مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره دهم، دی ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۴/۰۷
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۸/۲۶

بررسی زیست سازگاری و پروفایل رهایش عصاره زنجبیل بارگذاری شده در نانوکپسول‌های هیالورونیک اسید برای کاربرد در پزشکی

مرجان عاشق‌معلی[۱]، محبوبه محمودی*[۲]، معصومه طباطبایی[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: زنجبیل در طب سنتی به عنوان داروی گیاهی تسکین‌دهنده درد و ضدالتهاب استفاده می‌شود، ولی کاربرد آن به صورت سنتی با چالش‌های جدی مواجه است. یکی از راه‌های غلبه بر این مشکلات، بارگذاری عصاره زنجبیل در حامل‌های پلیمری می‌باشد. هدف این پژوهش، مشخصه‌یابی و بررسی میزان رهایش عصاره زنجبیل در نانوکپسول‌های هیالورنیک اسید برای کاربرد در پزشکی می‌باشد.

روش بررسی: در این تحقیق کاربردی، عصاره زنجبیل به‌عنوان داروی تسکین‌دهنده درد در نانوکپسول‌های هیالورونیک‌اسید با روش امولسیون بارگذاری گردید. مورفولوژی سطح، اندازه ذرات و بار سطحی، زبری سطح و گروه‌های عاملی موجود بر روی سطح نمونه‌ها به ترتیب با میکروسکوپ الکترونی نشر میدانی (*FESEM*)، روش تفرق دینامیکی نور(*DLS*)، میکروسکوپ نیروی اتمی (*AFM*) و طیف‌نگاری مادون‌قرمز تبدیل فوریه (*FTIR*) ارزیابی شد. هم‌چنین پایداری و رهایش زنجبیل از نانوکپسول‌ها با روش *DLS* و *HPLC* بررسی گردید. میزان زنده مانی سلول‌های فیبروبلاست در کنار نانوکپسول‌های حاوی عصاره زنجبیل با روش *MTT* ارزیابی گردید. داده‌ها به‌وسیله نرم‌افزار SPSS Inc, Chicago, IL; Version 16 آنالیز شدند. مقایسه آماری داده‌های به‌دست آمده توسط روش t-student در مقدار معنی‌دار P<۰/۰۵ انجام شد.

نتایج: میزان بارگذاری عصاره زنجبیل در نانوکپسول‌ها (*EE*٪) ۷۴٪ و متوسط قطر ذرات و بار سطحی نمونه‌ها به‌ترتیب ***nm*۴۳۱**و ***mV*۱۰-** محاسبه گردید. میزان بار سطحی منفی نمونه‌ها نشان‌دهنده پایداری حامل‌ها و عدم تجمع آن‌ها می‌باشد. هم‌چنین مورفولوژی سطح نانوکپسول‌ها به‌صورت ذرات نسبتاً کروی مشاهده گردید. نتایج آزمون ***In vitro*** حاکی از ۹۵٪رشد و تکثیر سلول‌های فیبروبلاست در کنار نمونه‌ها در مقایسه با نمونه کنترل (P<۰/۰۵) بود.

نتیجه‌گیری: نانوکپسول های هیالورونیک‌اسید پتانسیل بالایی برای رهایش عصاره زنجبیل در محل التهاب و درد دارد.

واژه‌های کلیدی: رهایش دارو، زیست سازگاری، نانو کپسول، عصاره زنجبیل، هیالورونیک اسید، حامل های دارویی

ارجاع: عاشق‌معلی مرجان، محمودی محبوبه، طباطبایی معصومه. **بررسی زیست سازگاری و پروفایل رهایش عصاره زنجبیل بارگذاری شده در نانوکپسول‌های هیالورونیک اسید برای کاربرد در پزشکی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱۰): ۶۷-۱۹۵۳

۱- کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران
۲- دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران
۳- استاد، گروه شیمی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۹۱۲۱۸۵۲۴۸۰، پست الکترونیکی: m.mahmoodi@iauyazd.ac.ir، کد پستی : ۸۹۱۶۸۷۱۹۶۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

مقدمه

استئوآرتریت شایع‌ترین بیماری مفصلی است که در طی یک فرایند دژنراتیو مزمن منجر به تخریب پیشرونده غضروف مفصلی می‌شود. این بیماری بر استخوان زیرین، سینوویوم، منیسک، رباط‌ها /تاندون‌ها و غضروف مفصلی تاثیر می‌گذارد. متاسفانه تاکنون درمان قطعی و مؤثری برای استئوآرتریت شناسایی نشده است. درمان‌های فعلی عمدتاً سبب کاهش درد و التهاب می‌شوند و اثرات محدود و کوتاه مدتی در کنترل علائم و بهبود کیفیت زندگی بیمار دارند (۱). آرتروز زانو یک بیماری مشترک است که بر زندگی بیش از یک سوم افراد مسن‌تر از ۶۵ سال تاثیر می‌گذارد. تزریق کورتون داخل مفصلی موثرترین روش برای کاهش التهاب در مفاصل زانو است. این روش به همان مقدار که در کوتاه‌مدت موثر است در درازمدت کارایی ندارد و در واقع نوعی علامت درمانی است. همچنین، یکی از عوارض کورتون‌ها، پوکی استخوان می‌باشد (۲).

دارو ضدالتهابی غیراستروئیدی، دارویی با اثرات ضدالتهاب، ضددرد و ضدتب می‌باشد که می‌تواند درد کوتاه‌مدت در استئوآرتریت زانو را کاهش دهد، اما استفاده طولانی‌مدت از دارو غیراستروئیدی برای این بیماری به‌دلیل عوارض جانبی گوارشی چندان مناسب نمی باشد. زمانیکه عارضه جانبی جدی با مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی خوراکی مشاهده می‌گردد، تنها استفاده محدود این دارو توصیه می‌شود (۳). تزریق داخل مفصلی توانایی بالقوه رهایش دارو درون بافت هدف در درمان آرتریت را دارد. لذا عوارض جانبی همراه تجویز سیستمیک داروها بسیار کاهش پیدا می‌کند (۴). با این وجود، روش‌های رایج رهایش دارو در داخل مفصل اغلب نیازمند تزریقات مکرر است که هم هزینه آن بالا می‌باشد و هم کیفیت زندگی بیمار را پایین می‌آورد. همچنین دارو در مفصل به سرعت از بین می‌رود و عوارضی را در بیمارایجاد می‌کند (۵). هیالورنیک‌اسید (HA) یک پلی‌ساکارید متشکل از یک زنجیره طولانی از دی‌ساکارید و یک جزء طبیعی در غضروف می‌باشد که کاربردهای فراوانی در مهندسی پزشکی ازجمله کپسوله کردن HA در نانوذرات جهت درمان سرطان و درمان استئوآرتریت زانو دارد (۹-۶). هیالورنیک‌اسید عاملی است که موجب لغزنده کردن سطح غضروف و حرکت آرام استخوان‌ها بر روی یکدیگر می‌شود و به‌عنوان یک ضربه‌گیر برای بارهای وارد شونده بر مفصل عمل می‌کند (۱۰). در افراد مبتلا به آرتروز، هیالورونیک‌اسید کمتر از حد نرمال وجود دارد. نظریه این است که اضافه کردن HA به مفصل مبتلا به آرتریت باعث تسهیل حرکت و کاهش درد می‌شود. هیالورونیک اسید با وزن مولکولی مختلف برای بیش از ۳۰ سال در درمان آرتروز زانو در جهت کاهش درد و افزایش عملکرد فیزیکی زانو استفاده می‌شود (۱۱). ولی تزریق داخل مفصلی و دوره‌ای می‌تواند اثرات مفید ولی موقتی در تسکین درد و بهبود عملکرد بیماران داشته باشد. در واقع این نوع درمان، چند ماهی از شدت درد می‌کاهد. تزریق هیالورونیک‌اسید با وزن مولکولی بالا در مفاصل یک درمان پیشنهادی آرتروز با عوارض جانبی کم می‌باشد (۱۲). همان‌طور که گفته شد داروهای شیمیایی در تسکین درد بسیار موثر هستند، اما باید توجه داشت که این داروها دیر پاسخ بوده و در درازمدت عوارض متعدد، ناخواسته و گاهاً جبران‌ناپذیری را به بیمار تحمیل می‌کنند. لذا جایگزینی آن‌ها با داروهای گیاهی با مکانیزم عمل مشابه و بدون عوارض جانبی، می‌تواند امیدبخش باشد (۱۳). زنجبیل یکی از گیاهان مهم می‌باشد که به عنوان یک داروی ضدسرطان و ضدالتهاب و درد شناخته شده است. زنجبیل یک منبع غنی از آنتی‌اکسیدآن‌ها می‌باشد که در طب سنتی برای درمان برخی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های التهابی استفاده می‌شود. این داروی گیاهی حاوی ترکیبات فنلی فعال مانند جینجرول، پارادول و شوآگول‌ها است که آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان، ضدالتهاب و دارای خاصیت ضدسفت شدن دیواره عروق می‌باشد (۱۴). زنجبیل قرمز شامل اولئورزین می‌باشد که یک مایع چسبناک است و توسط حلال‌های آلی از زنجبیل استخراج می‌گردد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی اولئورزین زنجبیل قرمز بهتر از اولئورزین دیگر زنجبیل‌ها می‌باشد. ضعف اولئورزین این است که حساس به نور، حرارت و اکسیژن می‌باشد، به‌طوریکه اجزای آن به راحتی تخریب می‌شوند. بنابراین، یکی از راه حل‌های این

