서 CBD를 투입하지 않고 제조하였다.

2.4. CBD 크림의 안정성 평가 방법

온도에 따른 안정성을 평가하기 위해 인큐베이터 내부 온도를 4 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C로 설정하고 실험군과 대조군을 12 주 동안 보관하며 실험을 수행하였다. 실험기간 동안 2 주 간격으로 pH, 경도, CBD 및 THC 함량, 색도를 측정하였다. 모든 실험은 3 회 측정하여 평균값을 활용하였다.

2.5. 색도측정

12 주 동안 크림을 온도별 저장조건(4 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C)의 인큐베이터에 보관하면서 2 주 간격으로 분광측색계를 이용하여 색도를 측정하였다. 측정값은 hunter color 값 L (명도), a (적색도), b (황색도)으로 나타내었다. 색차는 hunter's color difference formula을 이용하여 온도별 보관 조건 및 기간에 따른 크림의 색차값을 구하였다[6].

2.6. 정량분석

정량분석은 HPLC분석을 통해 수행되었다[7]. 사용된 컬럼은 C₁₈ column (Luna C₁₈(2) column 150 × 4.60 mm id, 3 μm

Table 2. HPLC Solvent System Program

Time (min)	Mobile phase A*	Mobile phase B†
0	30	70
6	30	70
12	23	77
22	23	77
22.2	30	70
26	30	70

*0.1% Formic acid in water, †0.1% Formic acid in acetonitrile

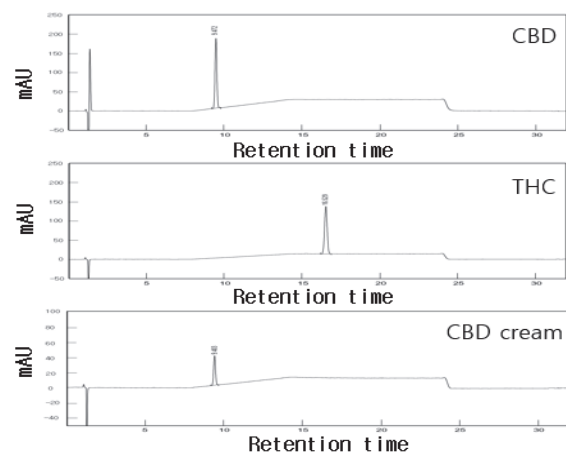


Figure 2. Chromatograms of CBD, THC and CBD cream.

particle size, Phenomenex, USA)을 사용하였다. 컬럼 온도는 28 °C를 유지, 유속은 1.2 mL/min, 시료는 5 µL로 주입하였다. 시료 성분의 검출은 diode array detector (DAD)를 사용하여 220 nm에서 분석하였다. 이동상 A는 0.1% formic acid 수용액, 이동상 B는 formic acid 함유 acetonitrile을 사용하였고, Table 2에서와 같이 gradient 조건으로 분석하였다. 검량곡선 표준용액으로 크로마토그램 상의 각 피크면적을 통해 검량 선을 작성하고, 시료에 함유된 CBD 및 THC의 함량을 작성된 검량선을 이용하여 정량하였다. CBD, THC, CBD 크림의 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다.

2.7. 통계처리

모든 실험 결과는 최소 3 번의 독립적인 실험의 평균(mean) ± 표준편차(standard deviation, SD)로 나타내었다. 실험군 간 평균값의 통계적 유의성은 graphpad prism (Ver. 6, Sandiego, USA)를 이용한 Tukey test에 의해 검정하였으며, $p < 0.05$ 일 때, 유의적인 차이를 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 온도별 CBD 크림의 pH 및 경도변화

12주 동안 온도별 저장조건(4 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C)에서 실험군 및 대조군의 pH 변화를 조사하였다(Table 3). 대조군의 초기 pH는 평균 5.27이고, 실험군의 초기 pH는 5.63 이었다. 이를 통해 CBD 성분이 제품의 pH를 소폭 증가시킬 수 있었다. 대조군의 pH를 12 주 후 각 온도에서 측정했을 때 대조군의 pH는 크게 변동이 없음을 알 수 있었다. 반면 실험군의 pH는 소폭 감소하였고, 4 °C, 25

°C에서 37 °C, 45 °C보다 더 감소함을 확인하였다. 이러한 pH 감소 폭은 유화안정도 및 피부 자극에 영향을 미치지 않을 것으로 판단된다.

