บทความวิจัย

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของกัญชาในตำรับยาศุขไสยาศน์

ปิยทัศน์ ใจเย็น, วิทูรย์ ยวงสะอาด, ปรีชา หนูทิม, กีรติญา แผ่นคำ, ธนชาติ ป้องคำสิงห์

กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของกัญชาในตำรับยาศุขไสยาศน์ **วิธีการ**: ตัวอย่างตำรับยาศุขไสยาศน์ที่ผลิตและควบคุมคุณภาพโดยกองพัฒนายาแผนไทยและสมุนไพร ถูกทดสอบภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30°C และ 40°C ร่วมกับความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เป็นระยะเวลา 6 เดือน การศึกษาวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ ได้แก่ tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN) และ cannabidiol (CBD) ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง **ผลการวิจัย:** ปริมาณ THC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองสภาวะ โดยเดือนที่ 6 ลดลงร้อยละ 19.53 ในสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30°C และลดลงร้อยละ 24.85 ในสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 40°C ในขณะที่ปริมาณ CBN เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 92.34 ในสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 40°C และเพิ่มขึ้นร้อยละ 57.48 ในสภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30°C สะท้อนถึงกระบวนการออกซิเดชันของ THC ไปเป็น CBN ซึ่งเป็นกลไกการเปลี่ยนแปลงทางธรรมชาติของสาร cannabinoids สำหรับปริมาณ CBD พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงการเก็บรักษาโดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 3.17 และ 4.29 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า CBD มีความคงตัวสูงภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่ศึกษา **สรุป:** ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการควบคุมอุณหภูมิและความชื้นในการเก็บรักษาตำรับยา เพื่อคงไว้ซึ่งคุณภาพและปริมาณของสารสำคัญในตำรับยาศุขไสยาศน์อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: ยาศุขไสยาศน์ กัญชา เตตราไฮโดรแคนนาบินอล แคนนาบินอล แคนนาบิไดออล

รับต้นฉบับ: 12 ส.ค. 2568, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 6 ต.ค. 2568, **รับลงตีพิมพ์**: 7 ต.ค. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: ปิยทัศน์ ใจเย็น กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ตำบลตลาดขวัญ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000 **E-mail**: smerosd@gmail.com

TJPP Thai Journal of Pharmacy Practice
Vol. 18 No 2 Apr-Jun 2026

PRINCE OF SONGKLA UNIVERSITY

Research article

Study on Chemical Composition Changes of Cannabis in the Suk Saiyas Formula

Piyatas Jaiyen, Witoon Youngsaad, Preecha Nootim, Keeratiya Pankhum, Thanachat Pongkhamsing

Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health

Abstract

Objective: To investigate the changes in the chemical composition of cannabis in the Suk Saiyas formula during storage. **Methods:** The Suk Saiyas formula, manufactured and quality-controlled by the Division of Traditional and Herbal Medicine Development, was stored at 30° C and 40° C under a relative humidity of 75 ± 5% for 6 months. The contents of the major cannabinoids—tetrahydrocannabinol (THC), cannabinol (CBN), and cannabidiol (CBD)—were quantified using high-performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** The concentration of THC demonstrated a significant decrease under both storage conditions. After 6 months, THC decreased by 19.53% at 30°C and by 24.85% at 40°C. In contrast, the CBN concentration increased substantially, rising by 57.48% at 30°C and by 92.34% at 40°C, indicating the oxidative conversion of THC to CBN, a natural degradation pathway of cannabinoids. The CBD content showed only slight changes, with small increases of 3.17% and 4.29% at 30°C and 40°C, respectively, suggesting high stability of CBD under the tested storage conditions. **Conclusion:** The findings emphasize the importance of controlling temperature and humidity during storage to preserve the quality and active constituents of the Suk Saiyas formula.

Keywords: Suk Saiyas formula, cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabinol, cannabidiol

บทนำ

ตำรับยาศุขไสยาศน์เป็นตำรับยาแผนไทยที่มีกัญชาปรุงผสมอยู่ โดยมีที่มาจากคัมภีร์ธาตุพระนารายณ์ (1) ซึ่งเป็นตำราพระโอสถหลวงตั้งแต่สมัยกรุงศรีอยุธยา ตำรับยานี้ประกอบด้วยสมุนไพร 12 ชนิด โดยมีใบกัญชาเป็นส่วนประกอบถึง 12 ส่วนจากทั้งหมด 78 ส่วน คิดเป็นประมาณร้อยละ 15.38 ตำรับยานี้มีสรรพคุณหลักในการช่วยให้นอนหลับ (2) และเจริญอาหาร ปัจจุบันได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2566 (3) เพราะถือว่ามีประสิทธิผลและความปลอดภัยตามองค์ความรู้ทางการแพทย์แผนไทย และสามารถนำไปใช้ดูแลผู้ป่วยตามระบบบริการสุขภาพไทย อย่างไรก็ตาม ในการพัฒนาตำรับยาแผนไทย มักขาดการระบุตัวยาสำคัญที่จำเพาะเจาะจง ทำให้การควบคุมคุณภาพและความคงสภาพของตำรับยาแผนไทยเป็นประเด็นที่ท้าทาย โดยเฉพาะตำรับยาแผนไทยที่มีกัญชาปรุงผสม

ปัจจุบันในกัญชาพบสารที่เป็นองค์ประกอบเคมีถึง 565 ชนิด ที่สำคัญคือ สารกลุ่ม cannabinoids ซึ่งพบ 150 ชนิด สารที่สำคัญ เช่น delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) และ cannabinol (CBN) สาร THC เป็นสารที่พบในปริมาณสูงสุด โดยอาจพบได้ถึงร้อยละ 17.3 สาร CBN ร้อยละ 9.6 สาร และ CBD ร้อยละ 7.7 เป็นต้น (4) ทั้งนี้ตำรับยาศุขไสยาศน์ เป็นตำรับที่ใช้ใบกัญชาเป็นส่วนประกอบมากที่สุด มีงานวิจัยพบว่า ในใบกัญชามีปริมาณสาร THC ในระยะใบอ่อนสูงกว่าใบเพสลาดและใบแก่ ส่วนปริมาณสาร CBD พบมากในใบแก่ และปริมาณของ CBN จะแปรผันตามปริมาณสาร THC ที่สูงขึ้น ซึ่ง CBN เป็นผลผลิตที่ได้จาก THC ในช่วงของการ decarboxylation ระหว่างการอบแห้งผ่านความร้อน (5)