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

مشکل، کپسوله کردن زنجبیل در حامل‌های پلیمری می‌باشد (۱۵). گیاه زنجبیل در رقابت با داروهای شیمیایی گزینه مناسبی جهت درمان آرتروز تلقی می‌شود، اما حتی در مورد گیاهان دارویی نیز دوز مصرفی کمتر ضمن مقرون به صرفه بودن، کاهش عوارض جانبی را در پی خواهد داشت. بنابراین، جهت افزایش فراهمی زیستی، رهایش کنترل شده و هدفمند داروهای گیاهی،آن‌ها در حامل‌های پلیمری بارگذاری می‌گردند (۱۸-۱۶).

امروزه گزارش‌های زیادی در مورد کپسوله کردن مواد دارویی و گیاهی در حامل‌های پلیمری با روش‌های مختلف ارائه شده است. با بارگذاری داروها در نانوکپسول‌ها می‌توان فراهمی زیستی و پایداری داروها را در محیط بیولوژیکی افزایش داد و با دز کم دارو، رهایش آهسته، پیوسته و هدفمند دارو را در محل فراهم کرد. روش های متفاوتی جهت کپسوله کردن مواد دارویی در حامل‌های پلیمری به‌منظور رسیدن به اندازه موردنظر سامانه دارویی که تا حد زیادی وابسته به نوع کاربرد آن دارد، به کار می رود. اندازۀ متوسط نانوکپسول‌ها در محدودۀ ۱۰۰-۵۰۰ نانومتر می‌باشد که روش میکروامولسیون یکی از بهترین و پرکاربردترین روش‌ها جهت سنتز سامانه‌های دارویی با اندازه کپسول می‌باشد (۱۵). مخلوط دو یا چند مایع غیرقابل اختلاط با کاربرد سورفکتانت‌های متفاوت را یک سیستم امولسیونی می‌گویند. tween80 یک سورفکتانت غیر یونی پرکاربرد به عنوان ماده امولسیون کننده در روش سنتز نانوکپسول ها با روش امولسیون می‌باشد که قطرات روغن کوچک در آب را تولید می‌کند (۱۹).

مطالعاتی بر روی زنجبیل جهت اثربخشی آن بر کاهش درد و درمان بیماری استئوآرتریت در سال‌های اخیر انجام گرفته است (۲۰). ترکیب زنجبیل و زردچوبه در درمان استئوپروز، نتایج مؤثری را نشان داده است (۲۱). همچنین، تحقیقاتی بر روی اثر ضدسرطانی نانولیپوزوم حاوی زنجبیل بر روی سلولهای سرطان سینه انجام گرفته است. کپسوله شدن زنجبیل در نانولیپوزوم، فعالیت بیولوژیکی آن را بهبود می‌بخشد و پایداری زنجبیل را در خون افزایش می‌دهد. در این مطالعه مشاهده می‌گردد که با کاهش اندازه لیپوزوم‌های حاوی زنجبیل اثر ضدسرطانی آن افزایش می‌یابد (۱۶). در تحقیقی دیگری ۲۰mg/2ml هیالورونیک‌اسید در داخل مفصل ۷۵ بیمار دارای آرتروز مفصل زانو تزریق گردید. این تزریق هر شش ماه یکبار - تکرار شد و نتایج درمان در ۳۶ بیمار عالی، ۳۰ بیمار خوب و ۹ بیمار ضعیف گزارش شد. بعد از تزریق سوم ۵۵٪ درد در بیماران کاهش یافت و در پایان درمان، خم شدن مفاصل کامل انجام گرفت و خشکی صبحگاهی پاتلا در بیماران مشاهده نشد. بنابراین با توجه به این تحقیق اثر درمانی HA بر آرتروز در مفصل زانو مشاهده می‌گردد (۱۷). چن و همکاران تاثیرات درمانی هیالورونیک‌اسید و پلاسمای غنی از پلاکت در استئوآرتریت را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این مطالعه حاکی از اثر هیالورونیک‌اسید و پلاسمای غنی از پلاکت بر افزایش سریع رشد کندروسیت‌های مفصلی و کاهش التهاب می‌باشد (۲۲). هر چند که مطالعات زیادی در مورد سامانه رهایش هدفمند هیالورونیک‌اسید گزارش شده است، اما گزارشی در مورد بارگذاری زنجبیل در حامل‌های پلیمری جهت درمان آرتروز ارائه نشده است. بنابراین، در این تحقیق جهت رهایش کنترل شده و نیز افزایش فراهمی زیستی زنجبیل در رهایش سیستمیک، نانوکپسول هیالورونیک‌اسید حاوی عصاره زنجبیل سنتز و مشخصه‌یابی گردید. سپس میزان بارگذاری زنجبیل، رهایش زنجبیل از نانوکپسول‌ها و زنده‌مانی سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

۲-۱- مواد

هیالورونیک‌اسید با وزن مولکولی $۱/۲\times۱۰^{۲}$ دالتون (کد ۱۷۷۷۱) از شرکت سیگما الدریچ خریداری شد. همچنین، tween80 (کد ۶-۶۵-۹۰۰۵)، ترهالوز (کد ۷-۲۰-۹۹) و اتانول (کد ۵-۱۷-۶۷) از شرکت Merck تهیه شد.

۲-۲- تهیه عصاره آبی زنجبیل

برای تهیه عصاره زنجبیل، ابتدا ریزوم گیاه زنجبیل از گونه Zingiber officinale L خریداری شد و توسط متخصص گیاه‌شناس دانشگاه تنکابن مورد شناسایی علمی قرار گرفت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

.سپس، ۵۰۰ گرم ریزوم گیاه زنجبیل به قطعات کوچکی خرد شد و در سایه کاملاً خشک شد. پس از خشک شدن توسط آسیاب برقی ریزوم به صورت پودر در آمد. پودر ریزوم با آب دوبار تقطیر به نسبت ۱:۱ در مدت زمان ۱۰ دقیقه جوشانده شد. بعد از گذشت زمان فوق محتویات ظرف از کاغذ صافی عبور داده شد و محلول به‌دست آمده توسط دستگاه روتاری در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد و ۶۰ دور در دقیقه تغلیظ شد. عصاره تغلیظ شده در زیر هود به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد تا کاملا خشک گردید و در فریزر نگهداری شد.

