mitidol®

Alívio natural da dor

Atua nos receptores CB2 potente no alívio da dor.
Mitidol: efeito bio-mimético ao canabidiol.
Sem atividade no sistema nervoso central (SNC).
Anti-inflamatório analgésico comprovado em 10 dias.
Uso humano e veterinário.

MITIDOL®
Material Técnico

Identificação

Uso: Interno (x) Externo ( )

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Extrato de *Acmella aleracea e Zingiber officiale*

Equivalência: Não aplicável.

Fórmula Molecular: Não aplicável.

Peso Molecular: Não aplicável.

DCB: Não aplicável.

CAS: Não aplicável.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Jambu/Agrião-do-Pará e Gengibre

Aparência Física: Pó amarelado.

Características Especiais

- Produto de origem natural
- Non-GMO
- Gluten-*free*
- Lactose-*free*

Aplicações

Propriedades:

- Potente alívio da dor
- Efeito biomimético ao canabidiol
- Não atua no Sistema Nervoso Central (SNC)
- Anti-inflamatório e analgésico
- Uso humano e veterinário

Indicações:

- Manejo de inflamações crônicas
- Melhora da amplitude e frequência dos movimentos em osteoartrite.
- Atividade inibidor da COX-2 e lipoxigenase.
- Supressão de genes mediadores de citocinas pró-inflamatórias.
- Alívio da dor de cólicas menstruais.

Via de Administração/Posologia ou Concentração: Via oral em dose de 350mg, de uma a duas vezes ao dia.

Observações Gerais: Também pode ser utilizado sob orientação profissional em formulações destinadas ao uso veterinário.

Farmacologia

MITIDOL® é um fitoativo com eficácia e segurança clinicamente avaliada, contra processos inflamatórios e dores como as de doenças osteoarticulares, por inibição da COX-2 e por mecanismo mimético sobre os receptores do sistema endocanabinóide (CBD). **MITIDOL®** apresenta em sua composição, a patenteada tecnologia **Phytosome®** responsável por melhores perfis de absorção, consequentemente tornando-o mais potente e eficaz. **MITIDOL®** é um importante complemento natural em terapias analgésicas e no manejo de inflamações crônicas, apresentando resultados clínicos significativos logo nos primeiros dez dias de tratamento, com concomitante melhoramento da amplitude e frequência dos movimentos de pacientes diagnosticados com osteoartrite.

MITIDOL® traz em sua composição os extratos purificados das espécies Acmella oleracea e Zingiber officinale ricos em compostos fitoquímicos de constatada atividade biológica como as alquilamidas, gingerols e shogaols. O mecanismo de ação responsável pela analgesia oferecida por **MITIDOL®** é dinâmico e abrangem diferentes receptores/ vias, potencializado pela interação sinérgica entre as duas espécies botânicas em sua composição.

No caso específico da espécie Z. officinale, os fitoativos gingerols e shogaols, comumente são utilizadas graças as suas propriedades analgésicas intrínsecas. Estas ações se tornaram mais tarde evidentes, graças as diferentes metodologias experimentais que observaram sua atividade inibidora da COX-2 (SANG, S. et al. 2009) e lipoxigenase (YOUNG, H-Y. et al. 2005) com potenciais impactos terapêuticos sobre a geração de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Conjuntamente, revelou-se a supressão de genes mediadores de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α. Parte dos efeitos analgésicos é relacionada à atividade agonista dos gingerols sobre os receptores do tipo vanilóide (VR1) (DEDOV, V. N. et al. 2002). e em mulheres com Estudos clínicos referem ainda, um efeito positivo a partir da suplementação com esta espécie, sobre a dor apresentada em atletas (WILSON, P. B. 2015; SELLAMI, M. et al. 2018) dismenorreia (RAHNAMA, P. et al. 2012).

Neste último exemplo, foi demonstrado que esta suplementação natural foi tão eficaz quanto o ácido mefenâmico e o ibuprofeno no alívio da dor em cólicas menstruais (OZGOLI, G. et al. 2009; SHIRVANI, M. A. et al. 2015). Enquanto isso, em relação ao seu potencial terapêutico, os fitoativos encontrados em A. oleracea demonstraram efeitos anestésicos locais (CHAKRABORTY, A. et al. 2010), analgesia (PRACHAYASITTIKUL, V. et al. 2013, WU, L-C. et al. 2008; ABEYSIRI, G. R. P. I. et al. 2013), e notável atividade anti-inflamatória (WU, L-C. et al. 2008), sem demonstração de adversidades ou contraindicações graves, como salientado por Nomura e colaboradores (2013).