ทั้งนี้สาร THC เป็นสารออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาสำคัญ เช่น ระงับปวด ลดคลื่นไส้ และช่วยให้นอนหลับ (6) แต่เป็นสารที่ไม่เสถียร มีความไวสูงต่อแสง

ความร้อน และออกซิเจนในอากาศ สามารถเสื่อมสลายผ่านกระบวนการ oxidation ไปเป็นสาร CBN โดยสาร CBN ไม่ได้เกิดจากกระบวนการชีวสังเคราะห์จากพืชกัญชา (7,8) แต่เกิดจากการสลายตัวของ THC แม้ว่า CBN มีฤทธิ์ทางจิตประสาทน้อยกว่า THC แต่ก็มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาช่วยให้นอนหลับ ลดการตื่นกลางดึก และลดความผิดปกติของการนอนหลับโดยรวมได้ (9,10) เนื่องจาก CBN มีโครงสร้างคล้าย THC จึงมีความสามารถในการจับกับ cannabinoid receptor type 1 (CB1) จากการศึกษาในมนุษย์ พบว่ามีฤทธิ์ทางจิตประสาทน้อยกว่า THC (11) ส่วน CBD เป็นสารที่ไม่ก่อให้เกิดอาการทางจิตประสาท มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น ต้านการอักเสบและแก้ปวด ต้านอนุมูลอิสระ ลดความวิตกกังวล (12) และมีความสามารถในการจับกับตัวรับ CB1 และ CB2

การเปลี่ยนแปลงของสาร THC เป็นสาร CBN จึงมีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาศุขไสยาศน์ เนื่องจาก THC ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับ cannabinoids ในร่างกาย คือ CB1 และ CB2 แต่จะมีความสามารถในการจับกับ CB1 ได้ดีกว่าซึ่งพบในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีฤทธิ์ต่อจิตประสาทให้เกิดอาการเมา แต่ก็มีประโยชน์ทางการแพทย์ในการลดปวดและกระตุ้นความอยากอาหาร (13) ส่วน CBN มีความสามารถในการจับกับตัวรับ CB2 มากกว่า ซึ่งส่วนใหญ่พบในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและเนื้อเยื่อส่วนปลายของร่างกาย จึงมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และช่วยให้นอนหลับ (9,10,14) การเปลี่ยนแปลงสาร THC และ CBN จึงอาจส่งผลต่อความสม่ำเสมอของการรักษาหรือการตอบสนองของผู้ป่วยเมื่อใช้ยาในระยะยาว

ตำรับยาศุขไสยาศน์ เป็นตำรับยาที่ซับซ้อน ประกอบด้วยใบกัญชาและสมุนไพรอื่น ๆ ที่มีรสร้อนเป็นปริมาณมาก เช่น พริกไทย ขิงแห้ง และดีปลี ซึ่งรสประธานของตำรับยานี้คือสุขุมออกร้อน (2) การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของ cannabinoids ในสภาพแวดล้อมของตำรับยาและภายใต้สภาวะการเก็บรักษาต่าง ๆ จึงเป็นประเด็นสำคัญที่น่าสนใจและต้องพิจารณา เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพและมาตรฐานของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของ cannabinoids ในตำรับยาศุขไสยาศน์ ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการกำหนดวิธีการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ การพัฒนารูปแบบหรือตำรับยาให้เหมาะสม รวมถึงการกำหนดแนวทางการควบคุมคุณภาพที่ได้มาตรฐาน

วิธีการวิจัย

การผลิตตำรับยาศุขไสยาศน์

ตำรับยาศุขไสยาศน์ที่ใช้ในการศึกษาในครั้งนี้ผลิตและควบคุมคุณภาพโดยกองพัฒนายาแผนไทยและสมุนไพร Lot No. 01/2566 โดยผลิตในวันที่ 22 พฤษภาคม 2566 ผลิตภัณฑ์อยู่ในรูปแบบผงยาบรรจุแคปซูล ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล และบรรจุในแผงบลิสเตอร์ พีวีซีอลูมิเนียมฟอยล์ จำนวน 10 แคปซูลต่อแผง สูตรตำรับประกอบด้วยสมุนไพร 12 ชนิด ได้แก่ การบูร 1 ส่วน ใบสะเดา 2 ส่วน หัสคุณเทศ 3 ส่วน สมุลแว้ง 4 ส่วน เทียนดำ 5 ส่วน โกฐกระดูก 6 ส่วน ลูกจันทน์ 7 ส่วน ดอกบุนนาค 8 ส่วน พริกไทย 9 ส่วน ขิงแห้ง 10 ส่วน ดีปลี 11 ส่วน และใบกัญชา 12 ส่วน ตามตารางที่ 1

การผลิตเริ่มด้วยการนำสมุนไพรแห้งไปบดโดยเครื่องบดผงยาโดยบดแยกกัน จากนั้นนำผงสมุนไพรที่บดเรียบร้อยมาผสมแบบเรขาคณิต (geometric dilution) โดยใช้เครื่องผสมรูปตัววีเป็นเวลา 2 นาทีต่อผงยาสมุนไพรแต่ละชนิด มีลำดับการผสมเริ่มจากใบสะเดา หัสคุณเทศ สมุลแว้ง โกฐกระดูก ลูกจันทน์ บุนนาค พริกไทย ขิงแห้ง ดีปลี และใบกัญชา ตามลำดับ เพื่อให้ตัวยากระจายตัวและเข้ากันได้ดี โดยผสมแยกจากผงการบูรและผงเทียนดำในถุงพลาสติกใสขนาดใหญ่ทีละส่วนตามลำดับ โดยใช้เทคนิคผสมแบบเรขาคณิตจนครบปริมาตร การผสมแยกนี้เนื่องจากผงการบูรและผงเทียนดำ มีลักษณะชื้นและเกาะกันเป็นก้อนหากผสมรวมกันกับผงยาอื่นจะทำให้กระจายตัวได้ไม่ทั่วถึง