۲-۳- ساخت نانوکپسول‌ها

جهت ساخت نانوکپسول‌های هیالورونیک اسید حاوی عصاره زنجبیل(HA/G) با روش امولسیون (۱۵)، ابتدا ۰/۱ گرم هیالورونیک اسید با عصاره زنجبیل در آب حل گردید. سپس، ۰/۳mL tween80 به محلول HA/G اضافه و با همزن مغناطیسی با دور ۸۰۰rpm به مدت ۲ ساعت همگن شد. سپس، نانو امولسیون حاصل به مدت ۳۰ دقیقه با پروب اولتراسونیک(CHIROM TECH - تایوان) همگن و سپس برای ۲۰ دقیقه با دور ۶۰۰۰ rpm در دمای محیط سانتریفیوژ(Behdad -ایران) و میکروفیلتر گردید. در نهایت برای پایداری نمونه‌ها، ۰/۰۰۵ گرم قند ترهالوز به امولسیون اضافه و نمونه‌ها در دستگاه فریزدرایر (SUB Limator-VACO5-آلمان) قرار گرفت. در شکل ۱ شماتیک مراحل ساخت نانوکپسول‌های هیالورونیک‌اسید حاوی عصاره زنجبیل مشاهده می‌گردد.

۲-۴- مشخصه‌یابی نمونه‌ها

تمام آزمون‌ها جهت مشخصه‌یابی نمونه‌ها با استفاده از تجهیزات و وسایل آزمایشگاهی کالیبره شده با دقت بسیار بالا انجام گرفته است.

۲-۴-۱- بررسی مورفولوژی سطح نمونه‌ها

میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) (Mira3 -چک) دارای قدرت زیادی در متمرکز کردن پرتوی الکترونی می‌باشد و این امر موجب فوکوس بالایی بر روی ناحیه هدف می‌شود. جهت بررسی مورفولوژی سطح نمونه‌ها، میکروسکوپ FESEM با ولتاژ ۱۵KVبکار برده شد. ابتدا نمونه‌ها با آب دوبار تقطیر رقیق شده و به مدت ۱۰ دقیقه در حمام اولتراسونیک قرار گرفت. سپس یک قطره از نمونه روی فویل آلومینیومی ریخته شد و با طلا پوشش داده شد و تصویربرداری گردید. تجزیه و تحلیل و ارزیابی تصاویر با نرم افزار Image j انجام گرفت.



شکل۱: شماتیک مراحل ساخت نانوکپسول هیالورونیک‌اسید حاوی عصاره زنجبیل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

۲-۴-۲- اندازه گیری قطر و بار سطحی نمونه‌ها

قطر هیدرودینامیکی و بار سطحی نمونه‌های HA و HA/G با روش DLS (DOOUAN COR-فرانسه) اندازه‌گیری شد. برای انجام این آزمون، ابتدا نمونه‌ها در آب دوبار تقطیر رقیق و به کوت مخصوص دستگاه منتقل گردید. سپس پرتو لیزر توسط دستگاه به ذرات تابانده شد. طی آزمایش، شدت نوسانات نور پراکنده شده از ذرات به عنوان پرتوی خروجی توسط آشکارساز ثبت و نتایج با نرم‌افزار Nano Q Report ارائه گردید. این بررسی برای هر یک از نمونه‌ها تحت دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و طول موج لیزر ۶۵۷nm سه بار تکرار شد و سپس انحراف معیار و میانگین اندازه و شاخص پراکندگی ذرات محاسبه شد. در ادامه برای بررسی بار سطحی ذرات، بعد از رقیق‌سازی نمونه‌ها، پتانسیل زتای هر نمونه با روش DLSاندازه گیری و سه بار تکرار گردید.

۲-۴-۳- آزمون پایداری

جهت بررسی پایداری و ارزیابی رفتار ذرات با گذر زمان، آزمون پایداری با روش DLS انجام شد. بعد از دو ماه ذخیره‌سازی نمونه‌ها آزمون DLS تکرار شد. بدین‌صورت که نمونه‌ها بعد از تست اندازه ذرات در مرحله اول به‌مدت دو ماه در دمای صفر درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس در شرایطی مشابه دفعه اول و با دستگاه مشابه، اندازه ذرات مجدداً با سه بار تکرار اندازه‌گیری شد و با اندازه قطر نمونه‌ها در روز اول مقایسه گردید.

۲-۴-۴- طیف نگاری مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR)

شناسایی گروه‌های عاملی و پیوندهای تشکیل شده در نمونه‌ها با طیف سنجی FTIR (Bruker-Tensor 27 -آلمان) مورد بررسی قرار گرفت. جهت انجام آزمون ابتدا نمونه‌ها به نسبت ۱ به ۱۰۰ با KBr مخلوط و درهاون ساییده شدند. سپس مخلوط به‌دست آمده از هر نمونه در قالبی تحت فشار به قرص تبدیل شد و در دستگاه FTIR، قله‌های جذب پرتوIR در عدد موج‌های در محدوده cm^{-1} ۴۰۰۰-۵۰۰ مشاهده و نوع پیوندها مشخص گردید.

۲-۴-۵- اندازه‌گیری زبری سطح نمونه‌ها با میکروسکوپ AFM

میزان زبری سطح نمونه‌ها با میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM)(Multi-Mode-ایران) بررسی گردید. در آزمون AFM دو نوع تصویر بدست می‌آید، تصویرهای توپوگرافی که معمولا بر حسب واحد طول ارائه می‌شود و تصویرهای فاز که برای تشخیص نواحی فازهای مختلف، یکنواختی یا عدم یکنواختی و تعیین چندفازی بودن سیستم استفاده می‌شود. جهت انجام آزمون، در دمای محیط نمونه‌ها با آب دو بار تقطیر رقیق شدند و ۱µL آن بر روی شیشه مخصوص (۴×۴nm) قرار داده شد وبا اسکن، زبری سطح نمونه‌ها محاسبه گردید.

۲-۵- آزمون رهایش عصاره زنجبیل از نانوکپسول‌ها

اندازه گیری میزان بارگذاری عصاره زنجبیل و میزان رهایش زنجبیل از نانوکپسول‌ها با طیف سنجی کروماتوگرافی مایع(HPLC)(Smart line - آلمان) انجام گرفت. ستون مورد استفاده در دستگاه HPLC، ستون ۱۸ کربنی (C18)، فاز متحرک آب و استونیتریل و با نسبت ۶۵:۳۵ با نرخ تزریق ۱ml/min بود. شرایط دستگاهHPLC برای تمامی نمونه‌ها با جذب در طول موج۲۸۰nm یکسان در نظر گرفته شد. جهت رسم منحنی استاندارد، عصاره زنجبیل با PBS رقیق شد و در ۶ غلظت مختلف آماده‌سازی شد. سپس مساحت زیر پیک برای تمام غلظت‌های متفاوت عصاره زنجبیل در طول موج ۲۸۰nm با دستگاه HPLC محاسبه گردید و در نهایت منحنی استاندارد غلظت بر حسب مساحت زیر پیک نمونه‌ها رسم گردید و از طریق معادله خط نموداراستاندارد، درصد رهایش عصاره زنجبیل از نانوکپسول‌ها محاسبه گردید.

جهت انجام آزمون رهایش ابتدا، ۵ml نمونه داخل کیسه دیالیز(بتاژن-آمریکا) ریخته و سر آن بسته شد و در بشر حاوی محلولPBS غوطه ور گردید. سپس بشر حاوی نمونه در دستگاه بن ماری شیکردار (TAT-BSh-ایران) با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرارداده شد. در مرحله بعد، نمونه‌گیری در زمان‌های متفاوت انجام گرفت. جهت نمونه‌گیری یک میلی‌لیتر محلول از بشر برداشته و بجای آن یک میلی‌لیتر محلول PBS

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

جدید جایگزین گردید. سپس نمونه‌ها در دستگاه HPLC قرار گرفت و میزان غلظت و درصد رهایش زنجبیل رها شده از