Estas ações foram atribuídas à capacidade de seus fitoativos inibirem a síntese de prostaglandinas e mediar o bloqueio dos canais iônicos dependentes de voltagem. Somados, estes dados sugerem um forte potencial de sinergismo e associação terapêutica entre estas duas espécies. O que é explorado por **MITIDOL®** e constatado especificamente em avaliação clínica.

Contraindicações/Precauções: A administração oral de **MITIDOL®** nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não é recomendado para crianças, gestantes e lactantes.

***Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista, farmacêutico).**

Referências Científicas

Estudo clínico

MITIDOL COMBATE A DOR E RECUPERA A MOBILIDADE®

A osteoartrite (OA) é classificada como a 11ª maior contribuinte para a desabilitação física no mundo. Sua prevalência é maior em mulheres do que homens, sendo que a incapacidade relacionada à OA do joelho aumentou de 10,5 milhões em 1990 para 17,1 milhões em 2010. Pesquisadores apontam que a OA deverá se tornar a quarta principal causa de incapacidade em todo o mundo até 2020 (CROSS, M. et al. 2014). Neste sentido, o fitoativo **MITIDOL®** foi especialmente testado em pacientes que apresentam este tipo de dificuldade, unindo Tecnologia e Natureza no combate de uma importante afecção moderna.

Em estudo com 50 indivíduos com osteoartrite de joelho diagnosticada e de intensidade moderada, foram avaliados os efeitos que a suplementação com duas doses diárias de 350 mg de **MITIDOL®** sobre a dor, qualidade de vida e amplitude dos movimentos destes pacientes. Os participantes tiveram seu percurso clínico avaliado ao longo de 30 dias, e através da Escala Visual Análoga (VAS) mensurou-se a severidade das dores autorreferidas dos pacientes, além da determinação de funcionalidade articular do joelho através de dois índices diferentes e reconhecidos: "Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – WOMAC" e pelo "Tegner Lysholm knee scoring". Outras análises menos subjetivas, apreciaram a inflamação relacionada através de marcadores fisiológicos de inflamação como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína c-reativa (RONDANELLI et al., 2019).

Como demonstrado, a intensidade das dores autorreferidas pelos pacientes, sofreram significativas mudanças/ melhorias em ambos os joelhos a partir dos 10 dias de suplementação (Figura1). Esta melhoria relacionou-se positivamente com as apreciadas pelos dois diferentes índices (Figura 2), demonstrando não apenas uma redução terapêutica importante nas dores destes pacientes acometidos por osteoartrite, mas também a recuperação parcial de sua mobilidade.

