

تهیه یک فرم دارویی از ریزوم زنجبیل بر پایه طب سنتی ایرانی برای رفع تهوع ناشی از شیمی‌درمانی

یاسر سلیمانی^{الف}، حسین رضائی زاده^ب، سعید گودرزی^ج، طیبه تولیت^د، منان حاجی‌محمودی^ه، نرگس یاسا^{و*}

^{الف} گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^ب گروه طب سنتی، دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^ج گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^د گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^ه گروه کنترل غذا و دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^و گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: ریزوم زنجبیل (*Zingiber officinale* Roscoe) از خانواده Zingiberaceae در بیشتر نقاط دنیا برای اختلالات مختلف از جمله اختلالات گوارشی و شرایط التهابی نظیر استئوآرتریت مصرف می‌شود. جینجرول‌ها که در ریزوم تازه و شوگائول‌ها که در ریزوم خشک و مانده بیشتر موجود هستند، از جمله ترکیبات زنجبیل با اثر ضدتهوع هستند. زنجبیل در ایران رشد نمی‌کند. هدف این مطالعه طراحی فرمولاسیونی جدید از گیاه زنجبیل و بر پایه طب ایرانی برای استفاده در بیماران رنجور از عارضه تهوع ناشی از شیمی‌درمانی همراه با استانداردسازی فرآورده بر پایه ۶- جینجرول و تعیین تاریخ انقضاء است.

مواد و روش‌ها: در آذر سال ۹۰، مقدار ۲۰ کیلوگرم ریزوم زنجبیل تازه از بازار تهران خریداری شد که پس از تایید نام علمی و قطعه خشک شدن در دمای آزمایشگاه، یک کیلوگرم پودر زنجبیل خشک به دست آمد. عصاره‌گیریه روش ماسراسیون با اتانول انجام و ۱۰۰ گرم عصاره روغنی حاصل شد. کپسول مورد استفاده شماره صفر معمولی بود. مواد براساس فرمولاسیون به هم مخلوط شده و در کپسول قرار گرفتند. آزمایش‌های پایداری در زمان‌ها و شرایط تعیین شده انجام شد.

یافته‌ها: میزان ۶- جینجرول در عصاره، ۱۴ درصد بود. میزان ۶- جینجرول در کپسول دارویی ۵۰۰ میلی گرمی در اسفند سال ۹۱ برابر ۱/۲۷ میلی گرم و در کپسول دارویی در اردیبهشت سال ۹۲ برابر ۰/۷ میلی گرم بود.

نتیجه‌گیری: براساس محاسبات و داده‌ها، فرآورده در شرایط تشدید شده دما پایدار نبود و در نتیجه نمی‌توان برای این فرآورده تاریخ انقضای مشخصی را تعیین کرد.

تاریخ دریافت: اردیبهشت ۹۳

تاریخ پذیرش: شهریور ۹۳

کلید واژه‌ها: زنجبیل، ۶- جینجرول، ۶- شوگائول، میوه به، ضدتهوع، شیمی‌درمانی.

مقدمه:

در عربی با نام “زنجفیل” و در انگلیسی با نام‌های “Ginger”، “Indian ginger”، “Common ginger”، “Zingiber” شناخته می‌شود (۱، ۲). مرغوب‌ترین نوع آن برای مصارف دارویی

Zingiber officinalis Roscoe گیاهی است از خانواده Zingiberaceae که در فارسی با نام‌های زنجبیل و زنجفیل،

مواد و روش‌ها:

مواد شیمیایی: ۶-جینجرول استاندارد Fluka، ساخت کارخانه Sigma-Aldrich کانادا، اتانول ساخت شرکت پارس شیمی ایران مطابق با شرکت مرک آلمان. مواد گیاهی: در آذرماه سال ۹۰، مقدار ۲۰ کیلوگرم ریزوم زنجبیل تازه از بازار تهران خریداری شد که پس از شناسایی و تأیید در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در آزمایشگاه فارماکوتکزی قطعه قطعه شده و پس از خشک کردن در سایه و دمای آزمایشگاه، میزان یک کیلوگرم پودر زنجبیل خشک به دست آمد. میوه به تف داده شده از اصفهان تهیه شد.