۲-۶- آزمون سمیت سلولی

آزمون MTT (Methyl Thiazol Tetrazolium) یک روش رنگ‌سنجی است که بر اساس احیاشدن و شکسته‌شدن کریستال‌های زرد رنگ تترازولیوم به وسیله آنزیم سوکسینات‌دهیدروژناز و تشکیل کریستال‌های آبی رنگ نامحلول انجام می‌شود. در این روش بر خلاف سایر روش‌ها، مراحل شستشو وهاروست کردن سلول‌ها که اغلب باعث از دست رفتن تعدادی از سلول‌ها می‌شوند حذف شده است و تمامی مراحل آزمایش از ابتدای کشت سلولی تا قرائت نتایج با فتومتر، در یک میکروپلیت انجام می‌شود. لذا تکرارپذیری، دقت و حساسیت آزمایش بالا می‌باشد. بنابراین در این مطالعه، جهت بررسی سمیت سلولی و زیست‌سازگاری نمونه‌ها از روش MTT استفاده شد. برای انجام این آزمون ، سلول های فیبروبلاست موش با رده سلولی L929 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. سلول‌های فیبروبلاست در محیط کشت بدون نمونه به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. جهت انجام آزمون، نمونه‌ها در چاهک‌های ظرف کشت پلی‌استایرنی ۹۶خانه حاوی ۵×۱۰^{۵} سلول فیبروبلاست و محیط کشت DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) قرار داده شدند. سپس، ظروف کشت حاوی نمونه‌ها برای ۷۲ساعت در انکوباتور (Inc180-آلمان) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵٪ CO_2 قرار گرفت. بعد از انکوباتور، ۲۰میکرولیتر محلول MTT با غلظت 5mg/ml به هر چاهک اضافه شد و بعد از ۳ ساعت انکوباسیون، محلول درون چاهک‌ها به‌طور کامل دور ریخته شد و ۱۵۰ میکرولیتر DMSO (Dimethyl Sulfoxide) به هر چاهک نانوکپسول‌ها در ساعت مختلف محاسبه گردید (معادله۱) و نمودار درصد رهایش زنجبیل نسبت به زمان رسم گردید (۲۳). اضافه شد. DMSO مایعی بی‌رنگ بوده و یک حلال قطبی محسوب می‌شود که موجب حل شدن کریستال‌های موجود در کف هر چاهک می‌گردد. در نهایت جذب نمونه‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه الایزاریدر (پیشتاز طب Avecina-ایران) قرائت و درصد زنده‌مانی سلول‌ها محاسبه (معادله ۲) و نمودار آن رسم گردید (۲۴،۲۵).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version16آنالیز شدند. مقایسه آماری داده‌های به دست آمده توسط روش t-student در مقدار معنی‌دار $P<۰/۰۵$ انجام شد. تمامی داده‌ها با سه مرتبه تکرار همراه بوده و به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند.

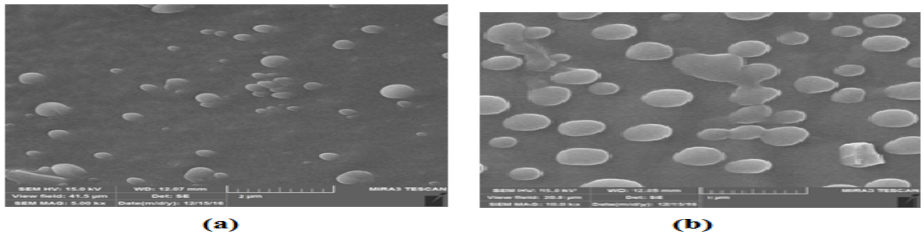
ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشکده علی‌بن‌ابیطالب (ع)، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد تایید شده است (کد اخلاق IR.IAU.YAZD.REC.1397.074).

نتایج

۳-۱- ریزساختار و مورفولوژی سطح نمونه‌ها

ساختار و مورفولوژی سطح نانوکپسول‌های هیالورونیک‌اسید حاوی عصاره زنجبیل و هیالورنیک‌اسید بدون عصاره زنجبیل با میکروسکوپ FESEM مشاهده می‌شود (شکل ۲). نانوکپسول‌های HA/G دارای یک ساختار کروی متراکم جامد با سطحی صاف با توزیع یکسان و بدون اگلرومره می‌باشند. قطر هیدرودینامیکی ذرات تقریباً در نمونه‌های HA/G و HA به‌ترتیب ۴۶۰nm و ۴۰۰nm می‌باشد.



(a) (b)

شکل۲: میکروگراف‌های FESEM a)HA و b)HA/G

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

جدول ۱: متوسط قطر هیدرودینامیکی و پتانسیل زتا نمونه‌ها

نمونه	متوسط قطر هیدرودینامیکی(nm)	پتانسیل زتا(mV)	شاخص پراکندگی (PDI)
HA/G	۴۳۱±۲/۵۲	-۱۰±۰/۱۷	۰/۱۴۵±۰/۰۵
HA	۴۰۵±۰/۲	-۴±۰/۸۱	۰/۱۵±۰/۰۲۵

جدول ۲: اندازه ذرات و شاخص پراکندگی نمونه‌ها پس از گذشت ۶۰ روز

نمونه‌ها	اندازه ذرات(nm)	شاخص پراکندگی(PDI)
HA/G	۴۴۲±۲/۲۵	۰/۱±۰/۰۳
HA	۴۲۷±۴/۸۹	۰/۲۸±۰/۱۲

متوسط قطر هیدرودینامیکی، پتانسیل زتا و توزیع اندازه ذرات نمونه‌ها توسط روش DLS اندازه‌گیری شد (جدول ۱). متوسط اندازه ذرات نانوکپسول حاوی عصاره زنجبیل nm ۴۳۱±۲/۵۲ با شاخص پراکندگی ۰/۱۴ و بار سطحی -۱۰mV محاسبه گردید. باید توجه داشت که قطر ذرات مشاهده شده در تصاویر FESEM، نتایج آزمون DLS را تایید می‌کند.

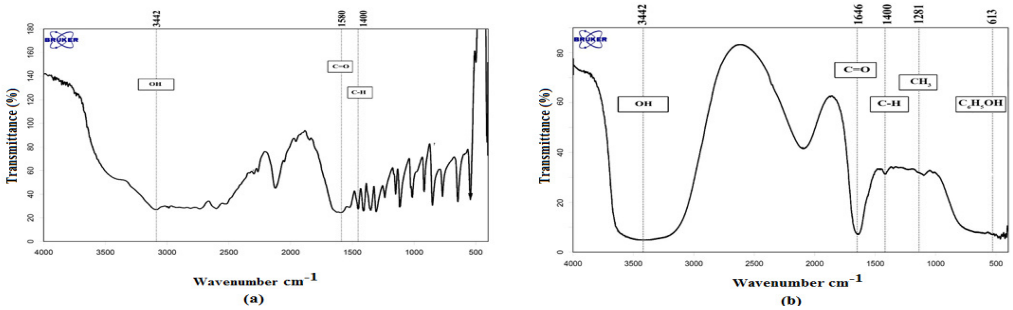
متوسط قطر هیدرودینامیکی نمونه‌ها بعد از ۶۰ روز ذخیره‌سازی نمونه‌ها جهت بررسی پایداری نمونه‌ها با گذشت زمان در شرایطی مشابه شرایط روز اول مجدداً با روش DLS اندازه‌گیری شد (جدول ۲). متوسط قطر هیدرودینامیکی نمونه‌های HA/G، ۴۴۲±۲/۲۵ با شاخص پراکندگی ۰/۱ محاسبه گردید که تفاوت معناداری در اندازه ذرات با اندازه آن‌ها در روز اول مشاهده نگردید. بنابراین نتایج نشان‌دهنده پایداری نانوکپسول‌ها بعد از گذشت زمان می‌باشد.

به منظور بررسی ساختار مواد تشکیل دهنده نانوکپسول هیالورونیک اسید حاوی زنجبیل از طیف سنجی FTIR استفاده شد. در شکل ۳ طیف FTIR نمونه‌ها در محدوده عدد موج cm^{-1} ۴۰۰۰-۵۰۰ مشاهده می‌گردد. باند جذبی در عدد موج‌های cm^{-1} ۳۴۴۲ ، ۱۶۴۶، ۱۲۸۱، ۶۱۳ به‌ترتیب مرتبط به نوسان کششی OH، گروه کربونیل، گروه $-CH_3$ و گروه فنول در زنجبیل می‌باشد (۲۶). شکل(a)۳ طیف FTIR هیالورونیک‌اسید را نشان می‌دهد. باندجذبی در محدوده عدد موج‌های cm^{-1} ۳۰۰۰-۳۷۵۰ مربوط به گروه OH و باند جذبی در عدد موج cm^{-1} ۱۵۸۰اختصاص به گروه کربونیل‌آمیداستیله دارد.