크림 제품에서 경도는 관능 평가 및 유화 안정성에 큰 영향을 미치는 요인이다. CBD가 경도변화에 영향을 미치는지 확인하기 위하여 실험군 및 대조군의 경도 확인시험은 Tspeed 6 cm/min, 25 °C 보관된 제형으로 수행되었다(Table 4). 초기 측정 시 실험군은 대조군 대비 경도가 20 gf 낮게 확인되었다. 기간별 경도 유지를 확인하기 위해 12 주 동안 2 주 간격으로 보관된 시료의 경도를 확인하였다. 크림 제조에 사용된 stearic acid의 영향으로 실험군 및 대조군 모두 경도가 초기에 소폭 상승하였고, 이후 12 주 동안 유지됨을 확인하였다. 이를 통해 저장 기간에 따른 경도 감소는 없다고 판단되었다.

3.2. 온도별 CBD 크림의 함량 변화

온도별 저장조건에서 12 주 동안 2 주 간격으로 실험군의 CBD 함량을 정량분석하였다(Figure 3). 제조 직후 CBD의 함량은 1.01%로 확인되었다. 4 °C에서는 실험 개시 후 4 주까지 함량이 크게 변하지 않았고, 6 주에 5% 감소한 후 12 주까지 유지되었다. 25 °C에서는 4 주까지 함량이 크게 변하지 않았고, 6 주에 4% 감소한 후 12 주까지 유지되었다. 37 °C에서는 4 주까지 6%, 12 주까지 총 10% 감소하였다. 45 °C에서는 2 주에 11% 감소함을 보였으며, 10 주까지 유지되다가 12 주에 총 15% 감소하였다. 선행 연구에서와 같이 동일한 시험에서 분석한 THC의 peak는 시험한 모든 시료에서 검출되지 않았다[5].

기존 CBD 관련 연구된 문헌에서 CBD는 산 염기 조건

Table 3. pH Values of Control Cream and CBD Cream Containing 1% Cannabidiol Stored at Various Temperature

	Period	Storage temperature condition			
		4°C	25°C	37°C	45°C
Control Cream pH	0 weeks	5.27 ± 0.01	5.27 ± 0.01	5.27 ± 0.01	5.27 ± 0.01
	12 weeks	5.20 ± 0.02	5.23 ± 0.03	5.20 ± 0.02	5.21 ± 0.08
CBD Cream pH	0 weeks	5.63 ± 0.02	5.63 ± 0.02	5.63 ± 0.02	5.63 ± 0.02
	12 weeks	5.28 ± 0.03	5.29 ± 0.01	5.53 ± 0.07	5.48 ± 0.05

Table 4. Hardness Values of Control Cream and CBD Cream Containing 1% Cannabidiol Stored at Room Temperature

	Storage period (weeks)						
	0	2	4	6	8	10	12
Control cream hardness (gf)	95 ± 0.6	109 ± 2.1	105 ± 1.8	105 ± 0.6	104 ± 3.0	106 ± 2.1	105 ± 2.1
CBD cream hardness (gf)	75 ± 2.5	84 ± 1.5	85 ± 0.6	84 ± 3.5	86 ± 2.1	88 ± 1.5	87 ± 1.0

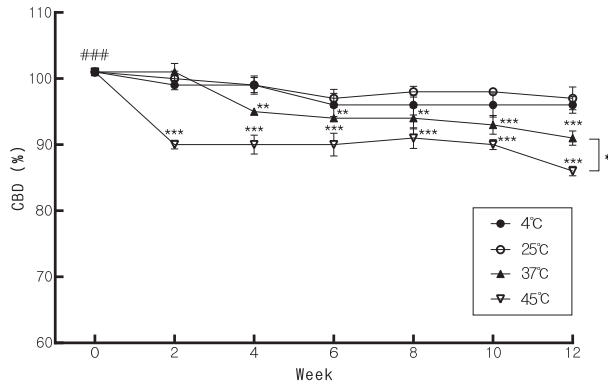


Figure 3. CBD concentration changes of 1% CBD cream at various temperature conditions for 12 weeks.