عصاره‌گیری گیاه: عصاره‌گیری، به روش ماسراسیونوپیچ مرتبه در کل با ۱۳ لیتر اتانول انجام شد که پس از تقطیر با دستگاه تبخیرکننده روتاری 4EKF63CX ساخت شرکت Heidolph آلمان، ۱۰۰ گرم عصاره روغنی حاصل شد. از آنجایی که شواهد و مدارک حاکی از آن است که اثرات ضدتهوع یزنجبیل بیشتر مربوط به برخی اجزای اولئورزین (مهمتر از همه جینجرول‌ها و شوگانول‌ها) است و در اولئورزین زنجبیل تازه، جینجرول‌ها و به خصوص ۶-جینجرول بیشترین جزء است، این ترکیب برای تعیین مقدار و استانداردسازی عصاره اتانولی زنجبیل انتخاب شد.

آنالیز با دستگاه HPLC: نمونه‌ها با دستگاه HPLC، ساخت شرکت Knauer آلمان آنالیز شدند. سیستم شامل یک پمپ Maxi-starK-1000 ساخت شرکت Knauer آلمان، یک degasser، یک انژکتور خودکار، یک گرم خانه ستون و یک دتکتور UV بود. این سیستم توسط نرم‌افزار (EuroChrom2000 Version 1.6) ساخت شرکت Knauer آلمان کنترل می‌شد. کروماتوگراف با ستون C18 شرکت Knauer آلمان با طول ۱۲/۵ و قطر ۴/۰ سانتی متر ارزیابی و بهینه‌سازی شد. دمای گرم خانه ستون ۳۵ درجه سانتی گراد و سرعت جریان روی ۱ ml/min و دتکتور با حساسیت 10-1x1 روی طول موج ۲۸۲ نانومتر تنظیم شد. فاز متحرک شامل آب و است و نیتریل بود که به روش Gradient که در (جدول ۱) آمده است باهم مخلوط می‌شدند. حجم تزریق برای تمام نمونه‌ها ۱۰ میکرولیتر بود.

زنجبیل جامائیکایی است (۱،۳). در طب سنتی ایران (۳)، هند و چین (۴) و بیشتر نقاط دنیا استفاده از زنجبیل برای مشکلات گوارشی، روماتیسم و... شناخته شده است. چندین اثر فارماکولوژیکی نظیر اثر ضدتهوع، ضدانعقاد، ضد میکروبی، ضدسرطان، آنتی اکسیدان و ضدالتهاب و... نیز از زنجبیل ثبت شده است (۵، ۸). ترکیبات زنجبیل بسته به محل رویش، نوع اقلیم و تازه یا خشک بودن گیاه تغییر می‌کند و شامل کربوهیدرات، فیبر، لیپید، مواد معدنی، ویتامین، پروتئین و آمینواسید، اسانس (۱-۳٪)، اولئورزین‌ها (۵-۸٪) است. از جمله اجزای اسانس، منوترین‌ها و سزکویی‌ترین‌هایی نظیر زنجیرن است (۶) و از مهمترین اجزای اولئورزین، جینجرول‌ها و شوگانول‌ها هستند (۶). در اولئورزین زنجبیل تازه فراوان‌ترین جزء ۶-جینجرول و در زنجبیل خشک ۶-شوگانول است (۸، ۶، ۵، ۱). شوگانول‌ها در پروسه‌های گرمایشی و نگهداری طولانی مدت با از دست دادن آب و تشکیل باند دوگانه از جینجرول‌ها تشکیل می‌شوند (۷، ۹، ۱۰). مطالعات و شواهد، حاکی از آن است که مکانیسم اثر ضدتهوع زنجبیل با اثر روی سیستم گوارش بوده و روی مغز تأثیر ندارد (۱۱، ۸، ۶). مطالعات مختلفی روی اثرات زنجبیل به خصوص اثرات ضدتهوع آن در بیماری حرکت، دوران بارداری، بعد از اعمال جراحی، شیمی درمانی انجام شده و موفقیت این گیاه در مهار تهوع را نشان داده است (۵، ۷، ۸، ۱۲). با توجه به اینکه بیشتر بیماران تحت شیمی درمانی از تهوع گله دارند تا استفراغ (۱۳) و از طرفی هم، داروهای رایج در کنترل تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، روی استفراغ بیش از تهوع مؤثرند (۱۴)، حال آن‌که زنجبیل تهوع را مهار می‌کند (۱۴، ۱۸)، لذا برای این بیماران، ساخت فرآورده‌ای با مقدار بیشتری ماده مؤثر و فرمولاسیونی نوین ضروری به نظر می‌رسد. شایان ذکر است که بیشتر فرآورده‌های زنجبیل در بازار دارویی برای مشکلات خفیف تر نظیر بیماری حرکت، التهاب مفاصل، تهوع در دوران بارداری و... فرموله شده است.