จากนั้นนำผงยาที่ผสมเข้ากันดีแล้วไปร่อนผ่านแร่งเบอร์ 40 และ 60 กรณีผงยาที่ไม่สามารถร่อนผ่านแร่งเบอร์ 40 ได้นำไปบดโดยเครื่องบดผงยาอีกครั้ง แล้วนำมาร่อนผ่านแร่งอีกครั้งจนหมด จากนั้นนำเข้าเครื่องผสมรูปตัววีเป็นระยะเวลา 5 นาทีหรือจนกว่าผงยาจะผสมเป็นเนื้อเดียวกันดี ในการผลิตมีการสุ่มตรวจปริมาณความชื้นของผงยา โดยกำหนดให้มีค่าไม่เกินร้อยละ 9 v/w ตามตำรามาตรฐานยาแผนไทย (Thai Herbal Preparation Pharmacopoeia: THPP) (15) หากเกินกว่านั้นจะนำไปอบไล่ความชื้นที่อุณหภูมิ 45°C เป็นเวลา 30 นาที และทำการตรวจซ้ำจนกว่าจะได้ค่าตามกำหนด จากนั้นผงยาถูกนำไป

ตารางที่ 1. สมุนไพรในตำรับยาศุขไสยาศน์ ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล

ลำดับ	ตัวยา	ชื่อวิทยาศาสตร์	ส่วนที่ใช้	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	ร้อยละ	แหล่งวัตถุดิบ
1.	การบูร	*Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl.	ผลึก	6.50	1.3	จีน
2.	ใบสะเดา	*Azadirachta indica* A. Juss. var. siamensis Valeton	ใบ	13.00	2.6	ตรัง
3.	หัสคุณเทศ	*Clausena excavata* Burm. f.	ราก	19.00	3.8	จันทบุรี
4.	สมุลแว้ง	*Cinnamomum bejolghota* (Buch.-Ham.) Sweet	เปลือกต้น	25.50	5.1	จันทบุรี
5.	เทียนดำ	*Nigella sativa* L.	ผล	32.00	6.4	แม่ฮ่องสอน
6.	โกฏกระดูก	*Aucklandia lappa* Decne	ราก	38.50	7.7	จีน
7.	ลูกจันทน์	*Myristica fragrans* Houtt.	เมล็ด	45.00	9	นครศรีธรรมราช
8.	ดอกบุนนาค	*Mesua ferrea* L.	ดอก	51.50	10.3	เชียงใหม่
9.	พริกไทย	*Piper nigrum* L.	ผล	57.50	11.5	จันทบุรี
10.	ขิงแห้ง	*Zingiber officinale Roscoe*	เหง้า	64.00	12.8	เลย
11.	ดีปลี	*Piper retrofractum* Vahl	ผล	70.50	14.1	จันทบุรี
12.	ใบกัญชา	*Cannabis sativa* L.	ใบ	77.00	15.4	บุรีรัมย์
			รวม	500	100	

เก็บในภาชนะทึบแสงปิดสนิท และมีการวางสารดูดความชื้นในภาชนะที่บรรจุผงยา แล้วเก็บพักไว้ 1 วันเพื่อเข้าสู่กระบวนการบรรจุยา

การบรรจุยาดำเนินการในห้องที่มีการควบคุมความชื้นสัมพัทธ์ของห้องให้น้อยกว่าร้อยละ 60 และบรรจุยาลงในแคปซูลเบอร์ 0 สีเขียว ทึบแสง โดยผงยาจำนวน 3 กิโลกรัมถูกบรรจุลงแคปซูลละ 500 มิลลิกรัมโดยเครื่องบรรจุแคปซูลแบบกึ่งอัตโนมัติ จำนวน 6,000 แคปซูล จากนั้นบรรจุแคปซูลลงในแผงบลิสเตอร์พีวีซีอลูมิเนียมฟอยล์ 10 แคปซูลต่อแผงโดยเครื่องบรรจุแผงบลิสเตอร์ และพิมพ์วันเดือนปีที่ผลิตและหมายเลขล็อตการผลิต

สภาวะการเก็บรักษา

การศึกษาเก็บตัวอย่างในตู้ควบคุมอุณหภูมิและความชื้น (stability chamber) โดยแบ่งออกเป็น 2 สภาวะหลัก ได้แก่ 1) สภาวะเร่ง (accelerated condition) อุณหภูมิ 40 ± 2°C และความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (16) ซึ่งใช้เพื่อเร่งกระบวนการเสื่อมสภาพของผลิตภัณฑ์ทั้งในด้านกายภาพและเคมี และ 2) สภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5

การประเมินคุณลักษณะ

การศึกษาทดสอบความคงสภาพตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ ได้แก่ เดือนที่ 0 (ก่อนการเก็บรักษา) เดือนที่ 2 เดือนที่ 4 และ เดือนที่ 6 สำหรับทั้งสองสภาวะข้างต้น โดยมีรายละเอียดการทดสอบดังนี้

การทดสอบทางกายภาพ ได้แก่ การตรวจสอบลักษณะภายนอก เช่น สี การเปลี่ยนแปลงของสี การจับตัวเป็นก้อน โดยตรวจสอบด้วยสายตา ส่วนการตรวจปริมาณความชื้นวัดด้วยเครื่องชั่งแบบ moisture balance วิธีทดสอบทำโดยนำตัวอย่างลงในถาดสแตนเลส เกลี่ยตัวอย่างให้เสมอกัน ชั่งสารตัวอย่าง 3 กรัม กดปุ่มวิเคราะห์ อ่านค่า และบันทึกผล

การทดสอบทางจุลชีววิทยา ได้แก่ total aerobic microbial count ซึ่งต้องไม่เกิน 5 x 10^4 colony-forming units ต่อ gram (CFU/g), total yeasts and molds count ต้องไม่เกิน 5 x 10^2 CFU/g และทดสอบจุลินทรีย์เฉพาะ bile-tolerant gram-negative bacteria พบได้ไม่เกิน 1 x 10^2 CFU/g ไม่พบ Salmonella spp. ใน 25 กรัม ไม่พบ Escherichia coli ใน 1 กรัม และไม่พบ Clostridium spp. ใน 1 กรัม (15)

การทดสอบทางเคมี ได้แก่ การทดสอบค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของสารละลายยาความเข้มข้น 1% ในน้ำบริสุทธิ์ ตรวจวัดด้วยเครื่อง pH meter โดยใช้วิธี In-house method ปริมาณสารสกัดในน้ำและแอลกอฮอล์ (water and alcohol soluble extractive values) ยึดตาม

เกณฑ์ในตำรับยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia)

วิธีวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ

การศึกษานี้ได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณ cannabinoids ในตำรับยาศุขไสยาศน์ โดยอ้างอิงวิธีการของHädener, Stefan และ Weinmann และคณะ (17)