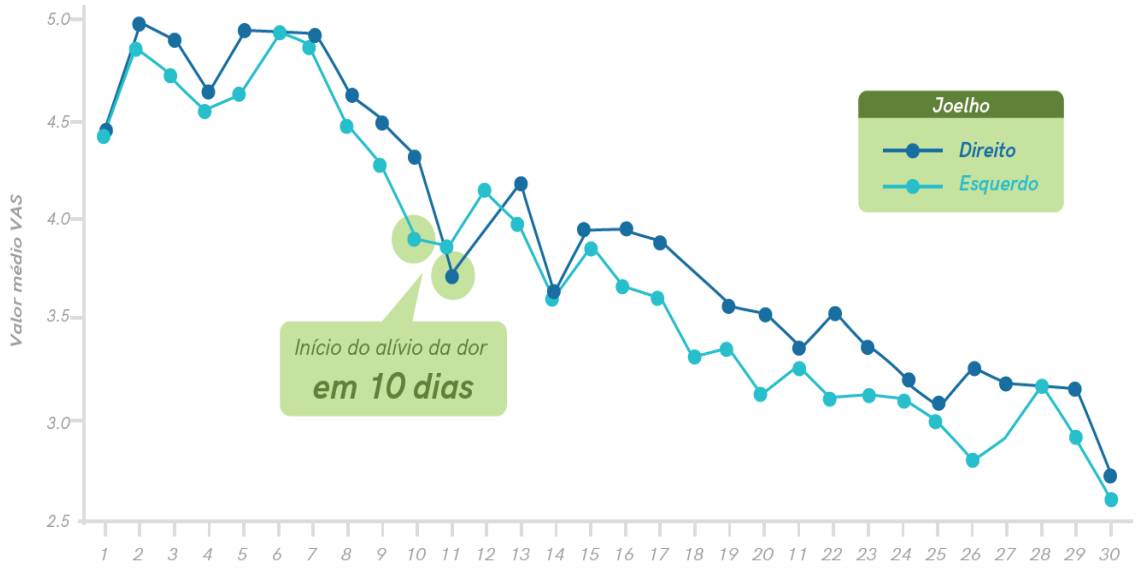


Figura 1. Alívio da dor referida por pacientes com osteoartrite de joelho direito e esquerdo pela suplementação com **MITIDOL®**. Asteriscos (*) ressaltam o ponto onde iniciou a diferença estatística entre os valores médios de dor entre o início da suplementação e o dia de análise destes pacientes (Figura adaptada de: RONDANELLI et al., 2019).

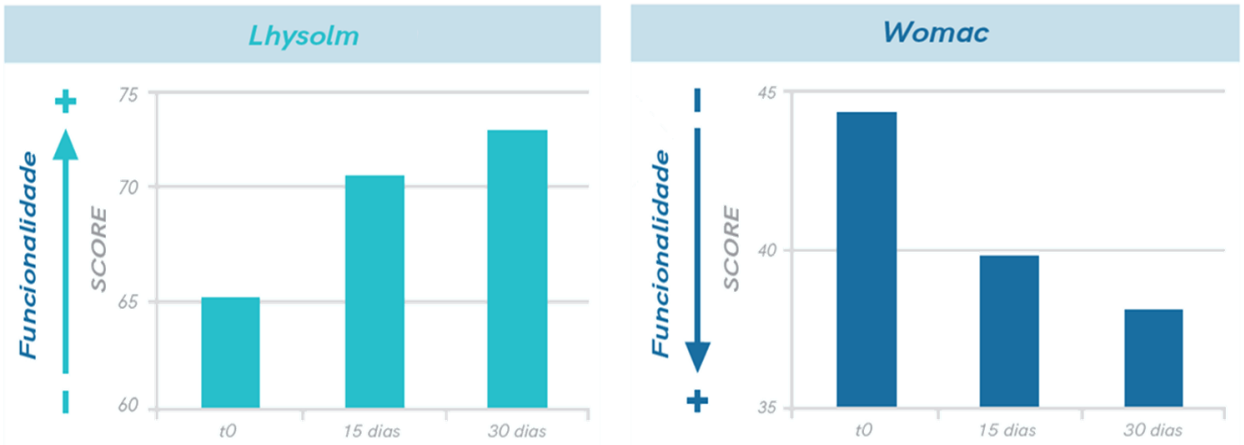


Figura 2. Mudanças promovidas por **MITIDOL®** na funcionalidade dos membros em pacientes acometidos por osteoartrite de joelho (AO) pelos índices WOMAC e Escala de Lhysolm (Figura adaptada de: RONDANELLI et al., 2019).

Houve ainda a redução de sinais inflamatórios nos indivíduos que fizeram uso do fitoativo **MITIDOL®**, em comparação estatisticamente significante aos que não fizeram o mesmo uso. Uma redução de 12,7% nos valores da Velocidade de Hemossedimentação (VHS), conjunta a uma redução de 36,4% nas concentrações séricas de PCR após um mês.

Terapias medicamentosas que se valem do uso crônico de analgésicos simples e AINEs estão associados a eventos colaterais frequentes, como diminuição da proteção gástrica, e potencial prejuízo funcional dos rins e fígado (28,29). Deste modo, o emprego deste complemento terapêutico natural **MITIDOL®**, com biodisponibilidade oral especificamente promovida de seus fitoativos pela tecnoglogia **Phytosome®**, foi considerado especialmente útil como tratamento da AO, podendo representar uma alternativa complementar interessante ao uso de AINEs, evitando o risco de sintomas e complicações indesejáveis.