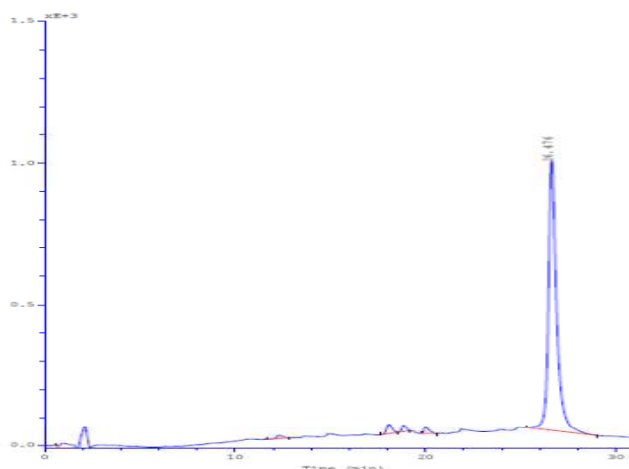
در محلول حاصل اندازه‌گیری و در هر بار نوبت دومانه این فرایند تکرار شد.

یافته‌ها:

پس از تزریق‌های متوالی محلول استاندارد مشخص شد که زمان ظاهرشدن پیک برای ۶-جینجرول دقیقه ۲۶ است. محلول استاندارد با غلظت‌های ۰، ۲/۵، ۵، ۷/۵، ۱۰ ppm به دستگاه تزریق شد و سطوح زیر منحنی اندازه‌گیری شد (شکل ۱-۴). سپس محلول متانولی از عصاره با غلظت ۱۰ ppm سه مرتبه به دستگاه تزریق شد که میانگین سطوح زیر منحنی ۱۹۲/۷۹۳ بود (جدول ۲). بر این اساس، میزان ۶-جینجرول در عصاره ۱۴ درصد تعیین شد. براساس داده‌های جدول ۲، نمودار کالیبراسیون غلظت‌های مختلف محلول استاندارد 6-gingerol ترسیم شد (شکل ۵).

جدول ۲- غلظت‌های مختلف محلول استاندارد 6-gingerol به همراه میانگین سطوح زیر منحنی $\pm$ انحراف معیار هر غلظت. (n=۳)

غلظت	سطح زیر منحنی
۰	۰
۲/۵	۳۹۲/۱۳۴ $\pm$ ۰/۳۲۵
۵	۵۵۴/۱۰۹ $\pm$ ۰/۲۶۷
۷/۵	۸۵۵/۴۳۲ $\pm$ ۰/۵۷۵
۱۰	۱۰۹۵/۱۸۵ $\pm$ ۰/۲۸۳