สารมาตรฐานที่ใช้ คือ 1) delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC), certified concentration 1.000 mg/ml ± 0.010 mg/ml, corrected purity 95.57% ± 0.55%, Cayman chemical; 2) cannabidiol (CBD), certified concentration 1.000 mg/ml ± 0.013 mg/ml, corrected purity 99.42% ± 0.56%, Cayman chemical; และ 3) cannabinol (CBN), certified concentration 1.000 mg/ml ± 0.023 mg/ml, corrected purity 98.64% ± 0.56%, Cayman chemical

สารเคมีที่ใช้ คือ 1) น้ำ (HPLC grade), 2) อะซิโตไนไตรล์ (HPLC grade), 3) เมทานอล (HPLC grade) และ 4) กรดอะซิติก (AR grade)

เครื่องมือที่ใช้ คือ 1) เครื่องชั่งไฟฟ้าความละเอียด 0.01 mg. (Mettler toledo), 2) เครื่องเขย่าความถี่สูง (ultrasonic bath), 3) เครื่อง HPLC รุ่น Acquity Waters (USA), 4) Arc Sample Mananger FTN-R, 5) Quaternary Solvent Manager-R และ 6) 2988 PDA Detector

วัสดุวิทยาศาสตร์ คือ 1) คอลัมน์ Phenomenex Luna C_{18} (150 x 4.6 mm, 5 µm), 2) nylon membrane filter ขนาด 0.2 µm และ 3) syringe filter ขนาด 1 ml.

วิธีการศึกษา

1. การสกัดตัวอย่างทำโดยชั่งตัวอย่างผงยาศุขไสยาสน์ตัวอย่างละ 200 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 25 มิลลิลิตร เติมเมทานอล 15 มิลลิลิตร แล้วสกัดด้วยเครื่องเขย่าความถี่สูงเป็นเวลา 30 นาที จากนั้น นำมาตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง แล้วปรับปริมาตรจนถึงขีดด้วยเมทานอล และนำไปกรองผ่านเมมเบรนขนาดรูพรุน 0.2 um ชนิดที่สามารถต่อกับกระบอกฉีดยาได้

2. การเตรียมวัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ทำโดยตวง acetic acid จำนวน 5 มิลลิลิตร ละลายด้วยน้ำจนได้ปริมาตร 500 มิลลิลิตร จากนั้นกรองสารละลาย 1% acetic acid ด้วยกระดาษกรองชนิด nylon ขนาดรูพรุน 0.2 ไมโครเมตร และนำไป degassed นาน 20 นาที

3. สภาวะของระบบ HPLC คือ HPLC Column (Hypercil Gold C18 ขนาด150 x 4.6 mm, 5 µm); mobile phase (1% acetic acid in water: acetonitrile (20:80)); flow rate: 1 ml/min; UV detection: 220 nm และ injection volume: 10 µl

4. การทดสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

1) ความจำเพาะเจาะจง (specificity) ของวิธีวิเคราะห์ reagent blank และวิเคราะห์ method blank ทำโดยสกัดตำรับยาศุขไสยาศน์และวิเคราะห์ตามวิธีที่ได้พัฒนา เพื่อตรวจสอบสารรบกวนที่อาจมาจากสารเคมีและสมุนไพรชนิดอื่น ๆ ในตำรับ เกณฑ์การยอมรับ คือ พีคของสาร THC, CBN และ CBD ต้องไม่ถูกรบกวนด้วยพีคอื่น ๆ

2) การทดสอบความเป็นเส้นตรงและพิสัย (linearity และ range) ทำโดยเตรียมสารละลายมาตรฐานผสมระหว่างสาร THC CBN และ CBD ความเข้มข้น 0.20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่ 7 ระดับความเข้มข้น คือ 0.003, 0.006, 0.012, 0.025, 0.05, 0.10 และ 0.20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร แล้วนำไปตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นละ 3 ครั้ง เพื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับพื้นที่พีค แล้วหาค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (coefficient, r) เกณฑ์การยอมรับ คือ ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) $\geq$ 0.99

3) การทดสอบความเที่ยงตรง (precision) เป็นการทดสอบค่า repeatability โดยตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเดียวกัน จำนวน 6 ครั้ง ในวันเดียวกัน และวิเคราะห์ตัวอย่างเดียวกันจำนวน 6 ครั้ง เพิ่มอีก 2 วันที่ต่างกัน แล้วคำนวณหาค่า %RSD (relative standard deviation) ของผลการตรวจวิเคราะห์ของทั้งหมด 3 วัน เกณฑ์การยอมรับ คือ %RSD $\leq$ 2.0

4) การทดสอบความแม่นของวิธี (accuracy) ทำโดยเตรียมสารละลายตัวอย่างโดยชั่งผงยาศุขไสยาสน์ตัวอย่างละ 10 มิลลิกรัม ใส่ในขวดปรับปริมาตรขนาด 5 มิลลิลิตร (sample matrix) แล้วเติมสารละลายมาตรฐานผสม THC, CBN และ CBD ความเข้มข้น 0.25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 3 ระดับความเข้มข้นคือ 0.01, 0.05 และ 0.1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร นำไปสกัดด้วยด้วยเครื่องเขย่าความถี่สูง เป็นเวลา 30 นาที แล้วนำมาปรับปริมาตร ก่อนนำไปตรวจวิเคราะห์แล้วคำนวณหาค่า %recovery เกณฑ์การยอมรับ อยู่ในช่วง 90-110%

5) การหาขีดจำกัดของการตรวจพบ (limit of detection: LOD) ทำโดยวิธี calibration curve approach ตามแนวทางของ ICH Q2(R1) โดยการเตรียมสารมาตรฐานที่ 6 ความเข้มข้นและวิเคราะห์ซ้ำแต่ละระดับ 3 ครั้ง จากนั้น

ตารางที่ 2. ความชื้นของตำรับศุขไสยาศน์ที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5

สภาวะการเก็บตำรับศุขไสยาศน์	ระยะเวลาการเก็บ (เดือน)			
	0	2	4	6
อุณหภูมิ 30 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5	7.493 ± 0.08	7.73 ± 0.23	7.64 ± 0.07	7.85 ± 0.05
อุณหภูมิ40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5	7.493 ± 0.08	7.323 ± 0.03	7.93 ± 0.07	7.68 ± 0.08