Os pesquisadores concluem que esta nova associação natural de extratos especialmente padronizados em **MITIDOL®**, foi eficiente em reduzir a dor, e promover a amplitude/ reestabelecido dos movimentos prejudicados pela osteoartrite. A associação também demonstrou reduzir sinais inflamatórios (VHS, PCR), resultando finalmente em um aumento significativo das atividades físicas destes pacientes, determinadas em avaliação específica SF-36. Este mesmo aumento mostrou-se benéfico não só em promover a qualidade de vida dos pacientes, mas de ajudar, através das atividades físicas reestabelecidas, a perda de gordura (determinada por Absorciometria bifotónica de raio X; DXA), melhorando/ preservando a massa muscular destes pacientes (RONDANELLI et al., 2019).

MITIDOL® E A ATIVIDADE SOBRE RECEPTORES CANABINÓIDES (CB2) E A ENZIMA HIDROLASE DE AMIDA DE ÁCIDOS GRAXOS (HAAG)

Nos últimos anos, uma onda mundial de conscientização sobre compostos canabinóides foi precursora da descoberta relacionada a produtos de origem botânica com semelhanças na atividade dos mecanismos de ação farmacológica dos canabinóides. Por sua vez, foi atribuído à essas espécies o nome de canabimiméticos, que tem por função referenciar a ação mimética de seus compostos, ou seja, assim como os derivados da Cannabis, esses atuam sobre receptores do sistema endocanabinóide (CBD). Entretanto, cabe destacar que a atividade no CBD se dá por um vetor mecânico diferente, onde os fitoquímicos não são canabinóides ou de origem da Cannabis sativa, porém possuem afinidade farmacológica sobre os mesmos receptores (PACHER P, BÁTKAI S, KUNOS G. 2006).

O sistema endocanabinóide humano representa-se como um conjunto de receptores e enzimas que trabalham como sinalizadores entre as células e os processos ocorridos no organismo. Os endocanabinóides e seus receptores se encontram espalhados pelo corpo, membranas celulares do cérebro, órgãos, tecidos conjuntivos, glândulas e células do sistema imunológico. Em diferentes regiões do organismo, esse sistema atuará de forma a executar tarefas diferentes, entretanto, o propósito de sua função principal é a mesma: estabilização do ambiente interno em relação as variações externas ou homeostase. O sistema endocanabinóide regula uma série de processos fisiológicos, incluindo apetite, dor, inflamação, termorregulação, sensação, controle muscular, equilíbrio energético, metabolismo, sono, entre outros, como representado na Figura 3.