شکل ۱- کروماتوگرامی از محلول استاندارد با غلظت ۱۰ ppm، مرداد ۹۱

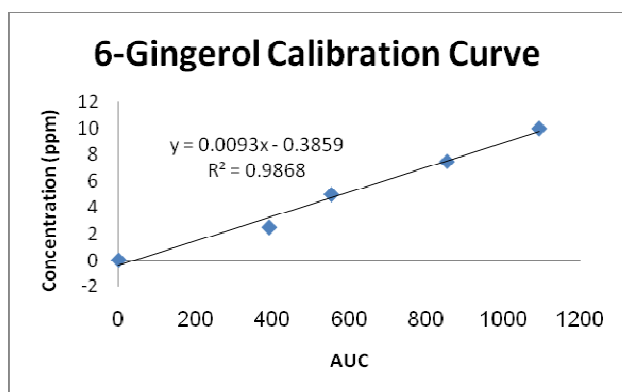
محلولی از عصاره با غلظت ۱۰ ppm و محلولی از استاندارد با چند غلظت مشخص ساخته شده و از هر غلظت ۳ مرتبه به HPLC تزریق شد و میانگین سطوح زیر منحنی هر غلظت اندازه‌گیری شد.

جدول ۱- روش gradient مورد استفاده برای آنالیز HPLC

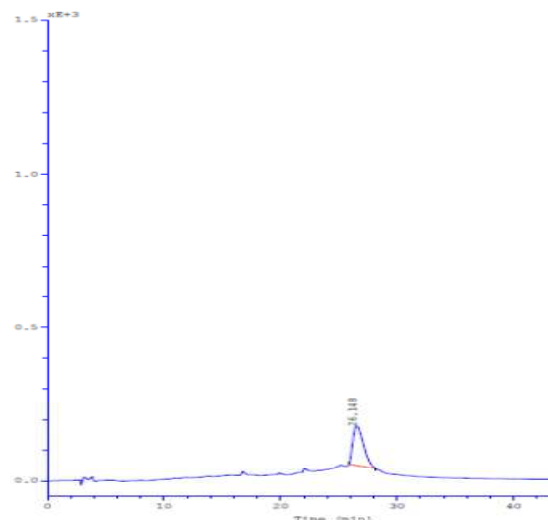
زمان	%A (آب)	%B (استونیتریل)
0	۹۰	۱۰
۵	۷۰	۳۰
۱۰	۵۰	۵۰
۱۵	۳۰	۷۰
۲۰	۱۰	۹۰
۶۰	۹۰	۱۰

تهیه کپسول: کپسول مورد استفاده، شماره صفر معمولی بود. مواد شامل ۵۰ میلی گرم عصاره زنجبیل، ۱۵۰ میلی گرم پودر زنجبیل، ۵۰ میلی گرم میوه به تف داده شده و ۱۳۰ میلی گرم لاکتوز (به عنوان پُرکننده) و ۲۰ میلی گرم منیزیم استئارات (به عنوان روان کننده) بود که مجموع این مواد ۵۰۰ میلی گرم شد. در آزمایشگاه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی، زنجبیل و میوه به پس از آسیاب کردن به طور جداگانه، با الک شماره ۲۵ الک شدند. کپسول‌های پلاسبو با لاکتوز پر شدند.