هم‌چنین پیک در عدد موج cm^{-1} ۱۴۰۰ مرتبط به گروه C-Hخمشی در هیالورونیک‌اسید می‌باشد (۲۷،۲۸). باند جذبی در عدد موج cm^{-1} ۳۴۴۲ مربوط به گروه OH و باند جذبی در عدد موج‌های cm^{-1} ۱۶۴۶ و ۱۴۰۰ به‌ترتیب مرتبط به گروه C=O و گروه C-H خمشی در نمونه HA/G می‌باشد (شکل(b)۳). بنابراین تمام گروه‌های اصلی عصاره زنجبیل و مواد تشکیل‌دهنده سامانه دارویی در طیف نمونه HA/G مشاهده می‌گردد که نشان‌دهنده این است که دارو ماهیت خود را حفظ کرده و پیوند شیمیایی جدید ایجاد نشده است.

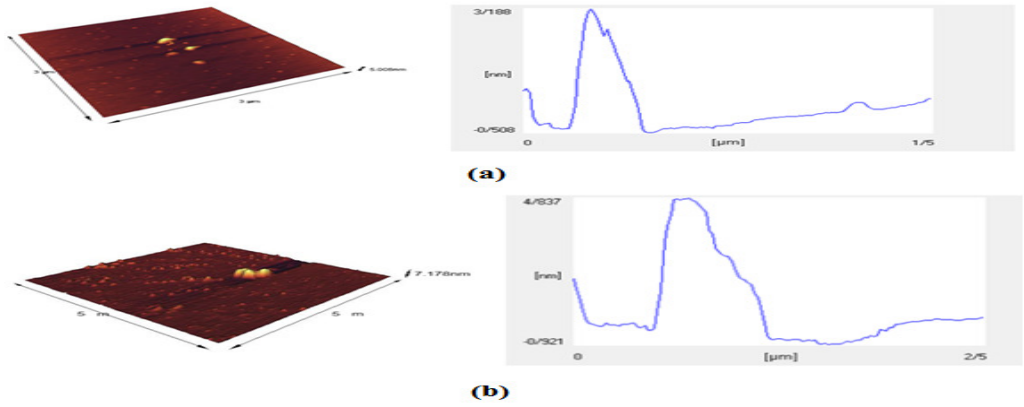
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]



شکل ۳: طیف FTIR (a) هیالورونیک‌اسید و (b) نانوکپسول حاوی عصاره زنجبیل (HA/G)

جهت بررسی زبری و اندازه ذرات نمونه‌ها میکروسکوپ AFM بکار برده شد. با استفاده از AFM می‌توان ذرات را بدون دستکاری در حالت تقریباً غیرتهاجمی آنالیز کرد. در شکل ۴ توپوگرافی سه‌بعدی و نمودار ارتفاع نمونه‌های HA/GوHA مشاهده می‌شود. میانگین زبری سطح نانوکپسول‌ها برای نمونه‌های HA/G وHA به‌ترتیب ۱۵/۳۰pm، ۱۲/۴۵pmمحاسبه گردید. در نمونه‌های حاوی زنجبیل نسبت به نمونه بدون زنجبیل ارتفاع پیک‌ها بیشتر مشاهده گردید که نشان‌دهنده بارگذاری عصاره زنجبیل در نانوکپسول‌های HA می‌باشد. اندازه ذرات با میکروسکوپ AFM برای نمونه‌های HA/GوHA به ترتیب ۴۵۱ nmو ۴۱۲nm مشاهده گردید (جدول ۳) که با اندازه ذرات به‌دست آمده با آزمون DLS و FESEMمطابقت دارد.



شکل۴: تصاویرسه بعدی AFM و اختلاف دامنه پیک‌ها (a) هیالورونیک‌اسید و (b) نانوکپسول حاوی عصاره زنجبیل (HA/G)

جدول ۳: زبری و اندازه ذرات نمونه‌ها با میکروسکوپ AFM

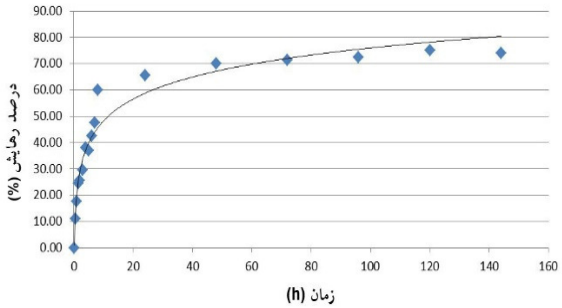
نمونه	اندازه ذرات (nm)	زبری (pm)
HA	۴۱۲±۰/۶۳	۱۲/۴۵±۷/۶۷
HA/G	۴۵۱±۱/۸۹	۱۵/۳۰±۱۱/۳۴

۳-۲-پروفایل رهایش عصاره زنجبیل از نانوکپسول‌ها

درصد بارگذاری عصاره زنجبیل در نانوکپسول HA، ۷۴٪ محاسبه گردید که نشان‌دهنده درصد بالای بارگذاری عصاره زنجبیل در نانوکپسول می‌باشد. در شکل ۵، درصد رهایش عصاره زنجبیل از نانوکپسول HA در زمان‌های متفاوت مشاهده می‌گردد. پروفایل رهایش عصاره زنجبیل در سه مرحله با شیب

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

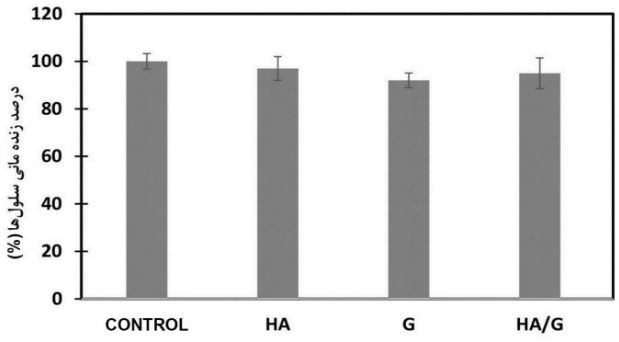
متفاوت رخ داده است. در مرحله اول (زمان شروع تا ۲ ساعت) رهایش نیمه انفجاری عصاره زنجبیل به میزان ۲۴٪ به‌دلیل آزاد شدن زنجبیل چسبیده بر روی سطح نانوکپسول HA اتفاق می‌افتد. در مرحله دوم روند صعودی رهایش تقریباً ۵۰ ساعت ادامه می‌یابد و سپس به شرایط پایدار می‌رسد. در این مرحله پدیده نفوذ محلول PBS در داخل نانوکپسول و خارج شدن و رهایش عصاره زنجبیل انجام می‌گیرد و ۶۰٪ رهایش عصاره زنجبیل رخ می‌دهد. در مرحله سوم پس از گذشت ۵۰ ساعت، غلظت عصاره زنجبیل در درون و بیرون غشا نانوکپسول HA به تعادل می‌رسد و ۷۰٪ رهایش عصاره زنجبیل انجام می‌گیرد. بنابراین، با توجه به رهایش کنترل شده و پیوسته عصاره زنجبیل از نانوکپسول هیالورنیک‌اسید می‌توان این سامانه نوین دارویی را به عنوان راه درمانی مناسب برای بیماری آرتروز به‌کار برد.