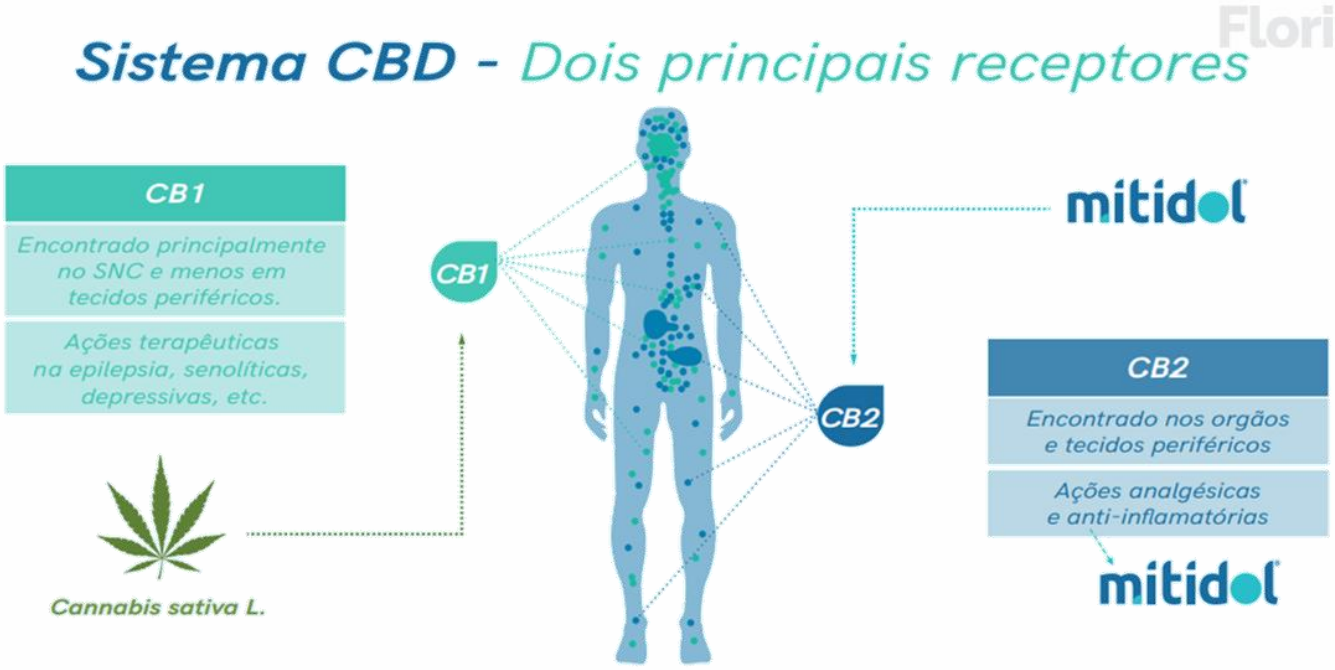
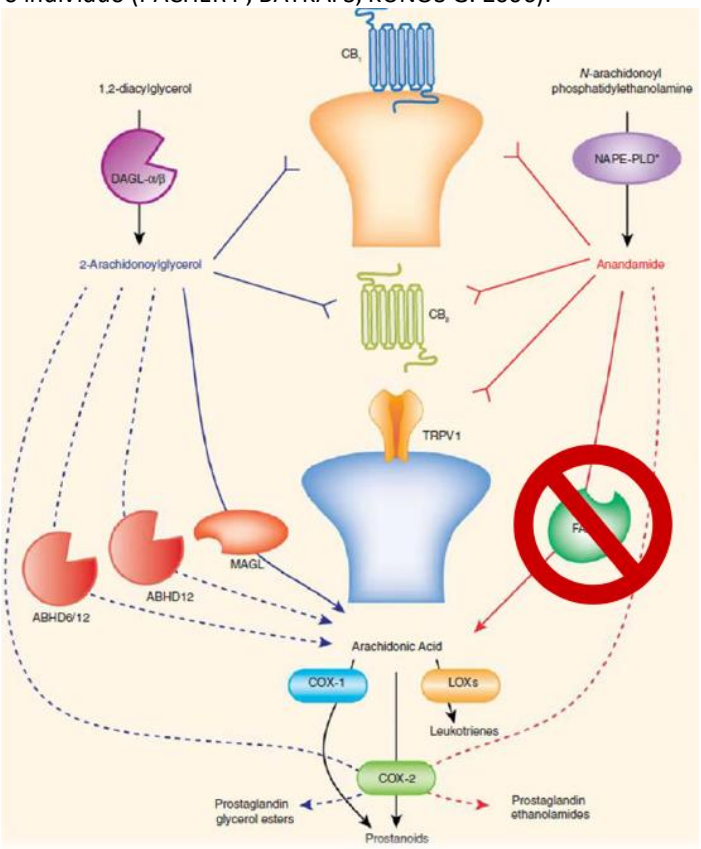


Figura 3. Sistema endocanabinóide, seus principais receptores e suas principais atividades biológicas no organismo humano (Figura adaptada de: BATTISTA, NATALIA et al., 2012).

Existem dois tipos de receptores mais conhecidos desse sistema: o CB1 e o CB2, sendo o primeiro encontrado majoritariamente no SNC, tecido conjuntivo, gônadas, glândulas e órgãos. Já os receptores CB2 são encontrados no sistema imunológico e suas estruturas, e algumas células apresentam tanto o CB1 quanto o CB2, cada um ligado a funções diversas como é demonstrado na Figura 4. O CB2 é reconhecido e representado por uma ação farmacológica atrativa como alvo de obtenção de efeitos anti-inflamatórios e analgésico para o indivíduo (PACHER P, BÁTKAI S, KUNOS G. 2006).