에 불안정하며, 40 °C에서 10% 감소 수준으로 열에 대하여 불안정하다고 알려져 있다[8,9]. 또한, CBD는 용매에 따라 다양한 열분해 생성물이 검출됨을 확인할 수 있다[9]. 다만, 이번 연구를 통해 THC 함량을 분석해 본 결과와 같이 CBD의 분해에 따라 THC가 생성되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구를 통해 크림 제형에 적용된 CBD도 유사한 경향성을 나타냄을 확인할 수 있었다.

3.3. 온도별 CBD 크림의 색도변화

분광측색계를 이용하여 실험군 및 대조군의 색도를 12 주 동안 2 주 간격으로 측정하여 크림의 색도를 비교하였다 (Table 5, 6). 대조군은 온도별 저장조건에서 색도가 크게 변

Table 5. Chromaticity Values of CBD Cream Containing 1% Cannabidiol Stored at Various Temperature Condition

Temper ature	Chromaticity	Storage period (weeks)						
		0	2	4	6	8	10	12
4 °C	L*	92.43	92.66	94.14	94.11	94.09	94.03	94.12
	a*	-0.53	-0.56	-0.60	-0.67	-0.66	-0.68	-0.71
	b*	0.52	0.57	1.35	1.51	1.66	1.77	1.86
25 °C	L*	92.43	94.08	93.92	93.95	93.37	93.19	93.25
	a*	-0.53	-0.71	-0.86	-1.24	-0.62	-0.61	-0.54
	b*	0.52	1.78	2.40	3.80	2.84	3.00	3.14
37 °C	L*	92.43	92.66	92.99	91.93	91.83	91.49	89.45
	a*	-0.53	-1.65	-2.04	-2.00	-1.86	-1.92	-2.26
	b*	0.52	5.30	9.16	11.69	11.89	13.12	14.25
45 °C	L*	92.43	90.65	90.13	89.66	88.99	88.02	89.04
	a*	-0.53	-2.60	-2.48	-2.39	-2.31	-2.54	-2.51
	b*	0.52	12.94	13.91	14.84	15.46	17.39	20.89

Table 6. Chromaticity Values of CBD Cream Stored at Various Temperature Condition

Temper ature	Chromaticity	Storage period (weeks)						
		0	2	4	6	8	10	12
4 °C	L*	93.74	94.66	94.27	93.97	93.85	93.89	93.92
	a*	-0.47	-0.44	-0.45	-0.48	-0.46	-0.47	-0.47
	b*	0.57	0.68	0.67	0.61	0.70	0.70	0.68
25 °C	L*	93.74	93.95	93.71	93.55	93.67	93.59	93.67
	a*	-0.47	-0.45	-0.44	-0.44	-0.44	-0.44	-0.44
	b*	0.57	0.50	0.50	0.50	0.48	0.46	0.48
37 °C	L*	93.74	94.53	94.03	93.13	93.28	93.00	92.71
	a*	-0.47	-0.44	-0.48	-0.55	-0.57	-0.61	-0.63
	b*	0.57	0.91	0.98	1.26	1.33	1.41	1.59
45 °C	L*	93.74	94.44	93.74	90.84	90.36	90.25	88.94
	a*	-0.47	-0.48	-0.55	-1.07	-1.10	-0.98	-0.91
	b*	0.57	1.14	1.36	2.69	2.71	2.73	3.01