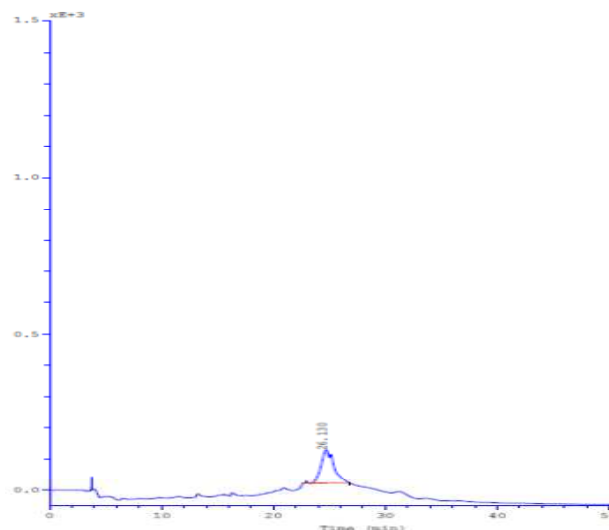
آزمایش‌های پایداری: آزمایش‌های پایداری باید در زمان‌های صفر، دوماه، سه‌ماه و سه‌ماه بعد در شرایط تشدید شده حرارت ۴۰ درجه سانتی‌گراد، انجام می‌شد. زمان صفر، اسفندماه سال ۱۳۹۱، زمان دوم اردیبهشت سال ۹۲، زمان سوم تیرماه سال ۹۲، و زمان آخر در شهریور ۹۲ بود. برای تعیین مقدار ۶-جینجرول فرآورده در زمان صفر و شرایط تشدید شده، محتوای ده عدد کپسول توزین شد و ۱۰ درصد این مقدار که معادل وزن یک کپسول دارویی است، در ۱۰۰ میلی لیتر متانول حل شد و سانتریفوژ شد. در مرحله بعد محلول ده مرتبه رقیق شد و محلولی از فرآورده با غلظت ۱۰ ppm به دست آمد که با تزریق به HPLC مقدار ۶-جینجرول



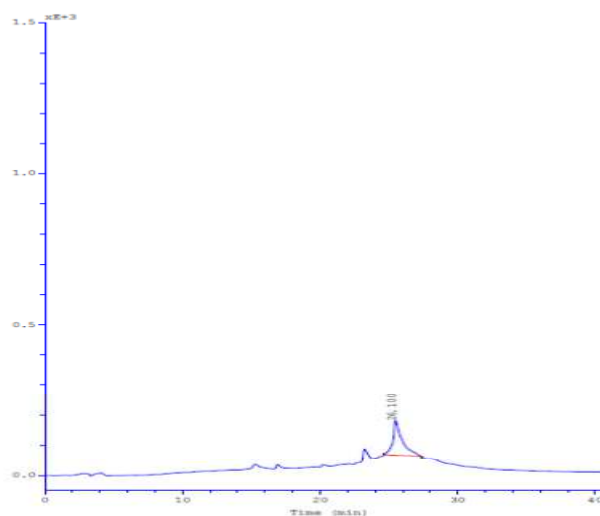
شکل ۵- نمودار کالیبراسیون غلظت های مختلف محلول استاندارد 6- gingerol