شکل ۵: درصد رهایش عصاره زنجبیل از نانوکپسول‌های HA در زمان‌های متفاوت

۳-۳- بررسی زیست‌سازگاری نمونه‌ها

برای تعیین کمی تکثیر سلول‌های فیبروبلاست در کنار نمونه‌ها، آزمون MTT انجام گرفت. درصد زنده‌مانی سلول‌ها در کنار عصاره زنجبیل (G)، نمونه‌های HA وHA/G و کنترل، طی ۳ روز کشت سلول در شکل ۶ مشاهده می‌گردد. نتایج حاصل از آزمون MTT، تفاوت معنی‌داری را بین نمونه‌ها و نمونه کنترل نشان نداد ($P<0/05$). عصاره زنجبیل به تنهایی بدون سمیت سلولی و دارای ۹۲٪ زنده‌مانی سلول‌ها بود. همچنین، نتایج آزمون حاکی از آن بود که رشد و تکثیر زیاد سلول‌ها (۹۵٪) در کنار عصاره زنجبیل کپسوله شده در HA انجام می‌گیرد. بنابراین هیچ گونه سمیت سلولی در نمونه‌ها مشاهده نگردید و نمونه‌ها دارای زیست‌سازگاری عالی بودند.



شکل ۶: درصد زنده‌مانی سلول‌های فیبروبلاست در کنار نمونه‌ها پس از گذشت ۳ روز

بحث

زنجبیل از گیاهان دارویی می‌باشد که می‌تواند درد مفاصل را کاهش دهد و هیالورونیک‌اسید هیدروژلی است که در درمان مفاصل به‌کار می‌رود. اما، تزریق داخل مفصلی و دوره‌ای هیالورونیک‌اسید در بیماران استئوآرتریت اثرات موقتی در تسکین درد و بهبود عملکرد بیماران دارد. بنابراین در این

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

تحقیق، با ساخت سامانه دارویی هیالورونیک‌اسید حاوی عصاره زنجبیل با در نظر گرفتن اثر ضدالتهابی آن‌ها می‌توان درد مفاصل را کاهش داد. روش ساخت نانوکپسول‌ها با روش امولسیون انجام گرفت. در این روش، فرایند کپسوله کردن با تشکیل امولسیون از مخلوط هیالورونیک‌اسید و عصاره زنجبیل شروع و امولسیفایر استفاده شده یک سورفکتانت غیریونی (tween80) بود. سورفکتانت غیریونی سبب ایجاد امولسیون بهتردر زمان سریع و قطرات روغن کوچک‌تر در آب می‌گردد. گروه‌های هیدروفیلیک که نقش سر سورفکتانت را دارند، به طور ناچیز در آب و حلالهای آلی حل می‌شوند. سورفکتانت‌ها کشش سطحی آب را بوسیله جذب سطحی فصل مشترک هوا-آب کاهش می‌دهند و همچنین سبب کاهش کشش سطحی فصل مشترک آب و روغن بوسیله جذب سطحی در فصل مشترک مایع-مایع می‌شوند. تعداد زیادی ملکول سورفکتانت می‌توانند در محلول به هم وصل شده و تشکیل توده‌ای به نام میسل را بدهند (۲۹). بدین‌صورت یک قطره امولسیون از عصاره زنجبیل کپسوله شده در هیالورونیک‌اسید با استفاده از امولسیفایر tween80 ایجاد می‌شود.

متوسط اندازه ذرات نانوکپسول حاوی عصاره زنجبیل nm ۴۳۱ ±۲/۵۲ با شاخص پراکندگی ۰/۱۴ و بار سطحی ۱۰mV- محاسبه گردید. بار سطحی منفی نمونه‌ها نشان دهنده عدم تراکم و اگلومره شدن ذرات می‌باشد (۱۴). در حالیکه متوسط اندازه ذرات نانوکپسول هیالورونیک‌اسید بدون عصاره زنجبیل ۰/۲±۴۰۵ با بار سطحی ۴mV- محاسبه گردید که بزرگ‌تر شدن اندازه ذرات HA/G نسبت به HA حضور زنجبیل را نشان می‌دهد. شاخص پراکندگی در تمام نمونه‌ها کمتر از ۰/۵می‌باشد که نشانه آگلومره نشدن آن‌ها است. به دلیل استفاده ازهیالورونیک‌اسید بار سطحی سامانه دارویی منفی می‌باشد (۳۰). این امر بیانگر این است که نیروی دافعه الکتریکی ضعیفی میان ذرات وجود دارد. اما این مقدار بار منفی در درازمدت نمی‌تواند از آگلومره شدن نانوکپسول‌ها جلوگیری کند. بنابراین با افزودن ترهالوز در ساخت نانوکپسول‌ها، پتانسیل زتای نانوکپسول‌ها مقدار بیشتری کاهش می‌یابد. با افزایش دافعه بین نانوکپسول‌ها، علی‌رغم تمایلشان به متراکم شدن از چسبیدن آن‌ها به هم و تخریب دیواره ذرات و تخلیه دارو جلوگیری به‌عمل می‌آید. پتانسیل زتا با بار سطحی لایه‌های جذب شده در سطح و ماهیت محیطی که در آن پراکنده‌اند، مرتبط است. به‌عبارتی دیگر جذب قند بر روی سطح نانوکپسول‌ها و برهم‌کنش آن‌ها، جنبش الکتروفورتیک آن را کاهش می‌دهد، به‌طوریکه پتانسیل زتا منفی و پایدار باقی بماند. اگر تمامی ذرات در یک سیستم بار منفی یا مثبت بزرگ داشته باشند تمایل به‌دفع یکدیگر خواهند داشت و در غیر این‌صورت دور هم جمع می‌شوند و بهم می‌چسبند. پتانسیل زتا بالا مانع از تجمع و تراکم بین ذرات می‌شود، بنابراین پایداری فیزیکی نمونه‌ها افزایش می‌یابد (۱۵). از نتایج آزمون‌ها مشاهده گردید که سامانه دارویی ساخته شده دارای زیست‌سازگاری عالی با رهایش آهسته و پیوسته عصاره زنجبیل جهت کاربرد در پزشکی می‌باشد.

در تحقیقی، تیمار با عصاره گیاه زنجبیل موجب کاهش آسیب کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن و التهاب کبدی در موش انجام گرفت. نتایج نشان داد که عصاره گیاه زنجبیل، برهمکنش‌های شیمیایی رادیکال‌های آزاد ناشی از تتراکلریدکربن که آغازکننده استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپید و تغییرات مولکولی می‌باشند را مهار می‌کند. هم‌چنین، با سرکوب روند التهاب بافتی در کبد، اثر حفاظت‌کنندگی در کبد را اعمال می‌کند. عصاره گیاه زنجبیل در سطح سلولی قادر به تبدیل نمودن پاسخ‌های ایمنی تشدیدکننده التهاب می‌باشد . زنجبیل از طریق بهبود سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی و جذب رادیکال‌های آزاد پلاسما دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضداکسایشی نیرومندی است (۳۱). در تحقیقی دیگر(۳۲)، اثر عصاره زنجبیل بر فعالیت مکانیکی نای مورد بررسی قرار گرفت و اثر شل‌کنندگی عصاره زنجبیل بر روی نای ایزوله موش صحرایی نر ثابت گردید. ریزوم تازه زنجبیل، جینجرول‌ها به عنوان یکی از ترکیبات فنلی جزء فعال شناخته شده‌اند و زنجبیل تازه به علت وجود جینجرول‌ها و زنجبیل خشک به علت شوآگول‌ها دارای اثر ضدالتهاب و شل‌کنندگی می‌باشند

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

.Bliddal و همکاران اثر درمانی عصاره گیاه زنجبیل را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو و لگن مورد ارزیابی قرار دادند و اثر ضددرد و التهاب آن را با داروی ایبوپروفن مقایسه کردند. آن‌ها مشاهده کردند که در مدت زمان کوتاهی بیمارانی که از گیاه زنجبیل مصرف کرده بودند، احساس درد کمتری در مفاصل داشتند و گیاه زنجبیل مانند یک داروی ضدالتهاب قوی عمل کرده بود (۳۳).