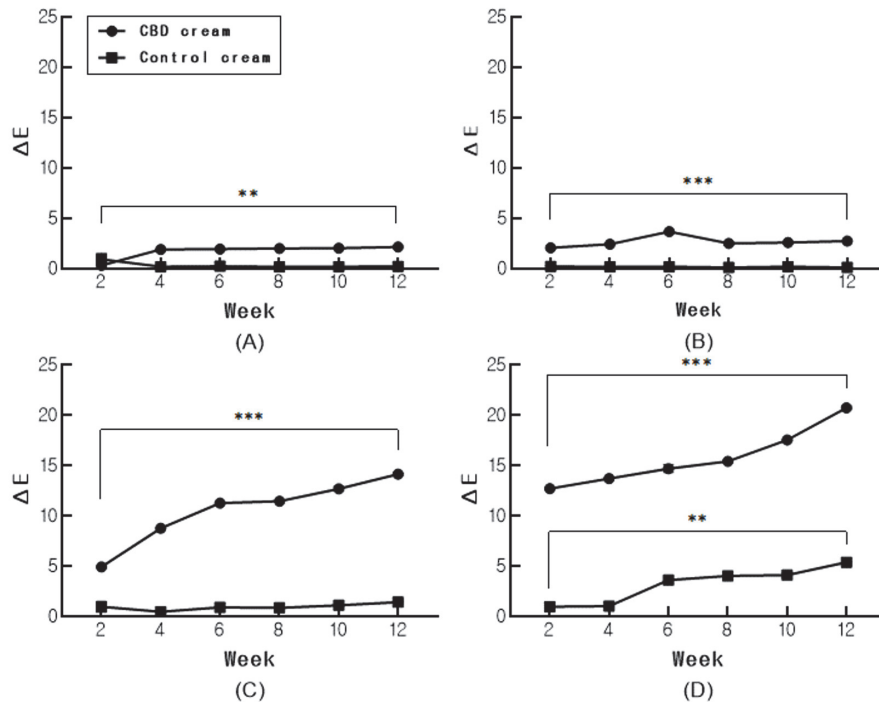


Figure 4. Color differences of sample containing 1% CBD and control cream stored at various temperature conditions. (A: 4 °C, B: 25 °C, C: 37 °C, D: 45 °C)

하지 않음을 알 수 있었다. 반면 실험군은 37 °C 및 45 °C에서 황색도(b)가 크게 증가하였다. 보관 기간 동안 37 °C에서는 5.30, 9.16, 11.69, 11.89, 13.12, 14.25로 저장 기간에 비례하여 증가하는 경향을 나타내었고, 45 °C에서는 12.94, 13.91, 14.84, 15.46, 17.39, 20.89로 크게 증가함을 알 수 있었다. 4 °C 및 25 °C에서도 큰 수치로 변하지는 않았지만, 시간이 지날수록 증가하는 경향을 확인하였다. 온도별 가속 시험을 통하여 실험군은 1% 적용 시 사용 기한(2 ~ 3년) 내에 황색으로 변색이 되는 것을 예상할 수 있었다.

12 주 동안 2 주 간격으로 실험군과 대조군의 색차값을 나타내었다(Figure 4). 그래프를 보면 4 °C, 25 °C에서는 실험군과 대조군의 색차가 작지만, 37 °C, 45 °C에서는 색차값이 유의미하게 차이가 났다.

대조군과 비교 및 CBD 함량 변화를 고려해 보았을 때, CBD가 황색 계열 성분으로 변화하는 것으로 추정된다.

4. 결 론

본 연구에서는 1% CBD 크림을 여러 온도(4 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C)에서 2 주 간격으로 총 12 주 동안 pH, 정도,

CBD 함량, 색도, 색차를 측정하여 안정성을 평가하였다. 실험군과 대조군의 pH는 소폭의 차이를 보였으며, 온도 및 기간 조건에서 유의미한 변화는 일어나지 않았다. 초기 정도 측정에서 실험군은 대조군에 비해 소폭의 감소함을 보였으며, 정도변화는 크게 일어나지 않았다. HPLC를 통한 정량분석에서는 온도가 증가할수록 CBD의 함량이 감소함을 보였다. 4 °C, 25 °C에서 약간의 감소함을 보였고, 37 °C 및 45 °C에서 감소율이 증가하였다. 열에 의한 CBD의 역가 안정성이 45 °C에서 12 주 후에 약 15% 감소하는 것을 알 수 있었다. 분광측색계를 통한 색도 측정에서 CBD는 모든 온도에서 황색으로 변질되는 것을 확인할 수 있었다. 특히 37 °C, 45 °C 색도 측정에서는 저장 기간 및 저장온도가 증가할수록 황색도 값이 크게 증가함을 보였다. 다만 CBD의 함량감소와 황색도의 값이 완전히 비례하지는 않았다. pH 5 ~ 6 미산성 크림제형에서, 45 °C에서 CBD의 함량은 2 주에 11% 감소한 뒤 이후 10 주 동안 유지되었고, 반면 황색도는 시간에 비례하여 지속적으로 증가하였다. 이를 통해 열에 의한 CBD 성분의 변화는 생성물이 한가지 성분이 아니라 여러 형태로 변하는 복잡한 반응경로를 가짐을 확인할 수 있었다. 추후 질량분석기를