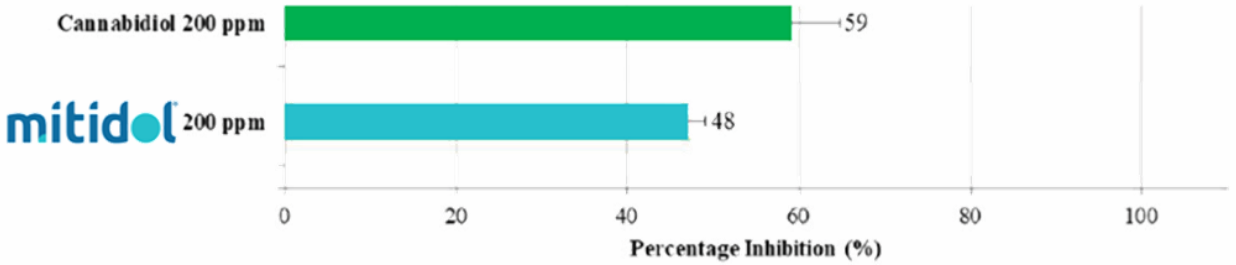


Figura 4. Descrição do sistema endocanabinóide e o processo de síntese e degradação, demonstrando a inibição de hidrolase de amida de ácidos graxos (HAAG) e o prolongamento do efeito da anandamida sobre a ativação dos receptores CB2 e TRPV1 na redução da síntese do ácido araquidônio e da inflamação promovida (Figura adaptada de: PETRANGOLINI et al., 2020).

Em um estudo recente publicado pelo Journal of Nutrition & Food Sciences e Indena, foi demonstrado que, o MITIDOL® possui ação na atividade inibitória da enzima hidrolase de amida de ácidos graxos (HAAG) e como agonista dos receptores CB2 no sistema endocanabinóide. A pesquisa foi realizada in vitro e avaliada através de um ensaio de células humanas de receptores CB2, a fim de avaliar a possibilidade do efeito agonista nesses receptores e o grau de inibição do HAAG sobre a degradação da anandamina. HAAG é a principal enzima responsável pelo processo de catabolismo (degradação) da anandamida, ligante endógeno responsável por ativar o receptor CB2 e promover suas ações, a HAAG também é representada como enzima chave no sistema canabinóide devido sua habilidade de hidrólise da anandamida. A inibição da HAAG promove bloqueio da degradação desse neurotransmissor, o que resulta no benefício do prolongamento e extensão do efeito analgésico da própria anandamida. Essa ação sinérgica dos compostos presentes no MITIDOL® com capacidade de atuar tanto nos receptores CB2 e enzima na HAAG, pode ser considerado um produto original e seguro na modulação das dores inflamatórias apresentadas para indivíduos com sintomas de inflamação (PETRANGOLINI G et al., 2020).
Nos resultados obtidos do estudo in vitro para a inibição da enzima HAAG, verificou-se que as amostras de células testadas promoveram uma média de 50% na inibição da HAAG, enquanto o canabidiol promoveu efeito inibitório de 59%. Já **MITIDOL®** apresentou 48% na inibição da enzima HAAG, apenas contendo 10% de bioativos quando comparado com o extrato puro do canabidiol, como descrito abaixo na Fígura 5. A observação a ser realizada perante os resultados demonstra que, ainda que o canabidiol atue reduzindo 59% a interação da enzima HAAG, é um produto com uso restrito para comercialização e uso terapêutico. Entretanto, MITIDOL® é livre de canabinóides e por meio do seu efeito mimético tem similaridade na atuação sobre os receptores CBD, especificamente no CB2, promovendo efetivamente o efeito terapêutico analgésico no alívio da dor, sem haver ação nos receptores CB1 – predominantemente encontrados no Sistema Nervoso Central (SNC).

Sobre a atividade nos receptores CB2, o extrato de A. oleracea foi a que demonstrou a maior atividade na ativação do receptor, confirmando sua ação moduladora no sistema endocanabinóide, tanto indiretamente (via inibição da HAAG) e diretamente (via agonista CB2). A atividade da A. oleracea no envolvimento do receptor canabinóide CB2 tem ação benéfica no organismo humano, uma vez que, o mesmo é um receptor mediador na resposta dos efeitos analgésicos, além disso outros estudos sugerem que CB2 também atue em processos de neuroinflamação e redução de fatores pró-inflamatórios (PETRANGOLINI G et al., 2020). Em conclusão, este parece ser o primeiro estudo a descrever um efeito modulador/canabimimético do CBD da espécie A. oleracea, espécie de MITIDOL®, reforçando a sugestão para o suporte de respostas de dor, função articular saudável e sinalização inflamatória, em parte, pela modulação positiva do CBD e sinalização através do receptor CB2.

