MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Curcuma longa* L. (CURCUMA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa
Fonte de recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

Brasília
2015

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotos de *Curcuma longa* L..... 1

Figura 2 – Componentes químicos descritos na droga vegetal de *C. longa*. (1) curcumina; (2) demetóxicurcumina; (3) bisdemetóxicurcumina..... 10

Figura 3 – Principais usos etnofarmacológicos descritos para os rizomas de *C. longa*..... 27

Figura 4 – Número de citações das principais atividades *in vitro* demonstradas para droga vegetal e derivados de *C. longa*, bem como para substâncias isoladas da planta e produtos comerciais..... 48

Figura 5 – Quantidade de citações na literatura consultada quanto às vias de administração utilizadas nos estudos para derivados de *C. longa*, formulações desenvolvidas e produtos isolados da planta..... 49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da notificação de *Curcuma longa* L., conforme anexo da RCD Nº 10, de 09/03/2010 29

Tabela 2 – Estudos *in vitro* toxicológicos descritos na literatura consultada para *C. longa* e seus derivados..... 30

Tabela 3 – Atividades *in vitro* descritas para droga vegetal, derivados e substâncias isoladas de *C. longa* 38

Tabela 4 – Estudos clínicos fase I descritos na literatura consultada para *C. longa*..... 57

Tabela 5 – Estudos clínicos fase II descritos na literatura consultada para *C. longa*..... 61

Tabela 6 – Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *Curcuma longa* no INPI 81

Tabela 7 – Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *Curcuma longa* no WIPO 81

Tabela 8 – Registros de depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *C. longa* no EPO 92

Tabela 9 – Depósito de patente para a espécie *C. longa* no JPIO 97

LISTA DE ABREVIAÇÕES

5-HT	Serotonina
AChE	Acetilcolinesterase
AOAC	Association of official analytical chemists
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDAE	Cromatografia em camada delgada de alta eficiência
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a detector de massas
CG-FID	Cromatografia gasosa acoplada a detector de ionização de chamas
CI_{50}	Concentração inibitória média
CL_{50}	Concentração letal media
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à detector de arranjo de diodos
CLAE-EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
CLUE	Cromatografia líquida de ultra eficiência
CLUE-EM	Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à detector de massas
CLUE-UV	Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à detector de ultravioleta
CLV	Cromatografia líquida à vácuo
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
DL_{50}	Dose letal mediana
DNA	Ácido desóxirribonucleico
EAG	Equivalente em ácido gálico
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Rho-123	Rodamina 123
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN ^{1}H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RNA	Ácido ribonucleico
SLRL	Gene ligado ao sexo recessivo letal
UFC	Unidades formadoras de colônia
UV-Vis	Ultravioleta e visível

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO ……..…….... 1
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA 1
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA …….....…. 1
1.3 FAMÍLIA 1
1.4 FOTO DA PLANTA 1
1.5 NOMENCLATURA POPULAR 1
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA 2
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS 2
2 INFORMAÇOES BOTÂNICAS 3
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL ….....…….....… 3
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA …..... 3
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....… 3
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES …….....…..... 4
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE …….....…….. 5
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL …….....……..…… 5
3.1.1 Caracteres organolépticos …….....……...… 5
3.1.2 Requisitos de pureza …….....…..…… 5
3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns …….....…….....….. 5
3.1.2.2 Microbiológico …….....…… 5
3.1.2.3 Teor de umidade …….....…..……... 6
3.1.2.4 Metal pesado ……..…….....…… 6
3.1.2.5 Resíduos químicos …….....…….... 6
3.1.2.6 Cinzas …….....…….. 6
3.1.3 Granulometria …….....…….. 7
3.1.4 Prospecção fitoquímica ……..…….... 7
3.1.5 Testes físico-químicos ……..…….....….... 7
3.1.6 Testes de identificação ……..…….... 7
3.1.7 Testes de quantificação ……..…….... 7
3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não 7
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade ……..... 10

3.2 DERIVADO VEGETAL 10
3.2.1 Descrição 10
3.2.2 Método de obtenção 10
3.2.3 Caracteres organolépticos 11
3.2.4 Requisitos de pureza 11
3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns 11
3.2.4.2 Microbiológico 11
3.2.4.3 Teor de umidade 11
3.2.4.4 Metal pesado 11
3.2.4.5 Resíduos químicos 11
3.2.5 Testes físico-químicos 11
3.2.6 Prospecção fitoquímica 12
3.2.7 Testes de identificação 12
3.2.8 Testes de quantificação 14
3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não 14
3.2.8.1.1 Compostos fenólicos 14
3.2.8.1.2 Curcuminoides 15
3.2.8.1.3 Óleos essenciais 17
3.2.8.1.4 Outros metabólitos isolados 19
3.3 PRODUTO FINAL 22
3.3.1 Forma farmacêutica 22
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica 24
3.3.3 Requisitos de pureza 26
3.3.4 Resíduos químicos 26
3.3.5 Prospecção fitoquímica 26
3.3.6 Testes de identificação 26
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA 27
4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS 27
4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS 28
4.3 ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS 30
4.3.1 Ensaios toxicológicos 30
4.3.1.1 Toxicidade aguda 34
4.3.1.2 Toxicidade subcrônica 34
4.3.1.3 Toxicidade crônica 35
4.3.1.4 Genotoxicidade 36

4.3.1.5 Sensibilização dérmica 37
4.3.1.6 Irritação cutânea 37
4.3.1.7 Irritação ocular 37
4.3.2 Ensaios farmacológicos 37
4.3.2.1 Ensaios in vitro 37
4.3.2.2 Ensaios in vivo 48
4.3.2.2.1 Atividades anti-inflamatória e analgésica 49
4.3.2.2.2 Efeito hepatoprotetor 52
4.3.2.2.3 Tratamento da artrite 55
4.3.2.3 Ensaios ex vivo 55
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS 57
4.4.1 Fase I 57
4.4.2 Fase II 60
4.4.2.1 Tratamento da artrite 64
4.4.2.2 Tratamento de distúrbios gastrointestinais 66
4.4.2.3 Tratamento de desordens dermatológicas 67
4.4.2.4 Efeito cicatrizante 68
4.4.2.5 Efeito analgésico 69
4.4.2.6 Avaliação da toxicidade e parâmetros farmacocinéticos 70
4.4.3 Fase III 72
4.4.4 Fase IV 73
4.4.5 Estudos observacionais 73
4.4.5.1 Farmacológicos 73
4.4.5.2 Toxicológicos 75
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO 77
4.5.1 Vias de Administração 78
4.5.2 Dose Diária 78
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo) 78
4.5.4 Período de Utilização 78
4.5.5 Contra Indicações 78
4.5.6 Grupos de Risco 78
4.5.7 Precauções de Uso 79
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados 79
4.5.9 Interações Medicamentosas 79
4.5.9.1 Descritas 79

4.5.9.2 Potenciais ……..……. 79
4.5.10 Informações de Superdosagem ……..……..... 79
4.5.10.1 Descrição do quadro clínico ……..……..…….. 79
4.5.10.2 Ações a serem tomadas ……..……..…….. 79
5 INFORMAÇÕES GERAIS ……..……..…… 80
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA ……..……..…… 80
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS ……..……..……... 80
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO ……..……..... 80
5.4 ROTULAGEM ……..……..…….. 80
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS .....……..... 80
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL …….....….....… 81
REFERÊNCIAS 99

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Curcuma longa L. (**1**).

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Amomum curcuma Jacq., *Curcuma domestica* Valeton., *Stissera curcuma* Raeusch (**1**).

1.3 FAMÍLIA

Zingiberaceae (**1**).

1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1. Fotos de *Curcuma longa* L. Fonte: Ana Maria Soares Pereira (A-B).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Esta planta é conhecida popularmente como "turmeric" em países de língua inglesa, sendo o nome popular mais citado nas referências consultadas. Também é conhecida como "jiang huang" em países orientais, a exemplo da China, e como "haldi" no Paquistão (**1**). No Brasil, suas denominações populares são "curcuma" (**382, 175, 1151, 1964, 2159, 1246, 347, 1315, 1448, 2386, 188, 1267, 1449, 1847, 192, 430, 1255**), "açafrão" (**1964, 2159, 1722, 1786, 1255**) e "gengibre dourado" (**2159, 1255**) e açafrão da terra (**1255**).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Esta planta é originária do sudeste da Ásia, sendo encontrada principalmente nas encostas de morros das florestas tropicais da Índia. Introduzida no Brasil, é cultivada ou encontrada como subespontânea em vários estados (**7, 10**).

1.7 OUTRAS INFORMAÇÕES (OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS)

O nome popular de *Curcuma longa* L., por vezes é confundido, no Brasil, com outra espécie: *Crocus sativus* L., também denominada de açafrão, sendo esta, no entanto, conhecida como o açafrão verdadeiro (**27**).

2. INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA/ÓRGÃO VEGETAL

Rizomas (**17**).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Rizomas principais ovalados, oblongos ou arredondados, medindo até 12 cm de comprimento e até 5 cm de diâmetro; rizomas laterais cilíndricos e alongados, arredondados nas extremidades, medindo de 6 cm a 15 cm de comprimento e de 1 cm a 4 cm de diâmetro, geralmente portando pequenas ramificações. Os rizomas possuem coloração amarelo-parda a amarelo-acastanhada, superfície lisa, com cicatrizes anelares provenientes das bases das bainhas foliares, cicatrizes irregulares provenientes das ramificações laterais e pequenas cicatrizes arredondadas, de raízes. Raízes laterais amarronzadas, paleáceas, estriadas, partem dos rizomas. Pelos longos são visíveis com auxílio de lente. Bainhas fibrosas podem acompanhar o rizoma principal. A fratura é lisa, nítida e gelatinosa, amarelo-alaranjada a alaranjada, com pontos mais claros dispersos, correspondentes aos feixes vasculares. Em secção transversal são claras duas zonas: o córtex e o cilindro central, separados pela endoderme. A região cortical é estreita e mais clara e a medula bem desenvolvida e alaranjada (**17**).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Em vista frontal, a epiderme possui células de variadas formas e de paredes retilíneas e espessas, com algumas gotas lipídicas. Os estômatos são anomocíticos. Os pelos são simples, uni a tricelulares, longos, de paredes espessadas, muitas vezes caducos e de base nítida, arredondada e espessa. O súber, visualizado por transparência, apresenta células quadrangulares a retangulares, de paredes espessas, com gotas lipídicas. Em secção transversal, a cutícula é delgada e lisa. A epiderme é formada por células achatadas tangencialmente, a maioria tabular, de paredes finas e os estômatos localizam-se um pouco acima das demais células epidérmicas. O súber é constituído por poucas camadas de células retangulares, muito maiores do que as da epiderme, compactas, de paredes suberizadas, enfileiradas radialmente e com gotas lipídicas. As últimas camadas do súber podem estar colapsadas. O parênquima cortical é constituído por células de várias formas e tamanhos,

geralmente poligonais, volumosas, com espaços intercelulares evidentes. Grãos de amido grandes, de variadas formas, com lamelação bem definida e hilo excêntrico ocorrem no parênquima cortical em grande quantidade. Dispersos no córtex ocorrem idioblastos secretores de óleo, cada um deles comumente constituído por uma célula secretora geralmente circular, com uma grande gota amarela, e com células parenquimáticas dispostas radialmente em torno desta célula. Pequenos feixes vasculares colaterais, células contendo compostos fenólicos e pequenas gotas lipídicas também são comuns nesta região. A endoderme é praticamente contínua e é formada por células pequenas e achatadas, de diferentes formas, com paredes delgadas. O cilindro central é bastante desenvolvido, com células parenquimáticas e células contendo compostos fenólicos e gotas lipídicas. Nas células do cilindro central ocorre menor quantidade de grãos de amido e maior quantidade de idioblastos secretores. Pequenos feixes vasculares de distribuição anelar ocorrem junto à endoderme e feixes de maior desenvolvimento, de distribuição aleatória e em grande número, ocorrem mais internamente (**17**).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERAÇÃO

Rizomas de *Curcuma zedoaria* e *Curcuma xanthorrhiza*.

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

As folhas são oblongas ou ovadas, de coloração verde-claro e possuem aroma pungente picante (**298**). O pó dos rizomas apresenta-se com coloração laranja amarelada, com odor e sabor característico (**2603**).

3.1.2 Requisitos de pureza

Para determinação de pureza foram utilizados marcadores químicos. Teores mínimos de curcumina foram determinados em diferentes amostras de rizomas de *C. longa*. Para amostra procedente da Índia, este teor variou entre 2,1 e 8,6%, com valor médio de 4,8%, sendo que alterações desta média podem estar relacionadas com a contaminação de outras variedades de curcuma ou com a obtenção a partir de matrizes empobrecidas (**499**).

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Após o estabelecimento de marcadores específicos, e métodos sensíveis e reprodutíveis, foi possível a detecção de dois contaminantes: *Curcuma zedoaria* e *C. malabarica* (**483**). A quantidade de materiais estranhos em rizomas de *C. longa* variou de 0,43 a 2,73% (**905**). O corante artificial metanil amarelo foi encontrado em quantidades de 4 a 6 mg em amostras sem marca comercializadas na Índia (**499**).

3.1.2.2 Microbiológico

Os valores encontrados nos testes para bactérias aeróbicas foram maiores que 5,39 log UFC (unidades formadoras de colônia)/g; para esporos bacterianos foram maiores que 4,33 log UFC/g (**719**). Contaminação fúngica de 0,18 a 15,61% foi evidenciada em amostras comerciais dos rizomas secos de curcuma (Índia) (**905**). Nos rizomas secos de curcuma foi detectada a presença das micotoxinas: zearalenona (0,64 - 5,39 µg/g) e deoxinivalenol (14,45 µg/g) (**1049**). Aflotoxina B1 foi encontrada em amostra de curcuma (**1814**). Por outro lado, estudo realizado por MUSAIGER e colaboradores (2008) não revelou a presença de micotoxinas em *C. longa* (**1394**). Como a contaminção é relacionada as condições de

armazenamento e processamento, a diferença nos resultados é possível. No pó das cápsulas, a contagem total de bacterias foi igual a $57x10^2$ UFC/g (**1521**).

3.1.2.3 Teor de umidade

O teor de umidade determinado por método gravimétrico nos rizomas de *C. longa* secos variou de 3,7 a 9,3% (**251; 309; 670; 1118; 1994**). Estudo de JOSE e JOY (2009) (**905**) encontrou valores entre 9,98 e 12,19%, corroborando com valores abaixo de 12%, demonstrados nos estudos de KAO e colaboradores (2007) (**937**). Esse teor nos rizomas frescos foi de 82-91,5% (**251; 485; 670; 750; 1151**). Em outro estudo, o teor de umidade variou de 10 a 11,6% nos rizomas secos de *C. domestica* (**401**) e foi igual a 89g/100g nos rizomas frescos (**448**).

O teor de umidade nas folhas frescas pelos métodos de secagem por microondas (4 minutos) e estufa (5 horas, 50°C) foi igual a 83%, já após secagem ao sol (3 dias, 27 horas luz/dia) foi igual a 81% (**298**). O teor de umidade nas folhas de *C. domestica* foi igual a 11,9% (**2354**). O pó das cápsulas de curcuma demonstrou teor de umidade igual a 0,93% (**1521**).

3.1.2.4 Metais pesados

Evidenciou-se a presença de chumbo e cádmio em 75 e 25% das amostras de curcuma testadas (**1394**). Chumbo e cromo (sem especificação de quantidades) também foram encontrados (**2101**). No pó das cápsulas de curcuma, encontrou-se: chumbo a 0,125 ppm; cádmio a 0,3 ppm; arsenio a 0,022 ppm e mercúrio: 0,06 ppm (**1521**).

3.1.2.5 Resíduos químicos

Pesticida heptacloro (25%) já foi encontrado em amostras de curcuma da Ásia (**1394**). Uma série de pesticidas carbamatos também foi identificada (**2069**).

3.1.2.6 Cinzas

Os valores encontrados para cinzas totais em rizomas secos foram: 4,98% (**2603**), 5,92 (**251**), 7,07**%** (**1118**) e 7,33% (**309**); para cinzas solúveis foram: 2,69% (**309**); e para insolúveis: 1,4 (2603), 1,98 (**309**) e 0,11% (**1118**). Nos rizomas frescos, o valor de cinzas totais foi igual a 2,01% (**1151**), 6,9% (**750**), 8,5 (**251**) e 5,39-9,55% (**1964**).

3.1.3 Granulometria

A granulometria encontrada para os rizomas secos e moídos variou entre 0,125 mm e 0,84 mm (**251; 309; 1994; 2178**). No estudo de GUNASEKAR e KALEEMULLAH (2003) (**678**), o comprimento, a largura e a espessura dos rizomas moidos foram iguais a 49,09, 12,68, 8,91 mm, respectivamente. Para os rizomas frescos, a granulometria foi igual a 0,5 mm (**750**) e 0,25 mm (**1964**). Curcuma pulverizada possibilitou a obtenção de partículas de granulometria menor que 0,425 mm (**1097**).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

ABU-HAMDAH e colaboradores (2005) (**13**) demonstraram a presença de óleo essencial volátil em amostra de curcuma, através de cromatografia em camada delgada (CCD), empregando sílica gel como fase estacionária e tolueno:acetato de etila (93:7) como fase móvel. Foi utilizada vanilina sulfúrica como revelador das bandas da placa cromatográfica.

3.1.5 Testes físico-químicos

A densidade dos rizomas de *C. longa* secos a sombra e moidos foi igual a 0,67 g/mL e a compressibilidade foi de 22,09. O teor de extrativos desses rizomas em água foi: 12,22 %; em álcool: 9,20 % e em éter: 7,31 % (m/m) (**309**). Em outro estudo (**1118**), o teor de extrativos foi de 11,17% em éter e de 6,96% em etanol. O pH variou de 6,54 a 7,9 (**401; 1151**) e a atividade em água: 0,57-0,63 (**401**). O pó das cápsulas de curcuma apresentou densidade igual a 0,793 g/mL e pH da solução 2%: 5,51 (**1521**).

3.1.6 Testes de identificação

Nos estudos realizados por KIM e colaboradores (2009) (**2920**), para diferenciação de espécies de curcuma, observou-se picos de curcuminoides somente em amostras de *C. longa*, enquanto que curzerenona, curcumenol e zedoarol foram detectados somente na espécie: *C. phaeocaulis*.