นำค่าพื้นที่พีค ที่ได้มาสร้างสมการถดถอยเชิงเส้น (linear regression) ระหว่างความเข้มข้น (x) และพื้นที่พีค (y) สมการเส้นตรงที่ได้อยู่ในรูป y= a+bx โดยที่ a คือค่า intercept และ b คือค่า slope จากนั้นคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการถดถอย (residual standard deviation, $S_{y/x}$) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ intercept เพื่อนำไปใช้ในการหาค่า LOD ตามสมการ $LOD = \frac{3.3 \times S_{\frac{y}{x}}}{b}$ (6) การหาขีดจำกัดของการวัดเชิงปริมาณ (limit of quantitation: LOQ) คำนวณ ตามสมการ $LOQ = \frac{10 \times S_{y/x}}{b}$ (6)

ผลการวิจัย

การประเมินคุณลักษณะของตำรับศุขไสยาศน์

จากการศึกษาพบว่า ตัวอย่างยาที่เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เริ่มมีลักษณะการจับตัวเป็นก้อนตั้งแต่เดือนที่ 4 ในขณะที่ตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เริ่มมีการจับตัวเป็นก้อนในเดือนที่ 2 ดังแสดงในรูปที่ 1 ปริมาณความชื้นของตัวอย่างยาในทั้งสองสภาวะ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) มีแนวโน้มลดลงในทั้งสองสภาวะเช่นกันดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการทดสอบทางจุลชีววิทยา

ตำรับศุขไสยาศน์เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 ที่ช่วงเดือน 0, 2, 4 และ 6 เดือน พบว่า จำนวนรวมของยีสต์และราไม่เกิน 5 x 10^2 CFU/g จำนวนรวมของจุลินทรีย์ที่เจริญเติบโตโดยใช้อากาศไม่เกิน 5 x 10^4 CFU/g จำนวนแบคทีเรียแกรมลบที่ทนน้ำดีไม่เกิน 10^2 CFU/g ไม่พบเชื้อ *Salmonella* spp. ในผลิตภัณฑ์ 25 กรัม และไม่พบคลอสทริเดียม (*Clostridium* spp.) และเอสเชอริเชียโคไล (*Escherichia coli*) ในผลิตภัณฑ์ 1 กรัม แสดงดังตารางที่ 4

(a) ลักษณะตัวอย่างยา (เดือนที่ 0)

(b) ลักษณะการจับตัวเป็นก้อนของตัวอย่างยา ที่อุณหภูมิ 30± 2°C (เดือนที่ 4)

c) ลักษณะการจับตัวเป็นก้อนของตัวอย่างยา ที่อุณหภูมิ 40 ± 2°C (เดือนที่ 2)

รูปที่ 1. ลักษณะทางกายภาพของผงยาตำรับศุขไสยาศน์

ตารางที่ 3. ความเป็นกรด-ด่าง ความชื้นของตำรับศุขไสยาศน์ที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5

สภาวะการเก็บตำรับศุขไสยาศน์	ระยะเวลาการเก็บ (เดือน)			
	0	2	4	6
อุณหภูมิ 30 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5	5.59 ± 0.05	5.32 ± 0.02	5.29 ± 0.01	5.21 ± 0.02
อุณหภูมิ40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5	7.493 ± 0.08	5.30 ± 0.02	5.24 ± 0.04	5.23 ± 0.03

ตารางที่ 4. ผลการทดสอบทางจุลชีววิทยาของตำรับศุขไสยาศน์เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5

รายการการทดสอบ	ข้อกำหนด	ระยะเวลา (เดือน)			
		0	2	4	6
total yeasts and molds count	< 5 x 10^2 CFU/g	1 x 10^2	1 x 10^2	2.8x 10^2	1 x 10^2
total aerobic microbial count	< 5 x 10^4 CFU/g	1.3 x 10^4	1 x 10^4	1.2 x 10^4	3.1 x 10^4
bile-tolerant gram-negative bacteria	< 10^2 CFU/g	<100	<100	<100	<100
Salmonella spp.	ไม่พบใน in 25 g	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
Clostridium spp.	ไม่พบใน 1 g	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
Escherichia coli	ไม่พบใน 1 g	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ

การทดสอบวิธีการวิเคราะห์ปริมาณสาร

ผลการทดสอบความจำเพาะเจาะจง: การทดสอบด้วยการฉีดด้วยตัวทำละลายเมทานอลและสารสกัดตำรับศุขไสยาศน์ที่ไม่มีกัญชาปรุงผสม พบว่า ตัวอย่างทั้งสองไม่มีสัญญาณรบกวนสารละลายมาตรฐาน CBD, CBN และ THC ที่มีค่า retention time ของสาร CBD, CBN และ THC ประมาณ 5.51, 8.35 และ10.51 นาที ตามลำดับ (รูปที่ 3)

ผลการทดสอบความเป็นเส้นตรง: จากการสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นและพีคเอเรียของสารมาตรฐาน THC, CBN และ CBD ที่ความเข้มข้นในช่วง 0.003 - 0.20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบว่า ได้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ยกกำลังสอง (r^2) เท่ากับ 0.999, 0.9997 และ 0.9999 ตามลำดับ

ผลการทดสอบความเที่ยง: ค่า repeatability มี %RSD ของการวิเคราะห์ตัวอย่างเดียวกัน 6 ครั้ง ภายในวันที่ 1, 2 และ 3 ของสารมาตรฐาน THC มีค่า เท่ากับ 0.82, 0.75 และ 1.24 ตามลำดับ สำหรับสารมาตรฐาน CBN มีค่า %RSD เท่ากับ 0.56, 0.83 และ 0.61 และค่า %RSD ของสารมาตรฐาน CBD เท่ากับ 0.77, 0.30 และ 0.57 ผลการทดสอบความเที่ยงตรงแสดงดังตารางที่ 5

ผลการทดสอบความแม่น: ผลการทดสอบความแม่นที่ระดับความเข้มข้นต่ำ กลาง และสูง พบว่า สารมาตรฐาน THC มีค่า %recovery เท่ากับ 94.1, 104.5 และ 106.1 ตามลำดับ สารมาตรฐาน CBN มีค่า %recovery เท่ากับ 99.1, 108.7 และ 107.7 ตามลำดับ และสารมาตรฐาน CBD มีค่า %recovery เท่ากับ 99.0, 107.3 และ 109.0 ตามลำดับ ตามตารางที่ 6