شکل ۲- کروماتوگرامی از محلول متانولی عصاره با غلظت ۱۰ ppm، مرداد ۹۱



شکل ۳- کروماتوگرام فرآورده با غلظت ۱۰ ppm، اسفند ۹۱

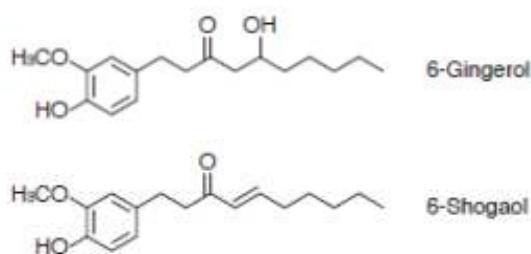


شکل ۴- کروماتوگرام فرآورده با غلظت ۱۰ ppm، اردیبهشت ۹۲

در زمان صفر، یعنی اسفندماه ۱۳۹۱، وزن محتوای مجموع دهع دد کپسول دارویی تعیین شد که برابر ۴/۹۶ گرم بود و ۱۰ درصد آن ۴۹۶ میلی گرم محاسبه شد که در بازه ۹۰-۱۱۰ درصد وزن کپسول است که ۴۹۶ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر متانول حل شد، سپس با ده مرتبه رقیق کردن آن، محلولی با غلظت ۱۰ ppm حاصل شد که ۱۰ میکرولیتر از آن به دستگاه HPLC تزریق شد که میانگین سطوح زیرمنحنی معادل ۱۷۸/۴۸۶ واحد شد. با قراردادن این عدد در معادله خطی به دست آمده، مقدار ۶-جینجرول در این نمونه ۱/۲۷ ppm محاسبه شد؛ یعنی، در ۱۰۰۰ میلی لیتر از محلول، که محتوای یک عدد کپسول در آن حل شده بود، ۱/۲۷ میلی گرم ۶-جینجرول وجود دارد، به عبارتی این مقدار در هر کپسول دارویی ۵۰۰ میلی گرمی موجود است.

اردیبهشت ۱۳۹۲ نوبت بعدی انجام آزمون پایداری بود. وزن محتوای ده عدد کپسول دارویی ۵۰۰ میلی گرمی ۴/۸۴ گرم شد که ۱۰ درصد آن یعنی ۴۸۴ میلی گرم در بازه ۹۰-۱۱۰ درصد وزن کپسول بود. این مقدار پودر در ۱۰۰ میلی لیتر متانول حل شد و پس از ده مرتبه رقیق شدن، محلولی با غلظت ۱۰ ppm به دست آمد که با تزریق به دستگاه HPLC، میانگین سطوح زیرمنحنی معادل ۱۱۷/۹۳۶ واحد شد. با قراردادن این عدد در معادله خطی به دست آمده، مقدار ۶-جینجرول حاصل در این نمونه برابر ۰/۷۵ ppm بود، یعنی، محتوای ۶-جینجرول یک عدد کپسول، معادل ۰/۷۵ میلی گرم است. حال برای

بر مبنای ترکیباتی استاندارد شود که اثر مورد نظر را تأمین می‌کند تا بتوان با تغییرات و برهم‌کنشی که بین مواد مؤثره رخ می‌دهد تغییرات اثر درمانی مورد نظر را بررسی کرد. از سوی دیگر، فرمولاسیون این مطالعه برای استفاده در تهوع ناشی از شیمی‌درمانی طراحی شده است، تهوعی که قطعاً شدیدتر و وخیم‌تر از علائم گوارشی بیماری حرکت است و فرآورده‌های ترکیبی که زنجبیل هم از اجزای آن است، بیشتر برای هدفی غیر از درمان تهوع و استفراغ ساخته شده‌اند، به همین دلیل در بررسی انجام‌شده سعی شد فرم ولاسیونی طراحی شود که بیشترین اثر ضدتهوع را داشته باشد.



شکل ۶- ساختار شیمیایی ۶- جینجرول و ۶- شوگانول

طراحی فرمولاسیون در این مطالعه بی‌شک متفاوت از تمامی فرمولاسیون‌هایی است که از زنجبیل موجود است؛ چرا که علاوه بر استاندارد کردن براساس یکی از مواد مؤثره، هم از عصاره و هم از پودر ریزوم زنجبیل در طراحی فرآورده استفاده شده و همچنین براساس منابع طب سنتی ایران استفاده میوه به، به عنوان ضدتهوع مدنظر قرار گرفته است (۱۹)، و از آن هم در فرمولاسیون استفاده شده تا مستقل از همه فرمولاسیون‌های موجود تا عصر حاضر باشد، فرمولاسیونی بر مبنای طب حکمی ایران و استانداردسازی فرآورده و تعیین پایداریش موجب شد که کنش و واکنش‌های فرآورده تحت نظر باشد و بتوان به صورت کمی تغییر مقدار ماده مؤثره را گزارش کرد.