3.1.7 Testes de quantificação

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

O teor de fenois totais determinado na droga vegetal foi de 1,4 a 3,21 g (equivalente em catequina) (**70**). Na planta fresca, esse teor foi igual a 59,6 mg equivalente em ácido

gálico/100g (**750**). Nos rizomas secos, o teor de fenois totais variou de 6-12% (**1620**). O teor de curcumina foi avaliado por espectrofotometria (425 nm), sendo encontrados valores de 3,47 a 3,49% (**330**). Em outro estudo, o teor de curcumina foi de 6,4-7% (**401**). Em amostras comerciais, o teor variou de 2,2-3,7% (**499**). Em rizomas secos, o teor de curcuminoides variou de 4,4-8,9% (**905; 1602;1620; 1925**) e o de óleo volátil: 4,06-8,2% (**905; 1602**). O pó das cápsulas de *C. longa* apresentaram 20,64% de curcumina (**1521**).

Segundo metodologia da AOAC (Association of Official Analytical Chemists), para curcuma rasurada, foram obtidos teores entre 0,4-3% de fibras, 3,4-5,1% de lipídeos solúveis, 19-34% de amido, 10,7-12,2% de proteína e 3,2-7,0% de açucares redutores (**251**). O teor de curcuminoides foi de 9,4 mg/100g planta fresca (**750**). Em outro estudo, o teor de proteína foi igual a 8,88%; o de fibras: 5,37% e o de amido: 34,21% (**1118**). Nos rizomas encontrou-se os seguintes constituintes: gorduras (0,91%), proteínas (2,03%), amido (8,83%), fibras (1,77%), açucares totais (2,01%) (**1151**).

Para os rizomas de curcuma, o teor de curcumina variou de 1,4 a 6,14 g/100 g; o de óleo volátil: 0,97-7,55 mL/100 g; o de proteínas: 4,69-8,18 g/100g; o de fibras: 6,82-8,0 g/100g e o teor de amido variou de 32,0 a 47,78 g/100g (peso seco) (**1964**). O material de embalagem e a granulometria dos rizomas demonstraram não afetar os teores de curcuminoides durante o tempo de estocagem (15 meses). Por outro lado, o teor de óleo volátil decai mais lentamente quando o material é estocado rasurado, ao contrário daquele pulverizado (**1994**).

SINGH e colaboradores (2012) (**1922**) avaliaram os teores de diferentes substâncias em folhas, rizomas maduros e rizomas imaturos de *C. longa*. Para as folhas, o teor de ácido ascórbico foi de 21,76 mg/100g, o teor de carotenoides: 2,23 μg/g, o de fenólicos totais igual a 13,50 mg equivalente em ácido gálico/g, o de proteínas: 158,56 mg/g e o teor de carboidratos: 29,88 mg/g. Nos rizomas maduros, apenas os teores de proteínas (213,33 mg/g) e carboidratos (42,67mg/g) foram superiores aos demonstrados para as folhas. O mesmo foi observado para os rizomas imaturos (teor de proteinas: 438,66 mg/g, teor de carboidratos: 53,33 mg/g).

Em estudo de BARANSKA e colaboradores (2004) (**175**) foi realizado mapeamento da curcumina por microespectroscopia vibracional. A maior concentração da curcumina foi observada no núcleo da raíz de curcuma, a camada externa da raiz contém somente pequenas quantidades da substância. Amostras adquiridas no comércio da Índia apresentaram 1889 mg/100g de oxalatos totais; 1795 mg/100g de oxalatos solúveis e 94 mg/100g de oxalatos insolúveis (**448**). O teor de oxalatos foi entre 7-14 mg/porção de produtos comerciais

analisados (**2968**).

JALEEL e colaboradores (2009) (**855**) avaliaram o efeito dos pesticidas: triadimefona e propiconazol, no teor de fenóis totais da planta, evidenciando que o tratamento com estes pesticidas provocou um aumento significativo no teor de fenóis totais nas folhas e tubérculos. O valor mais elevado foi observado na coleta após 150 dias ao plantio. Nos estudos de JAYAKUMAR e colaboradores (2001) (**869**), o conteúdo proteico e de RNA (ácido ribonucleico) aumentou gradualmente nos estágios iniciais da estocagem da planta, e rapidamente nos estágios finais de estocagem. O conteúdo de curcumina aumentou com o aumento na produtividade de rizomas, mostrando a importância dos rendimentos dos rizomas para o melhoramento do conteúdo da curcumina (**1041**).

LI e colaboradores (1999) (**1174**) demonstraram que o conteúdo de curcuminoides e óleos essenciais nos rizomas aumenta com o progresso do desenvolvimento da planta, decaindo com o aumento no tempo de armazenamento, devendo esse tempo ser de, no máximo, três anos. GANPATI e colaboradores (2011) (**2593**) relataram que, em até 30 meses de armazenamento dos rizomas de curcuma, o conteúdo de curcumina aumentou (de 3,43% para 5,79%). Somente após o 36° mês, o conteúdo decresceu para 3,19% de curcumina, corroborando com o estudo acima a respeito do tempo de estocagem para manter conteúdo de substâncias presentes.

Quanto aos componentes químicos já descritos na droga vegetal, pode-se citar: curcumina, bisdemetóxicurcumina, demetóxicurcumina (**1001**) (Figura 2). Elementos inorgânicos também foram demonstrados, incluindo: potássio, cálcio, sódio, magnésio, zinco, ferro, cobre e manganês (**2096**).

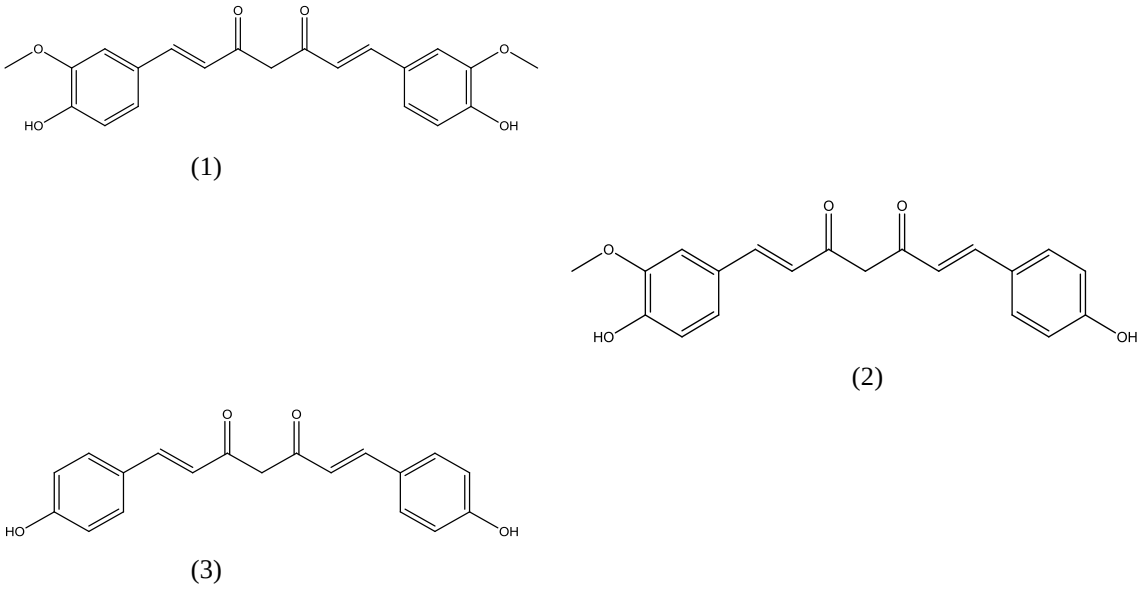

Figura 2. Componentes químicos descritos na droga vegetal de *C. longa*. (1) curcumina; (2) demetóxicurcumina; (3) bisdemetóxicurcumina.

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

Não há monografia em compêndios oficias para os derivados de *C. longa*. As referências consultadas citam diferentes tipos de soluções extrativas resultando principamente em derivados de rizomas, raízes e folhas. Os mais citados são extratos etanólicos, metanólicos, aquosos (incluindo decoctos e infusos), hidroalcólicos e óleo essencial. Também são descritos como derivados, apresentando menor número de citações: extratos hexânicos acetônicos, clorofórmicos, diclorometânicos, acetato de etila, acetonitrílicos, benzênicos, éter de petróleo e dimetilsulfóxido (DMSO).

3.2.2 Método de obtenção

As referências consultadas descrevem a obtenção dos derivados de *C. longa* através de diferentes métodos extrativos: maceração estática e dinâmica, decocção, infusão, percolação, extração em aparelho tipo Soxhlet, refluxo, turbólise, extração em banho de ultrassom e hidrodestilação para os óleos essenciais.

Os estudos avaliados apresentaram diferentes proporções droga vegetal – líquido extrator, variando entre 3:1 (p/v) e 1:30 (p/v). Foi constatado que, aproximadamente 60% dos trabalhos avaliados não apresentaram esta informação na descrição do método de obtenção dos extratos.

3.2.3 Caracteres organolépticos

Óleo essencial de *C. longa* apresenta cor amarela (**106**), variando de um amarelo claro (**1579**) a um amarelo-avermelhado (**1722**) e odor característico (**106; 1579**), forte e pungente (**1579**). O extrato etanólico possui uma coloração laranja-avermelhada (**1542**). Por outro lado, o extrato metanólico tem coloração marrom (**631**) e o extrato aquoso, marrom avermelhada (**2288**). O decocto apresenta um odor forte e coloração marrom-escura (**2532**).