ผลการหา LOD และการหา LOQ

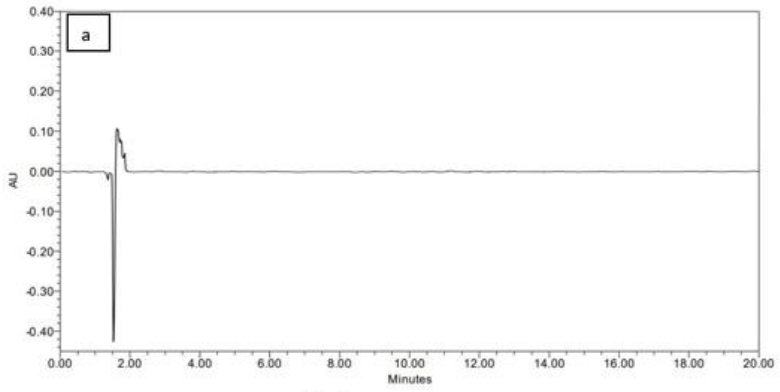
วิธีการวิเคราะห์ที่ได้พัฒนาขึ้นมีค่า LOD ของสารมาตรฐาน THC, CBN และ CBD เท่ากับ 0.0015, 0.0018 และ 0.0016 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ และ LOQ ของสารมาตรฐาน THC, CBN และ CBD มีค่าเท่ากับ 0.0051, 0.0056 และ 0.0051 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ

ผลการเปลี่ยนแปลงทางเคมี

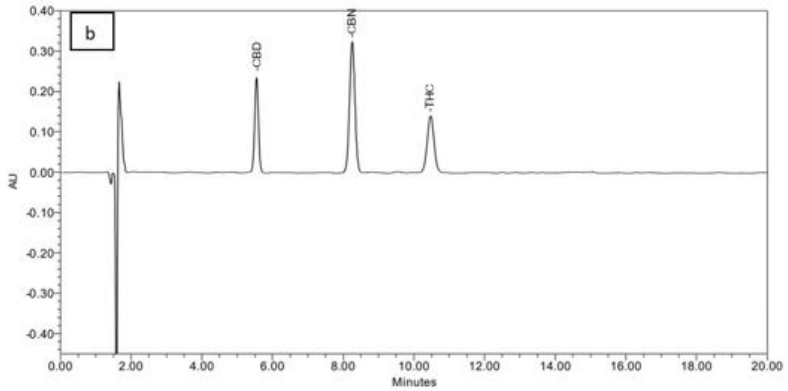
ผลการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC พบว่า ปริมาณ THC ในตำรับศุขไสยาศน์ที่เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วงเดือนที่ 0, 2 และ 4 โดยในเดือนที่ 6 ปริมาณ THC ลดลงจากค่าเริ่มต้นคิดเป็นร้อยละ 19.53

ตารางที่ 5. ผลการทดสอบความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์

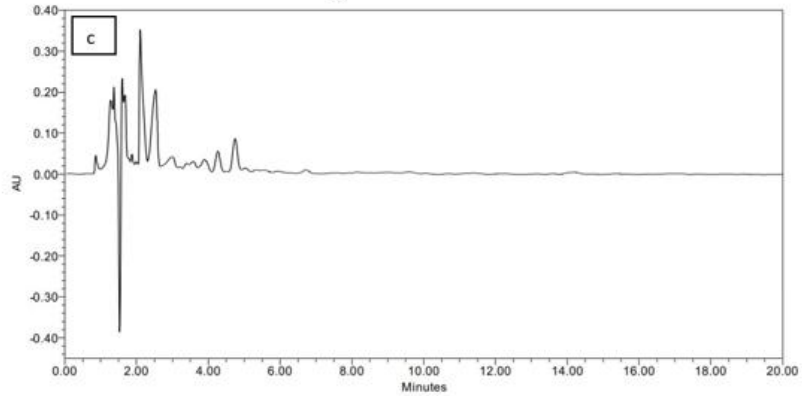
Repeatability	วันที่ 1 (n=6)	วันที่ 2 (n=6)	วันที่ 3 (n=6)
THC (mg/g) (ค่าเฉลี่ย ± S.D.)	0.0495 ± 0.406	0.0496 ±0.371	0.0511 ±0.639
%RSD	0.82	0.75	1.24
CBN (mg/g) (ค่าเฉลี่ย ± S.D.)	0.0496 ±0.278	0.0503 ± 0.418	0.0500 ± 0.305
%RSD	0.56	0.83	0.61
CBD (mg/g) (ค่าเฉลี่ย ± S.D.)	0.0506 ± 0.390	0.0497 ± 0.149	0.0499 ±0.283
%RSD	0.77	0.30	0.57



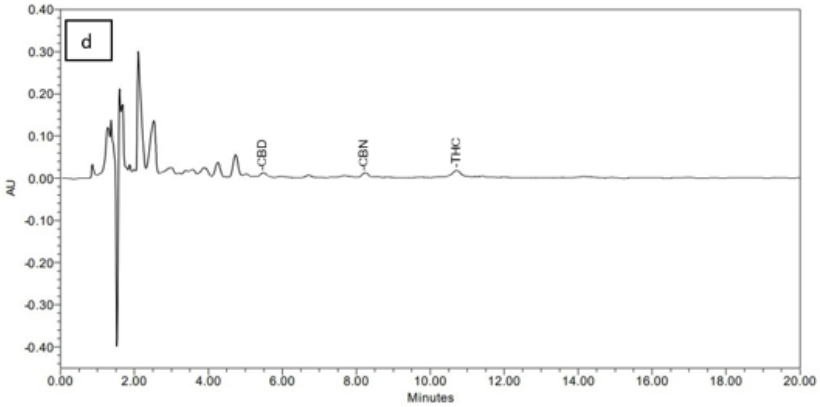
a = ตัวทำละลายเมทานอล



b = สารมาตรฐาน THC, CBN และ CBD



c = สารสกัดตำรับศุขไสยาศน์ที่ไม่มีกัญชาปรุงผสม



d = สารสกัดตำรับยาศุขไสยาศน์

รูปที่ 1. โครมาโตแกรมของสารละลายมาตรฐานและสารละลาย

ตารางที่ 6. ผลการทดสอบความแม่นของวิธีวิเคราะห์

สาร	ความเข้มข้นที่ได้หลังจากปรับปริมาตร (Spike Sample) (mg/ml)	ความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้	%recovery	%RSD
THC	0.010	0.0094	94.1	0.77
	0.050	0.0052	104.5	0.60
	0.100	0.1061	106.1	0.45
CBN	0.010	0.0099	99.1	0.79
	0.050	0.0543	108.7	0.48
	0.100	0.1077	107.7	0.35
CBD	0.010	0.0099	99.0	0.57
	0.050	0.0536	107.3	1.14
	0.100	0.1090	109.0	0.19