همان‌طور که گفته شد دمای بالا و نگهداری طولانی مدت سبب تبدیل جینجرول‌ها به شوگانول‌ها و برخی ترکیبات دیگر می‌شود (۱۰، ۱۱). آزمایش‌های پایداری نشان داد که ۶- جینجرول در شرایط تشدیدشده دما پایدار نیست و در نتیجه

بررسی پایداری فرآورده، غلظت ۶- جینجرول در کپسول دارویی اردیبهشت را به غلظت ۶- جینجرول در کپسول دارویی اسفند تقسیم کرده و عدد حاصل در ۱۰۰ ضرب می‌شود که برابر ۵۹ درصد شد که در بازه ۹۰-۱۱۰ مقدار ۶- جینجرول در کپسول قرار نگرفته و نشان می‌دهد که فرآورده در شرایط حرارتی تشدیدشده پایدار نیست و برای آنمی‌توان تاریخ انقضاء معینی تعریف کرد.

بحث و نتیجه‌گیری:

با مرور و بررسی مقالات و منابع می‌توان گفت در بیشتر فرآورده‌های زنجبیل که برای بررسی اثرات مختلف روی انسان استفاده شده، به نظر می‌رسد فقط به پرکردن کپسول‌های دارویی با پودر زنجبیل پرداخته شده و به تعیین تاریخ انقضاء توجهی نشده است. متأسفانه با مرور روند مصرف زنجبیل در بالین، استفاده فرآورده‌ای با مقدار زنجبیل یکسان و مقدار مصرفی یکسان دیده نمی‌شود که این مسئله، بررسی‌های جامع روی مثبت یا منفی بودن اثرات زنجبیل را دشوارتر می‌کند. همچنین این همه تنوع در نحوه استفاده زنجبیل در بالین مانع انجام مطالعات آینده‌نگر وابسته به دوز روی فارماکودینامیک زنجبیل می‌شود. متأسفانه در مورد فرآورده‌های موجود در بازار دنیا، عدم دسترسی به اطلاعات فرآورده‌ها، مانع دستیابی به نحوه استانداردسازی آنها می‌شود. با نگاهی به فرآورده‌های موجود در بازار ایران معلوم می‌شود که گرچه فرآورده‌های استاندارد شده وجود دارند؛ لیکن، تمامی این فرآورده‌ها یا براساس اسانس، یا ترکیبات پلی‌فنلی تام، یا فلاونوئیدها استاندارد شده‌اند، در حالی که فرمولاسیون این مطالعه براساس یکی از مواد مؤثر موجود در اولئورزین یعنی ۶- جینجرول استاندارد شده است. اما در ریزوم خشک ۶- جینجرول با تبدیل به ۶- شوگانول کاهش می‌یابد (شکل ۶)، که البته این به معنی کاهش اثر درمانی مورد نظر نیست، زیرا ۶- شوگانول هم همان اثرات درمانی مورد نظر ۶- جینجرول را داراست. از طرفی بررسی و مرور مطالعات و منابع مختلف نشان داد که اثرات ضدتهوع و استفراغ زنجبیل مربوط به این دو ترکیب است؛ یعنی فرآورده بهتر است

تشکر و قدردانی:

هزینه این طرح (شماره ۱۷۱۶۷) توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و با استفاده از کمک مالی شرکت سیمرخ حکمت ایرانیان تأمین شد که به این وسیله قدردانی خود را تقدیمو از زحمات و همکاری صمیمانه سرکار خانم غزاله مقدم و راهنمایی‌های ارزشمند جناب آقای مهندس محمد کمالی‌نژاد تشکر و قدردانی می‌شود.

نمی‌توان برای این فرآورده تاریخ انقضاء معینی تعریف کرد. شوگائولخود اثرات فارماکولوژیک زیاد از جمله اثر ضدتهوع دارد. پس به‌نظر نمی‌رسد با کاهش میزان جینجرول‌ها در اثر ضدتهوع فرآورده کاهش زیادی دیده شود، زیرا اولئورزین‌ها فرار نبوده و فقط یک ترکیب به ترکیب دیگری با همان اثر تبدیل شده است، اما تأیید این موضوع بررسی بیشتری را می‌طلبد و به‌نظر می‌رسد که تعیین مقدار هر دو ترکیب ۶- جینجرول و ۶- شوگائول برای ارزیابی فرآورده و یکسان‌کردن مقدار تجویز در تمام مدت مصرف مناسب‌تر خواهد بود. در ضمن مطالعه بالینی این فرآورده و بررسی نتایج حاصل می‌تواند در اثبات کارایی آن مؤثر باشد.