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.4.2 Microbiológico

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.4.3 Teor de umidade

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.4.4 Metal pesado

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.5 Testes fisicoquímicos

NAGHETINI (2006) (**430**) realizou estudo comparativo entre óleos essenciais obtidos de *C. longa* por hidrodestilação e por extração com hexano. Com relação aos testes físico-químicos, observou para o óleo obtido por hidrodestilação uma densidade específica de 0,906

g/mL a 25ºC, índice de refração de 1,5069 a 25ºC e índice de éster de 2,9 mg de KOH/g. Para o óleo obtido por extração com hexano, a densidade específica foi de 0,917 g/mL a 25ºC, índice de refração de 1,5186 a 25ºC e índice de éster de 4,1 mg de KOH/g. Outro trabalho observou para o óleo essencial obtido dos rizomas uma densidade específica de 0,8948 g/mL a 25ºC e índice de refração de 1,4917 a 20ºC (**106**). PFEIFFER e colaboradores (2003) (**1579**) descreveram para o óleo essencial obtido de *C. longa*, densidade de 0,9068 g/mL e índice de refração de 1,5067 a 30ºC. De acordo com RIBEIRO e colaboradores (2010) (**1722**), os valores encontrados para o índice de refração e densidade relativa para o óleo dos rizomas de *C. longa*, coletados no Paraná (Brasil), foram de 1,4965 e 0,94 g/ mL, respectivamente.

MARTINS e colaboradores (2013) (**1309**) realizaram extração dos rizomas de *C. longa* por ultrasom, utilizando os seguintes parâmetros otimizados: 20 kHz, 300 W, durante 5 minutos. Nestas condições, um total de 3 gramas dos rizomas foram extraídos com 50 mL da mistura etanol:água (7:3), resultando em um teor de sólidos totais de 3,08%.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

UTHAYARASA e colaboradores (2010) (**2134**) realizaram extrações sequenciais com solventes de polaridade crescente para os rizomas de *C. longa.* Testes gerais de identificação revelaram para o extrato hexânico: ausência de taninos, alcaloides, saponinas, glicosideos cardiotônicos, flavonoides e terpenoides. Por outro lado, o extrato diclorometânico evidenciou presença de taninos, alcaloides, glicosídeos cardiotônicos e terpenoides. Para o extrato acetato de etila, os testes foram positivos para alcaloides, glicosídeos cardiotônicos e terpenoides. No extrato etanólico observou-se presença de taninos, alcaloides, flavonoides e terpenoides. Somente os flavonoides foram identificados no extrato metanólico e as saponinas no extrato aquoso. Entretanto, outro estudo revelou, para o extrato aquoso, testes positivos para flavonoides e alcaloides e ausência de glicosideos, açucar redutor, taninos e saponinas (**291**). Para o extrato hidroalcólico dos rizomas de *C. longa* é relatada a presenta de alcaloides, açucares redutores, glicosídeos, taninos, resinas, saponinas, esteróis e óleos fixos (**2595**).

3.2.7 Testes de identificação

THANKAMMA e colaboradores (1995) (**2078**) descrevem testes de identicação de extratos de *C. longa* em associação com outras plantas: a) cristais de ácido bórico são adicionados ao extrato alcólico da preparação, produzindo coloração laranja amarelada que indica presença de *C. longa*; b) acidificação com reagente de ácido bórico leva a formação de coloração laranja com extrato alcólico de curcuma; c) ácido acético glacial, cristais de ácido

bórico, cristais de ácido oxálico são adicionados à amostra e aquecidos por uma hora em banho d'água, presença de curcuma é evidenciada pela coloração vermelho carmesim; d) pedaço de papel filtro impregnado com amostra, após secagem, adição de ácido bórico e secagem novamente, produz cor marrom avermelhada, a qual torna-se azul ou preta esverdeada com adição de alcali.

Os principais testes utilizados na identificação de diferentes extratos incluíram cromatografia em camada delgada (CCD) analítica (**329; 336; 513; 1255; 1769; 2078; 2859**), utilizando como reveladores, o anisaldeído (**251**), ultravioleta 254 e 365 nm (**964; 965**), solução alcólica de KOH 1% (**2603**) e ácido bórico acético (**861**). Reagente de ácido bórico acético é especialmente utilizado, pois produz coloração vermelho fluorescente para curcumina (formação de rubrocurcumina) enquanto que, demetóxicurcumina produz coloração mais alaranjada em placas de CCD (**861**).

SEN e colaboradores (1974) (**1821**) descreveram a aplicação de método por CCD para diferenciar *C. longa* de *C. aromatica* e *C. zedoraria*. Utilizando fase móvel acetato de etila: hexano (3:17), placa de 10 cm e como reveladores, uma solução de ácido sulfúrico 50 mL e ácido nítrico 0,5 mL, anisaldeído sulfúrico e luz UV foi possível distinguir as amostras de acordo com a coloração e valores de Rf das bandas produzidas.

GREEN e colaboradores (2008) (**670**) desenvolveram método por cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE) para *fingerprin*t das amostras de *C. longa.* O método consiste em utilizar placas de nanosílica gel 60 F254, fase móvel clorofórmio:acetato de etila (95:5), eluição de 20 minutos, detecção por luz UV e reagente molibdato de amônia (5%) em solução aquosa sulfúrica a 10%. Além disso, foi desenvolvido e validado outro método por CCDAE para análise de amostras de *C. longa.* Este método também permite diferenciar *C. longa* de outras espécies de curcuma, pois *Curcuma phaeocaulis*, *Curcuma kwangsiensis* e *Curcuma wenyujin* não apresentaram em sua composição curcumina, bisdemetóxicurcumina e demetóxicurcumina (**2371**).

Métodos por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a detector UV-Vis também foram utilizados para identificação de amostras de *C. longa* (**93; 733; 1108**). AVULA e colaboradores (2009) (**2877**) descreveram método por cromatografia liquida de ultra eficiência CLUE-UV-EM para análise química de diferentes amostras de curcuma. Também mostraram que os curcuminoides não foram detectados em raízes de *C. wenyujin* e *C. kwangsiensis*.

Ainda, outros métodos foram descritos, como análise por RMN de ^{1}H (600 MHz) para diferenciar amostras de *C. longa* e *C. aromática* (**913**), *fingerprint* do óleo volátil para estabelecer diferenças entre amostras de *C. longa* e *C. wenyujin* (**571**) e também,

cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e análise estatística por análise de componente principal e análise de *clusters* para *fingerprint* do óleo volátil de *C. longa* (**1177**).

3.2.8 Testes de quantificação

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

3.2.8.1.1 Compostos fenólicos

Compostos fenólicos foram reportados para diferentes derivados de *C. longa*. ALVIS e colaboradores (2012) (**84**) realizaram estudo com extratos hidroalcólicos dos rizomas de *C. longa* com diferentes proporções de etanol e água para verificar a diferença no teor de fenólicos. Variando a proporção dos solventes, 0-95% de etanol, obtiveram teores de fenóis de 100-1800 mg de equivalentes em ácido gálico (EAG)/L. Não houve diferença significativa no teor de fenóis usando etanol 75% e 95% (em torno de 1800 mg EAG/L). Outros trabalhos mostraram um teor de fenóis para o extrato hidroetanólico de curcuma de 175,5 mg de catecol em 100g de droga fresca (956) e 13 mg EAG/g de droga vegetal seca (**2099**). Para o extrato etanólico dos rizomas, SALAMA e colaboradores (2013) (**2525**) determinaram um teor de fenólicos totais de 517,54 ± 0,049 mg EAG/ mg de extrato e HIMESH e colaboradores (2011) (**2603**) de 11,24 mg GAE/g.

Teor de fenóis totais correspondente a 198,7 µg EAG/ mg do extrato seco foi obtido para o extrato metanólico de curcuma. Além disso, foi observado um teor de flavonoides de 15,9 µg de quercetina/ mg extrato seco e teor de taninos igual a 34,8 µg de 4,4' dicarbóxi-2,2' biquinolina que precipita por mg do extrato (**184**). Outro trabalho, mostrou um teor de fenóis para o extrato metanólico das folhas de 59 mg EAG/ g extrato e de 94 mg EAG/ g para o extrato metanólico dos rizomas. De acordo com CHANDA e BARAVALIA (2010) (308) teor de fenólicos de 32,88 mg/g e 41,73 mg/g foram observados para os extratos metanólicos dos rizomas e cascas, respectivamente (**308**). Para CHEN e colaboradores (2008) (**350**), 21,4 mg/g de fenois totais foram observados no extrato metanólico.

Em estudo de JAIN e colaboradores (2012) (**848**) o teor de fenóis totais em extrato hidrometanólico dos rizomas de *C. longa* correspondeu a 16,66 mg EAG/g. Enquanto que ANTUNES e colaboradores (2012) (**106**) determinaram um teor de fenólicos de 56,79 ± 1,37 mg EAG/g para o óleo essencial dos rizomas obtido por hidrodestilação.