통한 정성분석을 통해 크림제형 내에서 CBD성분이 어떠한 성분으로 전환되는지 확인하고자 한다.

CBD를 향후 제품에 적용 시 역가 및 변색을 고려하여 처방을 설계하여야 함을 알 수 있었다. 산화 및 변색방지제를 첨가하여 CBD의 안정성을 향상시킬 수 있다면 새로운 기능성 소재로서 각광 받을 것이라 기대된다. 현재 국내에서는 마약류 관리법에 따라 규제되고 있는 대마 성분을 활용하여 의약품 및 기능성 화장품에 응용이 확대된다면, 의약품 및 기능성 화장품 소재에 제한하여 규제가 완화될 수 있을 것이라 기대된다. 더불어 의약품, 화장품 소재로서의 사용 확대를 통해 국내 대마 재배 농업이 활성화되어 유사한 기능성의 수입 기능성 소재 대체효과까지 기대할 수 있을 것이라 판단된다.

Acknowledgement

본 연구는 중소벤처기업부의 규제자유특구혁신사업육성 지원(과제번호 : P0016082)에 의한 연구임.

References

1. J. Corroon and R. Kight, Regulatory status of cannabidiol in the united states: a perspective, *Cannabis Cannabinoid Res.*, **3**(1), 190 (2018).
2. M. Crimaldi, S. Fagnano, M. Sannino, and L. Ardito, Optimization of hemp seeds (*Canapa sativa* L.) oil mechanical extraction, *Chemical Engineering Transactions*, **58**, 373 (2017).
3. A. I. Fraguas-sánchez, A. Fernández-carballido, C. Martín-sabroso, and A. I. Torres-suárez, Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies, *Journal of Chromatography B*, **1150**, 122188 (2020).
4. C. Mazzetti, E. Ferri, M. Pozzi, and M. Labra, Quantification of the content of cannabidiol in commercially available e-liquids and studies on their thermal and photo-stability, *Sci. Rep.*, **10**, 3697 (2020).
5. J. Yangsud, S. Santasanasuwana, P. Ahkharachinoreh, A. Maha, F. Madaka, J. Suksaeree, T. Songsak, A. Vutthipong, and C. Monton, Stability of cannabidiol, Δ 9-tetrahydrocannabinol, and cannabinol under stress conditions, *Adv. Trad. Med.*, **21**, 475 (2021).
6. H. J. Kim, H. N. Jang, J. Y. Bae, and S. N. Park, A study on the stability of the cream containing *Glycyrrhiza uralensis* extract, *J. Soc. Cosmet. Sci. Korea*, **39**(2), 117 (2013).
7. W. Gul, S. W. Gul, M. M. Radwan, A. S. Wanas, Z. Mehmedic, I. I. Khan, M. H. M. Sharaf, and M. A. ElSohly, Determination of 11 cannabinoids in biomass and extracts of different varieties of cannabis using high-performance liquid chromatography, *J. AOAC Int.*, **98**(6), 1523 (2015).
8. E. Kosović, D. Sýkora, and M. Kuchař, Stability study of cannabidiol in the form of solid powder and sunflower oil solution, *Pharmaceutics*, **13**(3), 412 (2021).
9. C. Franco, S. Protti, A. Porta, F. Pollastro, A. Profumo, B. Mannucci, and D. Merli, Stability of cannabidiol (CBD) in solvents and formulations: A GC-MS approach, *Results in Chemistry*, **4**, 100465 (2022).