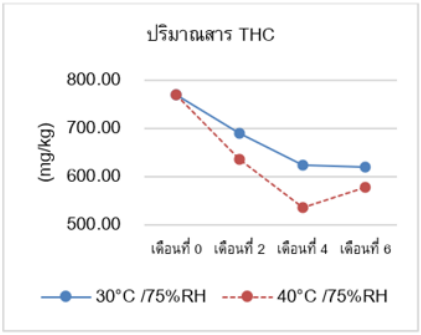
สำหรับตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ 30°C ± 2°C และร้อยละ 24.85 สำหรับตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ 40°C ± 2°C ดังรูปที่ 4a

ในขณะเดียวกันพบว่า ปริมาณ CBN มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการศึกษา ทั้งในสภาวะเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30°C ± 2°C และ 40°C ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 โดยในเดือนที่ 6 ปริมาณ CBN เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น คิดเป็นร้อยละ 92.34 และร้อยละ 57.48 ตามลำดับ ดังรูปที่ 4b

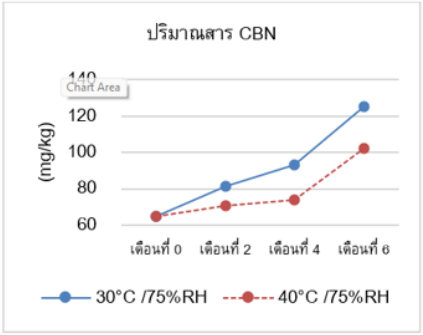
สำหรับสาร CBD พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยในทั้งสองสภาวะ โดยในเดือนที่ 6 ปริมาณ CBD เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 3.17 และ 4.29 สำหรับตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2°C และ 40 ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 ตามลำดับ (รูปที่ 4c)

การอภิปรายผล

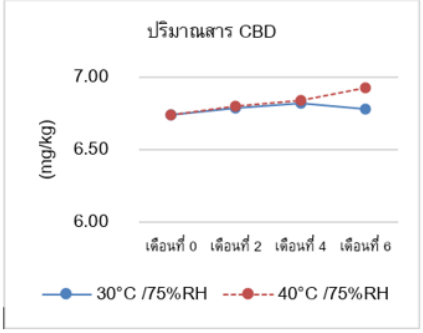
การศึกษาการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบทางเคมีของกัญชาในตำรับศุขไสยาศน์ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของสาร THC และ CBN อย่างชัดเจนเมื่อเก็บรักษาในสภาวะอุณหภูมิ 30°C± 2°C และ 40°C ± 2°C ภายใต้ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 โดยปริมาณ THC มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญเริ่มตั้งแต่เดือนที่ 2 โดยตัวอย่างที่เก็บในอุณหภูมิ 40°C ± 2°C มีอัตราการสลายตัวของ THC สูงกว่าที่อุณหภูมิ 30°C± 2°C ผลดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานวิจัยก่อนหน้า ซึ่งระบุว่า THC มีความไวต่อกระบวนการออกซิเดชันและการเสื่อมสภาพทางความร้อน (18,19) โดยอุณหภูมิและความชื้นเป็นปัจจัยสำคัญที่



a. ปริมาณสาร THC



b. ปริมาณสาร CBN



c. ปริมาณสาร CBD

รูปที่ 4. ปริมาณสาร THC, CBN และ CBD ในตำรับศุขไสยาศน์ที่เวลาต่าง ๆ

เร่งการสลายตัวของสาร THC (20) เมื่อ THC สลายตัวจะเปลี่ยนเป็น CBN ผ่านกระบวนการออกซิเดชัน (7,21) ซึ่งเป็นไปตามกลไกการเปลี่ยนแปลงทางเคมีตามธรรมชาติของสาร cannabinoids (22)

การลดลงของปริมาณ THC มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณ CBN ในทุกช่วงเวลาของการศึกษา โดยเฉพาะในเดือนที่ 6 ซึ่งพบว่าปริมาณ CBN เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (5) โดยเฉพาะในตัวอย่างที่เก็บรักษา ที่อุณหภูมิ 30°C± 2°C ที่พบการเพิ่มขึ้นของ CBN ถึงร้อยละ 92.34 สะท้อนให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีความต่อเนื่องและสัมพันธ์กัน การเพิ่มขึ้นของปริมาณ CBD อาจมีสาเหตุจากการสลายตัวของสารตั้งต้น เช่น CBDA (cannabidiolic acid) ที่ถูกแปลงเป็น CBD ผ่านกระบวนการ decarboxylation ภายใต้สภาวะความร้อน (23,24) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในอุณหภูมิสูง (40°C± 2°C) ซึ่งกระบวนการนี้เกิดขึ้นได้เร็วกว่าที่อุณหภูมิต่ำ อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของปริมาณ CBD ในการศึกษานี้ถือว่าอยู่ในระดับเล็กน้อย ไม่เกิน 0.3 mg/kg ตลอดช่วงเวลา 6 เดือน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า CBD มีความคงตัวสูงเมื่อเทียบกับสาร THC หรือ CBN ที่มักมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนภายใต้สภาวะเดียวกัน

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาในระยะเวลา 6 เดือนและทดสอบใน 2 สภาวะ คือ อุณหภูมิ 30°C ± 2°C และ 40°C ± 2°C ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เท่านั้น จึงควรศึกษาความคงสภาพเพิ่มเติม โดยเปรียบเทียบการใช้บรรจุภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ เช่น Alu-Alu นอกจากนี้ การศึกษานี้ทำในตัวอย่างเพียงรอบการผลิตเดียว (batch) เป็นข้อจำกัดที่สำคัญ เนื่องจากคุณภาพและปริมาณสารสำคัญในวัตถุดิบสมุนไพร โดยเฉพาะใบกัญชาอาจมีความแปรผันแตกต่างกันไปในแต่ละ batch จึงควรมีการศึกษาเปรียบเทียบอย่างน้อย 3 batches รวมถึงควรเปรียบเทียบวัตถุดิบกัญชาที่นำมาใช้ผลิตเนื่องจากการเก็บวัตุดิบและการแปรรูปโดยการตากหรืออบมีผลต่อสารสำคัญและวิธีการการผลิตยาที่ได้มาตรฐาน ในการศึกษานี้ การวิเคราะห์มุ่งเน้นไปที่สาร cannabinoids เป็นหลัก โดยในตำรับยายังประกอบด้วยสมุนไพรอื่น ๆ อีก 12 ชนิด อาจมีการเปลี่ยนแปลงของสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ที่ไม่ถูกตรวจวัด