Foi também descrito para o extrato aquoso de *C. Longa* um teor de fenóis totais de

aproximadamente 10 mg EAG/g (**300**). KIM e colaboradores (2011) (**2616**) determinaram para extrato aquoso de curcuma um teor de fenóis de 58,28 µg equivalente de catequina/g de amostra e flavonoides de 324,08 µg equivalente de quercetina/g de amostra. Para o decocto das raízes de curcuma, LAKO e colaboradores (2007) (**1108**) quantificaram os teores de polifenóis (320 mg EAG/100g) e antocianos (0,05 mg cianidina-3-glicosídeo/100g). Além disso, identificaram os flavonoides miricetina (17 mg/100g), fisetina (64 mg/100g), morina (2 mg/100g), quercetina (41 mg/100g) e canferol (<1 mg/100g).

3.2.8.1.2 Curcuminoides

Os principais compostos identificados para os derivados de *C. longa* correspondem à curcumina, bisdemetóxicurcumina e demetóxicurcumina. De acordo com a literatura consultada, o teor destes compostos varia de acordo com o tipo de derivado e diferentes métodos são empregados para sua quantificação. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-DAD) (**130; 148; 602; 632; 670; 714; 752; 755; 770; 852; 856; 874; 920; 944; 987; 1007; 1136; 1237; 1299; 1311; 1414; 1420; 1579; 1603; 1645; 1648; 1720; 1939; 1993; 2022; 2065; 2126; 2154; 2178; 2214; 2229; 2263; 2363; 2383; 2430; 2603; 2877; 3094**) e espectrofotometria no ultravioleta (**190; 251; 326; 430; 670; 811; 836; 1097; 1309; 1603; 1941; 1964; 2603**) são os principais métodos utilizados para quantificação destes curcuminoides. Outras metodologias também são descritas: cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCDAE) (**135; 608; 617; 1149; 1288; 1525; 1526; 1555; 1583; 1605; 1960; 2371**), análise direta em tempo real (**509**); CLAE-EM-EM (**742; 811; 886**); CLAE-EM (**1037; 1184; 1420**), CLAE com detector de fluorescência (**915; 2369**); método de eletroforese capilar e detecção de arranjo de diodos (**1122**); cromatografia capilar eletrocinética micelar (**1225; 2214**); CLAE com detector eletroquímico (**1939**); eletroforese capilar (2009); espectroscopia de infravermelho próxima e estatística multivariada (**2051**) e CLUE-EM/EM (**2580**)

CHENG e colaboradores (2010) (**370**) desenvolveram método por cromatografia líquida de ultra eficiência CLUE-DAD para quantificação dos curcuminoides, possibilitando tempo de análise de, aproximadamente, 2 minutos. Além disso, CHIN-CHEN e colaboradores (2010) (**382**) estabeleceram método por cromatografia líquida micelar para análise de curcumina utilizando CLAE-DAD e fase móvel micelar contendo 0,15 M de dodecil sulfato de sódio e 12,5% (v/v) de propanol tamponado em pH 7. Os autores descrevem como principais vantagens deste método, a simplicidade e rapidez, pois as amostras não precisam de qualquer pré-tratamento para serem analisadas e o tempo de análise é menor que 7 minutos.

Adicionalmente, um método de CLAE-UV-EM foi desenvolvido por LI e colaboradores (2011) (**1179**) com o objetivo de permitir análise química de diferentes espécies de curcuma. Os autores observaram que os curcuminoides não foram encontrados em extratos dos rizomas e raízes de *C. wenyujin* e *C. kwangsiensis* e também, raízes de *C. phaeocaulis*. Os extratos metanólicos dos rizomas de *C. longa* apresentaram quantidades de curcuminoides (40,36 mg/g) 20 vezes maiores que raízes de *C. longa* (1,94 mg/g) e 400 vezes com relação aos rizomas de *C. phaeocaulis* (0,098 mg/g).

Os teores de curcuminoides para os extratos metanólicos dos rizomas de *C. longa* correspondem a 0,516-8,24% (m/m) de curcumina (**130; 135; 608; 770; 874; 1526**), 0,38-3,36% (m/m) de demetóxicurcumina e 0,036-2,16 de bisdemetóxicurcumina (**874; 1526**). Outros trabalhos descritos na literatura com extratos metanólicos de *C. longa* não especificam qual parte da planta foi utilizada para preparação dos derivados. Alguns destes, descrevem a quantificação de curcuminoides dentro da mesma faixa encontrada para os rizomas (**752; 3094**). Por outro lado, alguns autores relatam teores para curcumina de até 18,31% (**2371**), 14,02% para demetóxicurcumina (**1583; 2371**) e 5,48% para bisdemetóxicurcumina (**1583; 1960; 2371**). De acordo com CHENG e colaboradores (2010) (**370**), os extratos metanólicos dos rizomas e raízes apresentaram um teor de curcumina de 5,65-27,36 µg/g, bisdemetóxicurcumina de 0,45-8,55 µg/g e demetóxicurcumina de 2,05-39,92 µg/g. ASAKAWA e colaboradores (1981) (**130**) descreveram um teor de curcumina de 5,75-5,90% para o extrato hidrometanólico dos rizomas.

Para extratos etanólicos de *C. longa*, os trabalhos consultados descreveram teores: 4,49-15,88% para curcumina (**1603; 1941; 2603**), 1,50%-4,16% para demetóxicurcumina e 5,54%-9,33% para bisdemetóxicurcumina (**1603**). POTHITIRAT e colaboradores (2008) (**1603**) realizaram estudo comparativo de quantificação de curcuminoides por CLAE-DAD (16,93% até 29,37% m/m) e espectrofotometria no UV (14,14% até 26,76% m/m). Os resultados indicaram que o extrato etanólico de *C. longa* deve conter não menos que 16% m/m de curcuminoides totais quando determinado por CLAE, e não menos que 13% m/m, quando determinado por espectrofotometria de UV. Entretanto, MANZAN e colaboradores (2003) (**1299**) determinaram um teor de curcuminoides para o extrato etanólico dos rizomas de 7,98% em peso, enquanto que GREEN e colaboradores (2008) (**670**) observaram um teor muito maior (47,1-55,5% de curcuminoides).

Os extratos hidroalcólicos de *C. longa* apresentaram um teor de 0,46 mg/mL de curcumina, 0,38 mg/mL de bisdemetóxicurcumina e 0,27 mg/mL de demetóxicurcumina (**944**). O teor percentual de curcumina descrito para o extrato hidroalcólico dos rizomas foi de

2,53-3,61% (**1188**). Para derivados obtidos a partir da mistura de solventes, etanol e isopropanol, um teor de 8,43% de curcuminoides foi observado (**251**).

BACKLEH-SOHRT e colaboradores (2005) (**148**) determinaram no extrato aquoso de *C. longa*: curcumina (4,42 mg/L), demetóxicurcumina (3,12 mg/L) e bisdemetóxicurcumina (5,89 mg/L). KAM e colaboradores (2012) (**920**) realizaram a quantificação de 7,58 mg/100g de curcuminoides para extrato aquoso de curcuma, sendo 4,56 mg/ 100 g (60% do total) para curcumina, 1,53 mg/ 100g para bisdemetóxicurcumina e 1,46 mg /100g para demetóxicurcumina. Para o decocto dos rizomas, SURESH e colaboradores (2007) (**2022**) descreveram um teor de curcumina de 25,7 mg/g.

Oleorresina de *C. longa* obtida por fluido supercrítico apresentou em torno de 3,3-6,0% de curcuminoides (**326; 327**), sendo 1,8-3,18% de curcumina (**190; 1097**). Para o óleo essencial de curcuma foi determinado um teor de curcuminoides de 335,84 mg/ 100g (**430**) e 0,32 e 0,55% (**502**). Entretanto, outro trabalho quantificou curcumina no oleo volátil obtido dos rizomas, mostrando valores de 0,61% a 1,45% (**617**).

No extrato acetônico de *C. longa* foram observados valores de 7,64 g/ 100g de curcuminoides (1964), 5,5 % m/m de curcumina (**1288**) e mais especificamente, 494 µg/4 mg do extrato de curcumina, 129 µg/4 mg de demetóxicurcumina e 187 µg/4 mg de bisdemetóxicurcumina (**1311**). Extratos éter de petróleo de curcuma apresentaram teores de 0,32-0,55% de curcuminoides (**852**) e 0,32-0,63 mg/g de curcumina (**2009**). Extrato de curcuma em solução micelar de 0,05 M de dodecil sulfato de sódio em pH 7 mostrou um teor de curcumina de 8,58 mg/g (**382**). Por fim, extrato dos rizomas em glicerídeos poliglicosilados apresentou valores de até 20,27 mg/g para curcumina, 7,96 mg/g para demetóxicurcumina e 5,05 mg/g para bisdemetóxicurcumina (**632**).

3.2.8.1.3 Óleos voláteis

Óleos voláteis de *C. longa* também são extensamente descritos na literatura. Para análise química destes, cromatografia gasosa acoplada a espectometria de massas (CG-EM) foi principalmente empregada (**145; 315; 327; 331; 374; 430; 502; 521; 583; 618; 658; 779; 864; 1119; 1134; 1228; 1310; 1328; 1429; 1434; 1436; 1514; 1516; 1656; 1749; 1911; 1913; 2354; 2414; 2655; 2874; 3166**). Também foram reportados métodos por cromatografia gasosa com detector de ionização de chamas (CG-FID) (**251; 252; 502; 1144; 1436; 1579; 2409**) e CLAE (**319; 937**).