در سال ۲۰۱۶ محققین، نانوذرات لیپیدی حاوی دوکسروبیسین/ زنجبیل را برای درمان سرطان کولون در موش مورد بررسی قرار دادند. زنجبیل با خاصیت آنتی‌اکسیدان در کنار داروی دوکسروبیسین با رهایش آهسته و پیوسته از نانولیپید ها سبب از بین رفتن سریع سلول‌های سرطانی در مقایسه با کاربرد داروی آزاد گردید (۳۴). محققین اثر درمانی دو گونه زنجبیل Zingiber officinale و Alpinia galangal را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو ارزیابی کردند. هر دو گونه زنجبیل سبب کاهش علائم استئوآرتریت و کاهش درد در بیماران شدند (۳۵). در تحقیقی در سال ۲۰۱۶ به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدان و ضدالتهاب زنجبیل و اثر آن بر روی بیماری‌های ارتروز و سرطان، عصاره زنجبیل در مالتودکسترین به‌عنوان یک ماده خوراکی کپسوله شد. با کپسوله کردن عصاره زنجبیل، از عمل از بین رفتن ماده فعال جینجرول در زنجبیل جلوگیری شد و فراهمی زیستی عصاره زنجبیل با کپسوله شدن افزایش یافت (۳۶). در سال ۲۰۱۷ Zhang و همکاران، عصاره زنجبیل را در نانوذرات پلی‌لاکتیک‌اسید/ پلی‌گلیکولیک‌اسید جهت درمان زخم بارگذاری کردند. آن‌ها بهبود سریع زخم را به دلیل خاصیت ضدالتهابی زنجبیل مشاهده کردند (۳۷). در مطالعه‌ای دیگر، داروی Budesonide به‌عنوان یک داروی کورتیکواستروئیدی در نانو ذرات هیالورنیک‌اسید بارگذاری شد و اثر آن بر روی استخوان ملتهب بررسی شد. سامانه دارویی هیالورنیک‌اسید با زیست‌سازگاری بسیار عالی، دارو با دز کم را آهسته و پیوسته در محل التهاب رهایش داد و سبب درمان س‌ریع و کاهش التهاب گردید (۲۷). پس می‌توان نتیجه گرفت که عصاره زنجبیل و هیالورنیک‌اسید هر دو در درمان التهاب و درد موثر می‌باشند و تحقیقات زیادی در مورد اثر خوراکی گیاه زنجبیل بر روی بیماری‌های سرطان و ارتروز گزارش گردیده است ولی مطالعه‌ای بر روی سامانه دارویی هیالورنیک‌اسید حاوی زنجبیل انجام نگرفته است. بنابراین، سامانه دارویی حاوی عصاره زنجبیل ساخته شده در این تحقیق با توجه به‌خواص درمانی هیالورنیک‌اسید و عصاره زنجبیل می‌تواند به‌عنوان پیشنهادی مناسب جهت درمان استئوارتروز به‌کار برده شود.

نتیجه گیری

ناپایداری فیزیولوژیکی و تجزیه از موانع مهم برای کاربرد موفقیت‌آمیز عصاره زنجبیل در پزشکی می باشد. برای رویارویی با این مساله، در این تحقیق، نانوکپسول هیالورونیک اسید حاوی عصاره زنجبیل با روش امولسیون سنتز گردید. پتانسیل زتای منفی نمونه‌ها نشان دهنده عدم تجمع و تراکم ذرات بود که پایداری بالا نانوکپسول ها را بعد از گذشت ۱ ماه نشان داد. بارگذاری بالا عصاره زنجبیل بدون اگلومره و زیست سازگاری عالی در نانوکپسول‌های هیالورونیک‌اسید با سطح ویژه بالا مشاهده گردید. بنابراین، نانوکپسول هیالورونیک‌اسید پتانسیل بالایی برای رهایش کنترل شده و پیوسته و آهسته عصاره زنجبیل از حامل پلیمری در محل التهاب و درد دارد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دانشجویی است که با هزینه دانشجوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد صورت گرفته است. نویسندگان از مسئولین آزمایشگاه شیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد تشکر و قدردانی می کنند.

تعارض در منافع: وجود ندارد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

References:

1- Leong DJ, Choudhury M, Hirsh DM, Hardin JA, Cobelli NJ, Sun HB. ***Nutraceuticals: Potential for Chondroprotection and Molecular Targeting of Osteoarthritis***. Int J Molecular Sci 2013; 14(11): 23063-85.

2- Bell JM, Shields MD, Watters J, Hamilton A, Beringer T, Elliott M, et al. ***Interventions to Prevent and Treat Corticosteroid Induced Osteoporosis and Prevent Osteoporotic Fractures in Duchenne Muscular Dystrophy***. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD010899.

3- Kaufman DW, Kelly JP, Battista DR, Malone MK, Weinstein RB, Shiffman S. ***Exceeding the Daily Dosing Limit of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Among Ibuprofen Users***. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018; 27(3): 322-31.

4- Edwards SH, Cake MA, Spoelstra G, Read RA. ***Biodistribution and Clearance of Intra-Articular Liposomes in a Large Animal Model Using A Radiographic Marker***. J liposome Research 2007; 17(3-4): 249-61.

5- Mountziaris PM, Kramer PR, Mikos AG. ***Emerging Intra-Articular Drug Delivery Systems for the Temporomandibular Joint***. Methods 2009; 47(2): 134-40.

6- Wang T, Hou J, Su C, Zhao L, Shi Y. ***Hyaluronic Acid-Coated Chitosan Nanoparticles Induce ROS-Mediated Tumor Cell Apoptosis and Enhance Antitumor Efficiency by Targeted Drug Delivery Via CD44***. J Nanobiotechnology 2017; 15(1): 7.

7- Shahin SA, Wang R, Simargi SI, Contreras A, Echavarria LP, Qu L, et al. ***Hyaluronic Acid Conjugated Nanoparticle Delivery of Sirna Against TWIST Reduces Tumor Burden and Enhances Sensitivity to Cisplatin in Ovarian Cancer.*** Nanomedicine 2018; 14(4): 1381-94.

8- Highley CB, Prestwich GD, Burdick JA. ***Recent Advances in Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications***. Curr Opin Biotechnol 2016; 40: 35-40.

9- Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaee M, et al. ***Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet-Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A One-Year Randomized Clinical Trial).*** Clinical Med Insights: Arthritis And Musculoskeletal Disorders 2015; 8: 1-8.

10- Wu Y, Stoddart MJ, Wuertz-Kozak K, Grad S, Alini M, Ferguson SJ. ***Hyaluronan Supplementation as a Mechanical Regulator of Cartilage Tissue Development Under Joint-Kinematic-Mimicking Loading***. J R Soc Interface 2017; 14(133): 20170255.

11- Zhang Z, Huang G. ***Micro-And Nano-Carrier Mediated Intra-Articular Drug Delivery Systems for the Treatment of Osteoarthritis***. J Nanotechnology 2012; ID748909, 11pages.

12- Hermans J, Reijman M, Goossens L, Verburg H, Bierma Zeinstra S, Koopmanschap MA. ***Cost Utility Analysis of High Molecular Weight Hyaluronic Acid For Knee Osteoarthritis in Everyday Clinical Care in Patients at a Working Age: An Economic Evaluation of A Randomized Clinical Trial.*** Arthritis Care Res 2018; 70(1): 89-97.

13- Majdizadeh M, Zarchi SR, Movahedpour AA, Shahi Malmir H, Sasani E, Haghiralsadat BF. ***A New***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

Strategy in Improving Therapeutic Indexes of Medicinal Herbs: Preparation and Characterization of Nano-Liposomes Containing Mentha Piperita Essential Oil. J Shahid Sadoughi Uni Medical Sci 2018; 25(11): 853-64. [Persian]

14- Naghsh F. ***Nano drug delivery Study of Anticancer Properties on Ginger using QM/MM Methods***. Oriental J Chem 2015; 31(1): 465-78.

15- Yulvianti M, Barleany DR, Ernayati W. ***Encapsulation Red Ginger Oleoresin (zingiber officinale var. Rubrum) with Chitosan-alginate as Wall Material Using Spray Drying***. Research J Applied Sciences, Engineering and Technology 2015; 10(12): 1370-8.

16- Khalili M, Akbarzadeh A, Chiani M, Torabi S. ***The Effect of Nano Liposomal and Pegylatednanoliposomal Forms of 6-Gingerol on Breast Cancer Cells***. Res J Recent Sci 2013; 2(5): 29-33.