สรุป

การเก็บตำรับยาศุขไสยาศน์ภายใต้สภาวะการเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30°C ± 2°C และ 40°C ± 2°C ร่วมกับความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีผลทำให้ปริมาณ THC มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่องในทั้งสองสภาวะ โดยในเดือนที่ 6 พบว่าลดลงจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 19.53 และ 24.85 สำหรับอุณหภูมิ 30°C± 2°C และ 40°C± 2°C ตามลำดับ ในขณะที่ปริมาณ CBN เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 92.34 และ 57.48 ตามลำดับ สะท้อนถึงกระบวนการออกซิเดชันของ THC ไปเป็น CBN ตามกลไกการเปลี่ยนแปลงของสาร cannabinoids ตามธรรมชาติ สำหรับปริมาณ CBD พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในระดับต่ำ (ไม่เกินร้อยละ 5) ตลอดช่วงเวลา 6 เดือน แสดงให้เห็นว่า CBD มีความคงตัวสูงภายใต้สภาวะที่ศึกษา

ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าองค์ประกอบทางเคมีของกัญชาในตำรับยาศุขไสยาศน์มีการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาและสภาวะการเก็บรักษา โดยเฉพาะ THC ที่มีความไวต่อการสลายตัวภายใต้ความร้อนและความชื้น ดังนั้นจึงควรมีการควบคุมสภาวะการเก็บรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อรักษาความคงตัวของสารสำคัญในตำรับยา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความร่วมมือและความอนุเคราะห์จากกองพัฒนายาแผนไทยและสมุนไพร กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ สำหรับการวิจัย อีกทั้งขอขอบคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านซึ่งมิได้เอ่ยนาม ณ ที่นี้ ที่ได้ให้การสนับสนุนและช่วยเหลือด้วยความเต็มใจ จนทำให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Thai Traditional and Alternative Medicine Development. Khamphi That Phra Narai (Tamra Osot Phra Narai) collection of Thai traditional medical wisdom, conservation edition. Nonthaburi: War Veterans Organization of Thailand Printing House; 2012.
2. Tengtermwong N. Effectiveness and safety of Suk Sai-Yad herbal remedy for chronic insomnia: A preliminary retrospective study in Chao Phya Abhaibhubejhr Hospital. Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine 2021; 19: 229-39.

3. Herbal Product Division, Food and Drug Administration. National list of essential medicines: Herbal medicines B.E. 2566 (2023). Nonthaburi: Minnie Group; 2023.
4. Department of Thai Traditional and Alternative Medicine. Collection of Thai Traditional medical wisdom, conservation edition: National Thai traditional medicine formulas containing cannabis. Chotichanadechawong N, Sumontree S, editors. Nonthaburi: Samcharoen Panich; 2021.
5. Thongjeen T, Masud S, Thiemthieprat P, Ruangkhet S, Onthong S, Banyat P, et al. Development of an ultra high performance liquid chromatography method for the analysis of cannabinoids in cannabis leaves. Bulletin of the Department of Medical Sciences 2021; 63: 505-23.
6. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: National Academies Press; 2017.
7. Jaidee W, Siridechakorn I, Nessopa S, Wisuitiprot V, Chaiwangrach N, Ingkaninan K, et al. Kinetics of CBD, Δ9- THC degradation and cannabinol formation in cannabis resin at various temperature and pH conditions. Cannabis Cannabinoid Res. 2022; 7: 537-47.
8. Mechoulam R, Hanuš L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chem Phys Lipids. 2000;108:1-13.
9. Arnold JC, Hanbury-Brown CVO, Anderson LL, Bedoya-Pérez MA, Udoh M, Sharman LA, et al. A sleepy cannabis constituent: cannabinol and its active metabolite influence sleeP architecture in rats. Neuropsychopharmacology. 2025; 50: 586–95.
10. Bonn-Miller MO, Feldner MT, Bynion TM, Eglit GM, Brunstetter M, Kalaba M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and effects of CBN with and without CBD on sleep quality. ExP Clin Psychopharmacol 2024; 32: 277-84.
11. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol. 2008; 153: 199-215.
12. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011;163:1344-64.
13. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Dtsch Arztebl Int. 2012; 109: 495-501.
14. Khouchlaa A, Khouri S, Hajib A, Zeouk I, Amalich S, Msairi S, et al. Health benefits, pharmacological properties, and metabolism of cannabinol: A comprehensive review. Ind Crops Prod. 2024; 213: 118359.
15. Department of Thai Traditional and Alternative Medicine. The Thai Herbal Preparation Pharmacopoeia (THPP) [online]. 2023 [cited Sep 13, 2025]. Available from: thpp.dtam.moph.go.th/
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2) [online]. 2003 [cited Jul 14, 2025]. Available from: www.ich.org/page/quality-guidelines
17. Hädener M, Stefan K, Weinmann W. Quantitative determination of CBD and THC and their acid precursors in confiscated cannabis samples by HPLC-DAD. Forensic Sci Int 2019; 299: 142-150.
18. Park Y, Mackie AL, MacIsaac SA, Gagnon GA. Photo-oxidation of 11- nor-9- carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol using medium-pressure UV and UV/H2O2 – a kinetic study. Environ Sci Water Res Technol. 2018; 4: 1292-300.

19. Lindholst C. Long term stability of cannabis resin and cannabis extracts. Aust J Forensic Sci. 2010; 42: 181-90.
20. Trofin IG, Dabija G, Vaireanu DI, Filipescu L. Long - term storage and cannabis oil stability. Rev Chim. 2012 ;63: 293-7.
21. García-Valverde MT, Callado CSC, Díaz-Liñán MC, Sánchez de Medina V, Hidalgo-García J, Nadal X, et al. Effect of temperature in the degradation of cannabinoids: From a brief residence in the gas chromatography inlet port to a longer period in thermal treatments. Front Chem. 2022; 10: 1038729.
22. Iffland K, Carus M, Grotenhermen F. Decarboxylation of tetrahydrocannabinolic acid (THCA) to active THC. EIHA: Hürth,Germany, 2016.
23. FuČak T, Kreft S, SvedružiĆ ŽM, TavČar E. Mechanism and kinetics of CBDA decarboxylation into CBD in hemp. J Plant Biochem Biotechnol. 2023; 32: 608-21.
24. Filer CN. Acidic cannabinoid decarboxylation. Cannabis Cannabinoid Res. 2022; 7: 262-73.