Os principais constituintes do óleo volátil dos rizomas de *C. longa* foram turmerona (**315; 331; 1308; 1429; 1434; 2414**), ar-turmerona (**331; 1228; 1912; 2414; 3166**), β-

turmerona (**864; 1310; 3166; 2874**), α-turmerona (**1310; 864; 1434**), terpinoleno (**315; 1328**), car-3-eno (**1328; 2874**), α-felandreno (**1308; 2874**), 1,8-cineol (**1808; 3166**), zingibereno (**315; 2874**), β-sesquifelandreno (**315; 3166**), turmerol (**2414**), α-atlantona (**2414**), curlona (**1434**), α-terpineno (**1328**), γ-terpineno (**1328**), linalool (864), cânfora (**1310**) e beta-cariofileno (**3166**).

SINGH e colaboradores (2010) (**1911**) realizaram estudo comparativo entre tipos de droga vegetal (rizomas frescos e secos) e métodos extrativos (hidrodestilação e extração com etanol). Para o óleo essencial obtido por hidrodestilação, observaram para os rizomas frescos, turmerona aromática (24,4%), alfa-turmerona (20,5%) e beta-turmerona (11,1%) como compostos majoritários e para os rizomas secos, turmerona aromática (21,4%), alfa-santaleno (7,2%) e curcumeno (6,6%). Oleorresina obtida por extração com etanol apresentou como componentes principais para os rizomas frescos, alfa-turmerona (53,4%), beta-turmerona (18,1%) e turmerona aromática (6,2%), por outro lado para os rizomas secos, turmerona aromática (9,6%), alfa-santaleno (7,8%) e alfa-turmerona (6,5%).

RAINA e colaboradores (2005) (**1656**) observaram que é possível estabelecer diferenças químicas do óleo volátil obtidos dos rizomas e folhas de *C. longa*. Os principais componentes do óleo dos rizomas foram α-turmerona (44,1%), β-turmerona (18,5%) e ar-turmerona (5,4%). Como majoritários para o óleo obtido das folhas foram α-felandreno (53,4%), terpinoleno (11,5%) e 1,8-cineol (10,5%), sendo que, α-turmerona e β turmerona não foram detectadas.

Como majoritários para o óleo volátildas folhas de *C. longa*, os trabalhos destacaram: terpinoleno (**315; 1514; 1516; 2354; 3166**), 1,8-cineol (**521; 618; 2354; 3166**), α-felandreno (**521; 1516; 2354; 2874**), *p*-cimeno (**521; 618; 2354**), terpinen-4-ol (**1516; 3166**), β-pineno (8.9%) (**521; 618**), β-felandreno (**3166**), careno (**2874**), eucaliptol (**2874**), curdiona (**374**), germacrona (**374**) e cis-sabinol (**618).**

LEE e colaboradores (2011) (**1134**) apresentaram como principais componentes do óleo obtido das raízes de *C. longa*: α-turmerona (35,59%), germacreno (19,02%), α-zingibereno (8,74%), ar-turmerona (6,31%), trans-β-elemenona (5,65%), curlona (5,45%) e β-sesquifelandreno (4,73%). Também para as raízes, outro trabalho destacou como principais componentes do óleo: *p*-cimeno, 1,8-cineol, terpinoleno, *p*-cimen-8-ol, α-terpineol, ar-curcumeno, ar-tumerona, curlona e 6S-7R-bisaboleno (**1144**).

Para o óleo volátil obtido de flores de curcuma, CHANE-MING e colaboradores (2002) (**315**) apresentaram o terpinoleno como o principal constituinte, representando cerca de 70% do óleo. Outros trabalhos da literatura apresentaram a composição química dos óleos

de *C. longa*, porém não identificaram de qual parte da droga vegetal o derivado foi obtido. Entretanto, os metabólitos apresentados como majoritários corresponderam aos já descritos acima para os rizomas, folhas e flores (**145; 252; 251; 319; 327; 430; 502; 583; 658; 779; 1119; 1436; 1579; 1640; 1749; 1913; 2655**).

BEGAN e colaboradores (2000) (**196**) realizaram estudo de otimização das condições de extração do óleo volátil de *C. longa* por fluido supercrítico. Os teores variaram de 4,15-6,65%, mostrando que um aumento na temperatura de extração diminui o rendimento em óleo e, um aumento geral da produtividade de óleo foi obtido com um aumento na taxa de fluxo. Alem disso, determinaram que a pressão ótima para a extração do óleo foi de 22,5 MPa.

3.2.8.1.4 Outros metabólitos isolados

Diversas técnicas de isolamento e purificação de compostos obtidos a partir de derivados de *C. longa* foram descritas: cromatografia líquida à vácuo (CLV) (**14; 1734; 2580**), CCD preparativa (**97; 352; 972**), cromatografia em coluna (**97; 352; 441; 513; 514; 972; 1005; 1029; 1312; 1357; 1376; 1414; 1474; 1544; 1557; 1698; 1706; 1948; 2194; 2329; 2345; 2429; 2803**), fracionamento com espuma para enriquecimento de compostos apolares (**148**), cromatografia em contra-corrente de alta velocidade (**811**) e CLAE preparativa (**1004; 1544**). Também, foi otimizado método de extração aquosa em duas fases com o objetivo de obter extratos enriquecidos em curcumina (**2247**). Especificamente para isolameto de turmeronas, algumas técnicas foram descritas (**371; 647; 648; 1127; 1496; 2030**).

NHUJAK e colaboradores (2006) (**1444**) realizaram o desenvolvimento de método por microemulsão EKC (MEEKC) para separação de curcuminoides. Os autores salientam que este método pode ser empregado para determinação de curcuminoides quando estes estão em associação a outros constituintes, como por exemplo, em formas farmacêuticas. Descrevem como principal vantagem, a preparação das amostras de forma simples, ou seja, extração com solvente, diluição e filtração, sem limpeza prévia com extração em fase sólida.

Os trabalhos que relatam o isolamento e a purificação de metabólitos secundários em extratos obtidos de *C. longa* também descrevem o emprego de técnicas espectroscópicas como dicroísmo circular, RMN de ^{1}H e ^{13}C, espectrometria de massas e infravernelho para a identificação dos compostos isolados (**513; 514; 647; 648; 972; 1004; 1005; 1029; 1182; 1224; 1241; 1312; 1376; 1414; 1418; 1474; 1496; 1544; 1706; 1734; 2048; 2255; 2270; 2271; 2360**).

Compostos isolados do extrato metanólico dos rizomas de *C. longa*:

tetrahidrobisdemetóxicurcumina, dihidrobisdemetóxicurcumina, dihidrodemetóxicurcumina, dihidrocurcumina (**886**), glicerol, ácido málico, ácido cítrico, frutose, glicose (**742**), germacrona-13-al, 4-hidróxibisabola-2,10-dieno-9-ona, 4-metóxi-S-hidróxibisabola-2,10-dieno-9-ona, 2,5-dihidróxibisabola-3,10-dieno, procurcumadiol, curcumenona, dihidrocurdiona, (4S,SS)-germacrona-4,5-epóxido, bisabola-3,10-dieno-2-ona, bisacumol, bisacurona, curcumenol, isoprocurcumenol, zedoaronediol, procurcumenol, epiprocurcumenol, 4,5-dihidroxibisabola-2,10-dieno (**1474**), curcumalongina A-C (**441**), tumeronol A-B, ácido 3.4-dimetoxicinânico, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinâmico, 4-hidroxibenzaldeído, 2,3,5,6-tetrahidroxiartumerona; 4-hidroxibisabola-2,10-dien-9-ona (**972**).

Extratos metanólicos de curcuma também conduziram ao isolamento de: 4-hidróxi-1,3(15),10-bisabolatrien-9-ona (**1004**), bisdimetóximetilcurcumina, 1,2-dihidrobis(de-*O*-metil)curcumina (**931**), curculonona A-D, 6-hidróxicurcumanolido A, 1,10-dehidro-10-deóxi-9-oxozedoarondiol (**352**) e 2,3-dihidrobenzofurano (**394**). Calebin-A e 7-bis(4-hidróxi-3-metóxifenil)-1,4,6-heptatrien-3-ona foram isolados do extrato hidrometanólico de *C. longa* (**1544**).

Compostos isolados de extratos etanólicos de *C. longa*: curcumaona J (**2255**), 1,5-epóxi-3-carbonil-1,7-bis(4-hidróxilfenil)-4,6-heptadieno, dihidrocurcumina, 1,7-bi(4-hidróxifenil)-1,4,6-heptatrien-3-ona, 1,5-bis(4-hidróxifenil)-penta(1E,4E)-1,4dieno-3-ona, 1,5-bis(4-hidróxi-3-metoxifenil)-penta-(1E,4E)-1,4-dieno-3-ona (**2194**), bisacurona A-C, dehidrozingerona, zingerona (**2195**), bisacurol B (**2048**), 2-metóxi-5-hidróxibisabola-3,10-dieno-9-ona, 2,8-epóxi-5-hidróxibisabola-3,10-dieno-9-ona, ácido propanóico 2-(2,5-dihidróxi-4-metilciclohex-3-enil) (**1182**), ácido trans-isoferúlico (**1063**). LI e colaboradores (2009) (**1183**) realizaram o isolamento de 13 curcuminoides do extrato etanólico dos rizomas de *C. longa*, sendo quatro destes, novos compostos: 1,5-dihidróxi-1,7-bis(4-hidróxifenil)-4,6-heptadieno-3-ona, 1,5-dihidróxi-1-(4-hidróxi-3-metóxifenil)-7-(4-hidróxifenill)-4,6-heptadieno-3-ona, 1,5-dihidróxi-1-(4-hidróxifenil)-7-(4-hidróxi-3-metóxifenil)-4,6-heptadieno-3-ona e 3-hidróxi-1,7-bis-(4-hidróxifenil)-6-hepteno-1,5-diona.