PALMITOILETANOLAMIDA (PEA) E SUA COMPARAÇÃO AS ATIVIDADES SOBRE O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Palmitoletanolamida é um ácido graxo com atividade biológica na ativação de lipídeos, incluindo o ligante anandamida do receptor endógeno canabinoide e o fator de saciedade oleotanolamida. PEA foi identificado nos anos de 1950 com atividade anti-inflamatória em pesquisas envolvendo animais, no intuito do desenvolvimento de novos medicamentos à base do composto para tratamento das dores. útil em gama extensa de utilizações terapêuticas, incluindo eczema, dor, inflamação, neurodegeneração e ao mesmo ser essencialmente desprovido de efeitos indesejáveis nos humanos. Da mesma forma, PEA pode atuar de forma indireta sobre os receptores CBD e em suas enzimas sendo possível a promoção de efeitos analgésicos e redução da dor (PETROSINO S, VICENZO D M et al., 2017). Na Tabela abaixo é possível observar e comparar os sítios de ligação entre os compostos biológicos e seus receptores:

	EFEITO SOBRE CB1	EFEITO SOBRE CB2	EFEITO SOBRE TRPV1	INIBIÇÃO DA HAAG	INIBIÇÃO DO NF-kB	ATIVAÇÃO DO PPAR-γ	INTERAÇÃO COM ENZIMAS INFLAMTÓRIAS (COX) E CITOCINAS	ANTIOXIDANTE	INTERAÇÃO COM OUTROS RECEPTORES (EX. GRP55)
CBD	Modulador	Modulador	Agonista						
PEA	-	-	Indireto		-	-	-	-	
mitidol	-	Agonista (acmella)	Agonista (gengibre)	Ambos gengibre e acmella	Ambos gengibre e acmella	Gengibre	Ambos gengibre e acmella	Ambos gengibre e acmella	-

Tabela 1. Demonstrativo dos sistemas CBD e PEA e do produto **MITIDOL®**, e suas respectivas ações farmacológicas em determinados receptores.

BENEFÍCIOS DA ADMINISTRAÇÃO DE MITIDOL® EM CONJUNTO COM COQ10 PHYTOSOME EM INDIVÍDUOS SOB TRATAMENTO COM CANNABIS MEDICINAL

Em recente estudo, indivíduos tratados com cannabis medicinal foram suplementados com um suplemento dietético contendo uma combinação de extratos padronizados de Zingiber officinalis e Acmella oleracea (**MITIDOL®**), coenzima Q10 (**Ubiqsome®**) e vitaminas do grupo B (B1, B6 e B12), duas vezes ao dia, por 90 dias. A finalidade foi de explorar os benefícios do produto como suplemento adjuvante para alívio da dor, os parâmetros avaliados para intensidade da dor, foram: escala visual analógica (VAS), o tipo e a qualidade da dor, pelo Questionário Italiano de Dor (QUID) e as possíveis reduções das doses terapêuticas e/ou analgésicas.

Após 90 dias, foi detectado alívio significativo da dor em quase 70% dos indivíduos que receberam o novo suplemento dietético, com melhora sensorial, emocional e da dor em um terço deles. Uma redução nas doses de tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD) também foi observada após 3 meses de suplementação. Essas descobertas demonstram novas perspectivas para o uso de um suplemento dietético inovador que combina extratos de Acmella e Zingiber (**MITIDOL®**), Coenzima Q10 e vitaminas do grupo B, resultando em um adjuvante benéfico de longo prazo em indivíduos com dor tratados com cannabis.

TECNOLOGIA PHYTOSOME®

PHYTOSOME® é uma tecnologia patenteada e desenvolvida para incorporar, em fosfolipídeos (como a fosfatidilcolina), os extratos vegetais enriquecidos em fitoativos polares, de baixa solubilidade em lipídeos e que possuem biodisponibilidade limitada em formulações e produtos convencionais. Com a utilização de **PHYTOSOME®**, ocorre uma otimização de parâmetros farmacocinéticos, como o aumento da absorção e da biodisponibilidade de fitoativos, quando administrados por via oral e, consequentemente, de parâmetros farmacodinâmicos, com uma ação terapêutica mais efetiva. A fosfatidilcolina é um composto bifuncional com propriedade emulsificante, pela presença das porções lipofílica (fosfatidil) e hidrofílica (colina) na molécula e que auxilia diretamente no aumento da biodisponibilidade de fitoativos hidrossolúveis, como as catequinas. No processo de obtenção, a porção hidrofílica ligada aos fitoativos é coberta pela porção lipofílica, formando uma estrutura específica (abaixo) que protege os fitoativos da degradação pelas secreções digestivas e bactérias intestinais, além de facilitar a absorção pelas membranas dos enterócitos. (AMIN; BHAT, 2012; BHATTACHARYA, 2009).