17- Scali JJ. ***Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Long Term Study***. European J Rheumatology and Inflammation 1995; 15(1): 57-62.

18- Arunkumar P, Indulekha S, Vijayalakshmi S, Srivastava R. ***Poly (Caprolactone) Microparticles and Chitosan Thermogels Based Injectable Formulation of Etoricoxib for the Potential Treatment of Osteoarthritis***. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2016; 61: 534-44.

19- Liu N, Wang W, Tian Y, Wu C, Gong J. ***Experimental and Numerical Study for Drop Size Distribution in Oil-Water Dispersions with Nonionic surfactant Tween 80***. Experimental Thermal and Fluid Science 2017; 89: 153-65.

20- Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H, Altman RD, Juhl C, Tarp S, et al. ***Efficacy And Safety of Ginger in Osteoarthritis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials.*** Osteoarthritis Cartilage 2015; 23(1): 13-21.

21- Ringdahl E, Pandit S. ***Treatment of Knee Osteoarthritis***. American family physician 2011; 83(11): 1287-92.

22- Chen WH, Lo WC, Hsu WC, Wei HJ, Liu HY, Lee CH, et al. ***Synergistic Anabolic Actions of Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma on Cartilage Regeneration in Osteoarthritis Therapy***. Biomaterials 2014; 35(36): 9599-607.

23- Farazi R, Vaezi MR, Molaei MJ, Saeidifar M. ***Drug Loading and Release Behavior of Graphene Oxid/ Magnetite Nanocomposite.*** J Advance Materials and Technologies Spr 2017; 6(1): 33-41. [Persian]

24- Zhao YZ, Lu CT, Zhang Y, Xiao J, Zhao YP, Tian JL, et al. ***Selection of high efficient transdermal lipid vesicle for curcumin skin delivery***. Int J pharm 15; 454(1): 302-9.

25- Pari S, Abnosi MH, Pakyari R. ***Sodium Nitroprusside Changed The Metabolism of Mesenchymal Stem Cells to an Anaerobic State while Viability and Proliferation Remained Intact***. Cell J (Yakhteh) 2017; 19(1): 146-58.

26- Devi A, Das VK, Deka D. ***Ginger Extract As A Nature Based Robust Additive and Its Influence on the Oxidation Stability of Biodiesel Synthesized from Non-Edible Oil***. Fuel 2017; 187: 306-14.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

27- Vafaei SY, Esmaeili M, Amini M, Atyabi F, Ostad SN, Dinarvand R. ***Self-Assembled Hyaluronic Acid Nanoparticles as a Potential Carrier for Targeting the Inflamed Intestinal Mucosa***. Carbohydrate polymers 2016;144: 371-81. [Persian]

28- Javan NB, Montazeri H, Shirmard LR, Omid NJ, Barbari GR, Amini M, et al. ***Preparation, Characterization and in Vivo Evaluation of A Combination Delivery System Based on Hyaluronic Acid/Jeffamine Hydrogel Loaded with PHBV/PLGA Blend Nanoparticles for Prolonged Delivery of Teriparatide***. European J Pharmaceutical Sci 2017;101: 167-81.

29- Roldan-Cruz C, Vernon-Carter EJ, Alvarez-Ramirez J. ***Assessing the Stability of Tween 80-Based O/W Emulsions with Cyclic Voltammetry and Electrical Impedance Spectroscopy***. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 2016; 511: 145-52.

30- Kalam MA. ***Development of Chitosan Nanoparticles Coated with Hyaluronic Acid for Topical Ocular Delivery of Dexamethasone.*** Int J Biol Macromol 2016; 89: 127-36.

31- Mirazi N, Karami Z. ***The Protective Effect of Hydroalcoholic Extract from Rhizome of Zingiber Officinale L. on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Injury In Male Rat***. Feyz J Kashan University of Medical Sci 2016; 20(4): 297-305.

32- Dadfar F, Bahaoddini A, Hoseini SE. ***The Effect of Interaction of Hydroalcoholic Extract of Ginger Rhizome (Zingiber Officinale) with Nitric Oxide System on Mechanical Activity of Isolated Trachea of Male Rats.*** J Fasa Uni Med Sci 2014; 4(1): 42-9. [Persian]

33- Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, et al. ***A Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study of Ginger Extracts and Ibuprofen in Osteoarthritis.*** Osteoarthritis Cartilage 2000; 8(1): 9-12.

34- Zhang M, Xiao B, Wang H, Han MK, Zhang Z, Viennois E, et al. ***Edible Ginger-Derived Nano-Lipids Loaded with Doxorubicin as a Novel Drug-Delivery Approach for Colon Cancer Therapy.*** Mol Ther 2016; 24(10): 1783-96.

35- Altman RD, Marcussen KC. ***Effects of A Ginger Extract on Knee Pain in Patients With Osteoarthritis.*** Arthritis & Rheumatism 2001; 44(11): 2531-8.

36- Simon-Brown K, Solval KM, Chotiko A, Alfaro L, Reyes V, Liu C, et al. ***Microencapsulation of Ginger (Zingiber Officinale) Extract by Spray Drying Technology.*** LWT 2016; 70: 119-25.

37- Zhang M, Xu C, Liu D, Han MK, Wang L, Merlin D. ***Oral Delivery of Nanoparticles Loaded With Ginger Active Compound, 6-Shogaol, Attenuates Ulcerative Colitis and Promotes Wound Healing in a Murine Model of Ulcerative Colitis***. J Crohn's Colitis 2018; 12(2): 217-29.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 10 | Jan 2020

Received: 28 Jun 2018
Accepted: 17 Nov 2018

Evaluation of Biocompatibility and Release Profile of Ginger Extract Loaded Hyaluronic Acid Nanocapsules for Medical Applications

Marjan Ashegh Moalla[1], Mahboobeh Mahmoodi[*2], Masoumeh Tabatabaee[3]

Original Article

Introduction: Ginger is a plant that is used as a drug for pain relieving and anti-inflammatory in traditional medicine, but conventional prescribing of it faces serious challenges. One way to overcome these problems is the loading of ginger extract in polymer carriers. The aim of this study was characterization and evaluation of the loading and releasing of ginger extract from hyaluronic acid nanocapsules for medical applications.

Methods: In this applied study, ginger extract as a pain-relieving drug was loaded in hyaluronic acid nanocapsules. The hyaluronic acid nanocapsules containing ginger extract were fabricated by emulsion method. The surface morphology, particle size and zeta potential, surface roughness and functional groups on the sample surface were evaluated by field emission electron microscopy (FESEM), dynamic light scattering (DLS), atomic force microscopy (AFM) and fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), respectively. The stability and ginger release from nanocapsules were also determined via DLS and HPLC, respectively. The toxicity and fibroblast cells viability of ginger extract encapsulated in hyaluronic acid were evaluated by MTT assay. Data were analyzed by SPSS 16 Software. The t-Student test was performed for statistical comparison of data and statistically significant was $P < 0.05$.

Results: The ginger entrapment efficiency (EE %) in nanocapsules was 74%. The average particle diameter and charge surface of the samples were calculated 413 nm and -10 mV, respectively. The negative charge of samples showed the stability of samples without agglomeration. Therefore, the surface morphology of the samples was observed as relatively spherical particles. In vitro test showed 95% fibroblast cell growth and proliferation on nanocapsules compared to the control sample ($P < 0.05$).

Conclusion: The hyaluronic acid nanocapsules have a great potential for delivery of ginger extract in the area of pain and inflammation.

Keywords: Drug Release, Biocompatibility, Nanocapsule, Ginger Extract, Hyaluronic Acid, Drug Carriers.

Citation: Ashegh Moalla Marjan, Mahmoodi Mahboobeh, Tabatabaee Masoumeh. **Evaluation of biocompatibility and release profile of ginger extract loaded Hyaluronic acid nanocapsules for medical applications.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 27(10): 1953-67

[1]Department of Biomedical Engineering, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran
[2]Department of Biomedical Engineering, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran
[3]Department of Chemistry, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran
***Corresponding author: Tel:** 09121852480, **email:** m.mahmoodi@iauyazd.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i10.2403]