Extratos hidroetanólicos dos rizomas conduziram ao isolamento de terpecurcuminas A-I, bisabolocurcumina éter, demetóxibisabolocurcumina éter, didemetóxibisabolocurcumina éter (**1224**), (6S)-2-metil-6-(4-hidróxifenil-3-metil)-2-hepteno-4-ona, (6S)-2-metil-6-(4-hidróxifenil)-2-hepteno-4-ona, (6S)-2-metil-6-(4-formilfenil)-2-hepteno-4-ona, 4-(4 hidróxifenil-3-metoxi)-2-oxo-3-butenil-3-(4-hidróxifenil)-propenoato e 4-(4-hidróxifenil)-2-oxo-3-butenil-3-(4 -hidróxifenil-3-metóxi)-propenoato (**2360**).

hirteen curcuminoids (1–13) were isolated from the rhizomes of Curcuma longa. Among them, 1,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (1), 1,5-dihydroxy-

1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (2), 1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-

4,6-heptadiene-3-one (3), and 3-hydroxy-1,7-bis-(4-hydroxyphenyl)-6-heptene-1,5-dione (4) are new compounds, and 1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3, 4-dihydroxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3, 5-

dione (5) is isolated from natural sources for the first time. hirteen curcuminoids (1–13) were isolated from the rhizomes of Curcuma longa. Among them, 1,5-dihydroxy-

1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (1), 1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (2), 1,5-dihydroxy-1-(4-

hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (3), and 3-hydroxy-1,7-bis-(4-hydroxyphenyl)-6-heptene-1,5-dione (4) are new compounds, and 1-

(4-hydroxyphenyl)-7-(3, 4-dihydroxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3, 5-dione (5) is isolated from natural sources for the first time 1,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (1), 1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (2), 1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one (3), and

Também foram isolados dos extratos acetato de etila dos rizomas de curcuma, bisabolocurcumina éter, demetóxibisabolocurcumina éter e didemetóxibisabolocurcumina éter (**2270**). Ainda, para este tipo de derivado foram obtidos: bisabocurcumina, (1E,4E)-1,5-bis(4-hidróxi-3-metóxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona e (1E,4E)-1-(4-hidróxi-3-metóxifenil)-5-(4-hidróxifenil-)-penta-1,4-dien-3-ona (**2271**).

Os extratos acetato de etila dos rizomas de *C. longa* conduziram ao isolamento de 1,5-bis(4-hidróxi-3-metóxifenil)-penta-(lE,4E)-1,4-dien-3-ona, 1-(4-hidróxi-3-metóxifenil)-5-(-4-hidróxifenil)-penta-(lE,4E)-1,4-dien-3-ona e 5'-metóxicurcumina (**1312**). Enquanto que, do extrato acetônico dos rizomas foram obtidos 1-(4-hidróxi-3-metióxifenil)-7-(3,4-dihidróxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona e 1,7-bis (4-hidróxifenil)-1,4,6-heptatrien-3-ona (**1418**).

LIU e colaboradores reportaram o isolamento de 8,12-epoxigermacra-1(10), 4,7,11-tetraen-6-ona, 8,12-epoxigermacra-1(10), 4,7,11-tetraeno; ácido ciclohexanocarboxílico metil éster; isopulegol, 2-menten-1-ol; ment-1-en-9-ol; octahidrocurcumina, labda-8(17)-12-dieno-15 e coronadieno da fração hexânica de curcuma (**1241**). Para o extrato ciclohexânico dos rizomas uma série de ácidos graxos saturados e insaturados, além de sesquiterpenos cetônicos foram identificados (**1723**).

Estudos de KIUCHI e colaboradores (1993) (**1035**) descrevem o isolamento de ciclocurcumina dos rizomas de *C. longa*. Os autores reportam seu isolamento e elucidação estrutural com base nos dados espectrais e a confirmação de sua estrututra por síntese parcial a partir da curcumina.

Polissacarídeos foram isolados a partir do extrato aquoso dos rizomas de *C. longa*, os quais receberam o nome de *Ukonan* A-D (**651; 652; 654**). Outros polissacarídeos também foram obtidos do extrato aquoso dos rizomas (**2344**). ORLOVSKAYA e CHELOMBITKO (2006) (**1490**) também descrevem o isolamento de polissacarídeos hidrossolúveis (2,7 %) do extrato aquoso das raízes, além de substâncias pécticas (1,4%) e hemecelulose (17,9%). Açucares solúveis, polissacarídeos hidrossolúveis, compostos pectínicos e hemicelulose foram obtidos de rizomas, raízes e folhas (**1664**). BRAGA e colaboradores (2006) (**253**) descrevem que os tubérculos de curcuma possuem 40% de amido, sendo 48% de amilose e 52% de aminopectina.

Proteína com massa molecular de aproximadamente 24.000 Da foi isolada a partir do extrato aquoso dos tubérculos de *C. longa* (**1818**). O extrato aquoso dos grãos de curcuma (resíduo após extração de curcumina) conduziram ao isolamento da proteína beta-tumerina, com peso molecular de aproximadalente 32 kDa (**1940**). Também, uma enzima Cu-Zn superóxido dismutase, com peso molecular de 30,8 kDa e duas subunidades de 15 kDa foi purificada do extrato de curcuma em tampão fosfato (**1042**).

Por fim, alguns trabalhos descrevem metologias por CLAE para análise dos produtos de degradação e estabilidade dos curcuminoides (**1621; 1622**). Vanilina, *p*-hidróxibenzaldeído, aldeído ferúlico, ácido *p*-hidróxibenzóico, ácido vanílico e ácido ferúlico foram identificadas como produtos de oxidação (**987**).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Diversas formas farmacêuticas, contendo derivados de *C. longa*, já foram descritas na literatura consultada. Dentre essas, a formulação "Memory Plus", contendo extrato de *C. longa*, na proporção 100 mg/500 mg de formulação, em associação à *Bacopa monniera* (130 mg), *Centella asiatica* (70 mg), *Evolvulus alsinoide* (100 mg) *Withania somnifera* (50 mg) e *Ocimum sanctum* (50 mg) (**133**). Comprimidos contendo associação entre: *Capparis spinosa* 13,8 mg, *Terminalia arjuna* 6,4 mg, *Withania somnifera* 30 mg, *Asparagus racemosus* 20 mg, *Glycyrrhiza glabra* 20 mg, *C. asiatica* 20 mg, *Terminalia chebula* 15 mg e *C. longa* 5 mg, também foram desenvolvidos (**170**). Outra formulação preparada foi a denominada "QFGJS", obtida a partir de: 12 g dos caules de *Sinomenium acutum*, 9 g das raízes de *Aconitum carmichaeli*, 6 g dos rizomas de *C. longa*, 15 g das raízes de *Paeonia lactiflora* e 9 g das raízes de Paeonia *suffruticosa*. Deste total, foram obtidas 5,83 g de granulado, diluído em 0,3% de carbóximetilcelulose (**264**).

Já foram descritas as seguintes formulações: nanopartículas, contendo extrato aquoso de rizomas da planta (**528**); creme lanete, ao qual foi incorporado extrato aquoso dos rizomas de curcuma (proporção 3:7) (**589**); creme contendo curcuma (**1028**); cápsulas contendo 100 mg do extrato das raízes da planta, padronizado em 95% de curcumina, associado aos extratos de outras 5 plantas (**671**); complexos com ciclodextrinas e oleorresina dos rizomas da planta, nos quais a solubilidade foi aumentada e, a incorporação à γ-ciclodextrina demonstrou-se duas vezes mais eficaz em relação à β-ciclodextrina (**706**); preparado contendo extrato de 18 plantas (100 mg de *C. longa*) (**844**); microcápsulas contendo oleorresina de curcuma (**1061; 2412**); cápsulas contendo 50 mg dos rizomas de *C. longa*, além de partes de outras 3 plantas (**1065**).

Outros preparados também foram descritos na literatura consultada, incluindo: cápsulas contendo extrato dos rizomas padronizado em 250 mg de curcuminoides (**1092**); comprimidos, gel e creme contendo extratos secos de 7 plantas, incluindo curcuma, sendo que aos comprimidos foi adicionada *Piper longum* para melhoria da biodisponibilidade (**1113**); nanocápsulas, contendo óleo volátil de curcuma (21,5% de ar-tumerona) (**1154; 1156**); complexo do óleo volátil dos rizomas (**1162**) e da oleorresina (**2039**) com β-ciclodextrina; cápsulas contendo 500 mg do extrato dos rizomas de curcuma (padronizado em 12,6% de polissacarídeos) (**1268**); preparado contendo extrato hexânico de curcuma (**1284**); micropartículas contendo extrato dos rizomas (**1309**) e cápsulas ("Cinarepa®"), contendo 3 plantas e 50 mg de *C. longa* (padronizada em 95% de curcuminoides), além dos excipientes (**1341**).