به موازات این کپسول‌ها، شکل قرص هم ساخته شد که هر قرص ۷۵۰ میلی‌گرم وزن داشته و شامل ۵۰۰ میلی‌گرم ماده جانبی و ۲۵۰ میلی‌گرم ماده دارویی بوده و بیمار در هر نوبت دو عدد قرص که معادل ۵۰۰ میلی‌گرم ماده دارویی استرا می‌تواند میل کند.

References:

۱. کمیته تدوین فارماکوپه گیاهی ایران. فارماکوپه گیاهی ایران. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، معاونت غذا و دارو؛ ۱۳۸۱.
۲. زرگری، علی: گیاهان دارویی. تهران: انتشارات دانشگاه تهران؛ ۱۳۹۰.
۳. اوانس ویلیام چارلز. فارماکونوزی ترانس و اوانس. ترجمه افشاری پور سلیمان. اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان؛ ۱۳۸۶.
۴. عقیلی علوی شیراز، محمدحسین: مخزن الادویه. تصحیح شمس اردکانی، محمدرضا، رحیمی روجا، فرجامند، فاطمه. فصل چهاردهم، باب یازدهم. تهران: سبزابرنگ، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۹۰.
5. Economics M.PDR for herbal medicines. Thomson PD:2004; 365-369.
6. Barnes J. L.A. Anderson. and J.D. Phillipson. Herbal medicines. Pharmaceutical Press:2007.
7. Ali B.H. et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. Food and Chemical Toxicology. 2008; 46(2): p. 409-420.
8. Chrubasik S. M.H. Pittler. and B.D. Roufogalis. *Zingiberis rhizoma*: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. Phytomedicine. 2005; 12(9): p. 684-701.
9. Bhattarai. S. V.H. Tran. and C.C. Duke. The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions. J Pharm Sci. 2001; 90(10): p. 1658-64.
10. Jolad S.D. et al. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. Phytochemistry. 2004; 65(13): p. 1937-54.
11. Grontved A. et al. Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. Acta Otolaryngol. 1988; 105(1-2): p. 45-9.
12. Blumenthal M. A. Goldberg. and J. Brinckmann. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs : The Indispensable and Affordable Scientific Herbal Reference. 2000: A D A M Software Incorporated.
۱۳. روشن ضمیر فرشاد. مقابله با استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان. تهران: نشریه رازی؛ ۱۳۸۹. سال بیست و یکم، شماره ۴، صص: ۳۱۰-۳۱۸.
14. Ryan J.L. et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. Support Care Cancer. 2012;20(7): p. 1479-89.
15. Pillai A.K. et al. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. Pediatr Blood Cancer, 2011;56(2): p. 234-8.
16. Levine M.E. et al. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. J Altern Complement Med. 2008;14(5): p. 545-51.
17. Meyer K. et al. *Zingiber officinale* (ginger) used to prevent 8-Mop associated nausea. Dermatol Nurs. 1995;7(4): p. 242-4.
18. Phillips S. R. Ruggier, and S.E. Hutchinson, *Zingiber officinale* (ginger)--an antiemetic for day case surgery. Anaesthesia. 1993;48(8): p. 715-7.
۱۹. عقیلی علوی خراسانی شیرازی، سیدمحمدحسین. مخزن الادویه. تصحیح: شمس اردکانی، محمدرضا، رحیمی روجا، فرجامند، فاطمه. فصل چهاردهم، باب سیزدهم. تهران: سبزابرنگ، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۹۰.