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Solúvel em água

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Utilizar excipientes universais.

Orientações Farmacotécnicas: Não aplicável.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Referências

1. ABEYSIRI G R P I et al., Screening of phytochemical, physico-chemical and bioactivity of different parts of Acmella oleraceae Murr (Asteraceae), a natural remedy for toothache. **Industrial crops and products**. 2013; 50, pp. 852-856.
2. AMIN T, BHAT S V A. review in phytosome technology as a novel approach to improve the bioavailability of nutraceuticals. **International Journal of Advancements in Research and Technology**. 2012; 1(3), pp. 43-57.
3. BATTISTA N et al. The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. 2012; Vol. 6, art 9.

4. BHATTACHARYA S. Phytosomes: the new technology for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. **International Journal of Health Research**. 2009; 2(3), pp. 225-232.
5. **BJORDAL** et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. BMJ. 2004; 4(4).
6. CHAKRABORTY A et al. Preliminary studies on local anesthetic and antipyretic activities of Spilanthes acmella Murr. in experimental animal models. **Indian J. Pharmacol**. 2010; 42(5), pp. 277–279.
7. CROSS M. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of 2010 Disease study. **Ann. Rheum**. Dis. 2014; Jul;73(7), pp. 1323–1330.
8. DEDOV V N et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists**. Br. J. Pharmacol**. 2002; 137(6), pp. 793–798.
9. NOMURA E C O et al. Antinociceptive effects of ethanolic extract from the flowers of Acmella oleracea (L.) R.K. Jansen in mice. 2013; J. **Ethnopharmacol**.
10. OZGOLI G et al. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. **J. Altern. Complement**. Med. 2009; 15(2), pp. 129–132.
11. PACHER P, BÁTKAI S, KUNOS G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacol Rev.** 2006; 58(3): 389-462.
12. PETRANGOLINI G et al. Targeting cannabinoid receptors and fatty acid amide hydrolase: an innovative food-grade delivery system of Zingiber officinale and Acmella oleracea extracts as natural adjuvant in pain management. **Journal of Nutrition & Food Sciences**. 2020; Vol. 10. No. 766.
13. PHILIP J et al. Dietary Supplements for Osteoarthritis, American Family Physician. **American Academy of Family Physicians**, 2008; Vol. 77, pp. 177–84.
14. PRACHAYASITTIKUL V et al. High therapeutic potential of Spilanthes acmella: **A review. EXCLI**. **J**. 2013; 12, pp. 291–312.
15. RAHNAMA P et al. Effect of Zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. **BMC Complement. Altern. Med**., 2012; 12(1):92.
16. RONDANELLI M et al. Zingiber and Acmella Against Knee Osteoarthritis, **Official Journal of the American Academy of Pain Medicine**, 2019; april 9.
17. SANG S et al. Increased Growth Inhibitory Effects on Human Cancer Cells and Anti-inflammatory Potency of Shogaols from Zingiber officinale Relative to Gingerols. **J. Agric. Food Chem**., 2009; 57(22), pp. 10645–10650.
18. SELLAMI M et al. Herbal medicine for sports: a review. **J. Int. Soc. Sports Nutr**. 2018 ;15(1):14.
19. SHIRVANI M A et al. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. **Arch. Gynecol. Obstet**., 2015; 291(6), pp. 1277–1281.
20. WILSON P B. Ginger (Zingiber officinale) as an Analgesic and Ergogenic Aid in Sport: A Systemic Review. **J. strength Cond. Res**., 2015; 29(10), pp. 2980–2995.
21. WU L-C et al. Anti-inflammatory effect of spilanthol from Spilanthes acmella on murine macrophage by down-regulating LPS-induced inflammatory mediators. **J. Agric. Food Chem**., 2008; 9;56 (7), pp. 2341–2349.
22. YOUNG H-Y et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. **J. Ethnopharmacol**. 2005; 96 (1–2), pp. 207–210.