Também são descritas(os): creme contendo associação de plantas (**1360**); cápsulas contendo até 5% do óleo essencial e 5% de curcumina (**1521**); cápsulas contendo somente curcuma e em associação (**1611; 2399; 2447; 2469**); cápsulas apresentando 20 mg de curcuminoides (**1847**); preparação "Diasulin", composta por 10 vegetais, incluindo *C. longa* (40 mg/mL) (**1532; 1790**); creme composto por 13 derivados de plantas, incluindo curcuma (**1606**); preparação contendo associação de plantas (**1856; 2173; 2254; 2374; 2434**); comprimidos de *C. longa* em associação com *Emblica officinalis* (**1947**); oleorresina da planta incorporada à celulose microcristalina (**1963**); colírio contendo curcumina (**1975**); comprimidos contendo rizomas pulverizados (**2140; 2180**); adesivo transdérmico contendo óleo volátil dos rizomas de *C. longa* (**2163**); pomada de *Tamarindus indica* e curcuma (**2171; 2172**); enxaguatório bucal apresentando 10 mL do extrato de curcuma, com pH igual a 4 (**2175**); emplasto contendo associação de plantas (**2210**); pó, comprimidos e chá de curcuma (**2369**).

CHATTERJEE e colaboradores (2005) (**328**) desenvolveram creme "Itch", contendo a combinação de 11 ervas, incluindo *C. longa* (16%), uréia (10%), ácido lático (10%), propilenoglicol (10%), parafina líquida (10%) e creme base. Outro preparado "Li Tan Jiang Zhi Tang" foi estudado, contendo associação de 10 plantas, incluindo 6 gramas de extrato aquoso do caule subterrâneo de *C. longa* (**366**). A associação entre *C. longa* (rizomas) e outros vegetais foi estudada por DEORUKHAKAR e colaboradores (2008) (**466**), recebendo o nome: "Entox®".

BEHAL e colaboradores (2012) (**199**) estudaram a formulação gel, contendo extrato de curcuma a 2%, além do polímero plurônico (20%) e água. Já BELE e colaboradores (2009) (**202**) prepararam um gel contendo a associação dos extratos secos metanólicos de: *C. longa* e *Punica granatum*, sendo utilizadas 2 gramas de *P. granatum* e 3,5 gramas de curcuma. Formulações tópicas preparadas com diferentes bases dermatológicas foram avaliadas, observando-se que a base constituída por gel de carbopol foi a mais adequada para o produto contendo *C. longa* (1%). Essa base também apresentou apelo estético, um aspecto importante na adesão do paciente ao tratamento (**515**). MOLLIK e colaboradores (2009) (**2954**) desenvolveram gel contendo polietilenoglicol-6000, carbóximetilcelulose sódica, álcool isopropílico e pó de curcuma.

Cápsulas "Curcu-Truw" (Alemanha), contendo extrato etanólico dos rizomas de curcuma, padronizado em 27% de curcuminoides, também foram descritas (**213**). Além disso, *patch* bucal mucoadesivo, contendo extrato de curcuma *e Centella asiatica* (9 mg) foi desenvolvido por DAS (2011) (**446**). Ainda, colírio "OphthaCare" contendo extrato aquoso de

8 plantas, incluindo: sementes de *Carum copticum* (0,60% m/v), frutas de *Terminalia belerica* (0,65%), rizomas de *C. longa* (1,30%), folhas de *Ocimum sanctum* (1,30%), pétalas de *Rosa damascena* (1,10%), critais de *Cinnamomum camphora* (0,5%) e mel de *Meldespuma pum* (3,70%) foi desenvolvido (**237**).

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

KISHORE e colaboradores (2010) (**1028**) desenvolveram e validaram método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para quantificação de curcumina em cremes e preparações de curcuma, utilizando coluna ODS (250 x 4,6 mm, 5µm), temperatura ambiente, fluxo de 0,5 mL/minuto, detecção a 429 nm. O tempo de retenção da curcumina foi igual a 6,20 minutos. O método pode ser empregado, também, para avaliação da estabilidade de curcumina em preparações. SHEEJA e colaboradores (2011) (**1856**) desenvolveram e validaram método por CCD de alta eficiência (CCDAE) para deteção e quantificação de curcumina em preparações farmacêuticas. Foram utilizadas placas de sílica gel 60F 254, eluente composto por clorofórmio:metanol (9,25:0,75) e detecção em 430 nm. O fator de retenção da curcumina foi igual a 0,59. Já SONAWANE e colaboradores (2011) (**1947**) utilizaram o mesmo método descrito acima, porém com a fase móvel clorofórmio:acetato de etila: ácido fórmico (7,5:6:0,6 mL), e análise em 254 nm. Neste trabalho, o fator de retenção da curcumina foi igual a 0,55.

Para o preparo de nanocápsulas de alginato de sódio, contendo óleo volátil de curcuma, foi necessária a dissolução do óleo em etanol, na presença de Tween 80. Um aumento na concentração do óleo ou peso de óleo/alginato resultou em um aumento do tamanho médio das nanocápsulas. Assim, para obter-se nanocápsulas de tamanho uniforme se faz necessário o processo de sonicação. Ainda, nanocápsulas de alginato de sódio mostraram boa estabilidade física no armazenamento a longo prazo em 4°C (**1154**). Microcápsulas contendo oleorresina de curcuma, apesar de não impedirem a degradação da curcumina frente à luz por um longo tempo, foram capazes de gerar produto com elevada solubilidade em água nas condições testadas (**2412**).

Na avaliação de micropartículas contendo extrato dos rizomas de curcuma, secas por *spray drier*, observou-se que as mesmas eram esféricas e, um aumento na temperatura de saída de 40 para 80°C, resultava num aumento significativo no rendimento das micropartículas (de 16 para 53%). O conteúdo total de curcuminoides (17,15-19,57 mg/g) e o teor de curcumina (3,24-4,25 mg/g) foram afetados pelo processo de *spray dryer* e a solubilidade das micropartículas melhorou 100 vezes em comparação com o extrato (**1309**).

Avaliando-se o adesivo transdérmico desenvolvido por VISHWAKARMA e colaboradores (2012) (**2163**), contendo óleo volátil dos rizomas de *C. longa*, a umidade variou de 1,15 a 2,941%, a espessura variou de 0,33 a 0,41 mm e o nivelamento: 88,89-97,43%.

Cápsulas contendo até 5% de óleo essencial e até 5 % de curcumina apresentaram dissolução de 41,98%, sendo o tempo de desintegração igual a 7 minutos e 43 segundos. O conteúdo de carboidratos foi igual a 138,33 mg/cápsula; o de proteínas: 0,072 mg/cápsula; o de cálcio: 2,58 mg/cápsula; o de tiamina: 0,871 mg/cápula; o de riboflavina: 0,086 mg/cápula; o de colesterol: 170,41 mg/cápula e a quantidade de vitamina C igual a 2,96 mg/cápsula (**1521**). A β-ciclodextrina, à qual a oleorresina de curcuma foi incorporada, foi capaz de proteger o derivado de *C. longa* contra luz ultravioleta e aquecimento (**2039**). Adicionalmente, foi desenvolvido método por CLAE para quantificação de curcumina em cápsulas contendo curcuma, utilizando coluna Kromasil C18 (250 x 4,6 mm, 5 um), fase móvel composta por solução de ácido cítrico 1% (pH 3,0), solução de hidróxido de potássio a 45% e tetrahidrofurano (55:5), fluxo de 1,0 mL/min e detecção em 343 nm (**2399**).

Comprimidos contendo 250 mg dos rizomas pulverizados de curcuma demonstraram aparência circular, ausência de cheiro, diâmetro de 11 mm ± 5%, peso igual a 0,5 mg ± 5% e desintegração em tempo não superior a 0,5 horas. O conteúdo de cinzas não foi superior a 22% (**2140**). Para comprimidos contendo *C. longa* foi desenvolvido e validado um método por CLAE para análise do teor de curcumina: para tal foi realizada extração de curcumina de 1 comprimido (675 mg), sendo o mesmo pulverizado para obtenção de uma massa em pó. 38 mg do pó foram então dissolvidas na fase móvel. O método por CLAE utilizou coluna C18, fase móvel composta por 5% acetonitrila em água tamponada (pH 2,7) e 10% de ácido orto-fosfórico (90:10 v/v), com detecção em 425 nm (**2180**).

3.3.3 Requisitos de pureza

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.3.4 Resíduos químicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.3.6 Testes de identificação

Informação não descrita nas referências consultadas.

4 INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS

Curcuma longa é utilizada tradicionalmente para múltiplas enfermidades, sendo os rizomas a principal parte da planta empregada nas preparações. Conforme pode ser observado na Figura 3, os rizomas são principalmente empregados para tratamento de: feridas cutâneas (**4, 875, 1558, 2123, 2174, 2537**), flatulências (**82, 2123, 2875**), dispepsia (**1435, 2123, 2443**), artrite (**4,1855**), gastrite (**1435, 2875**), desordens hepáticas (**825, 2537**), icterícia (**2123, 2537**), tosse (**4, 1629**) e doenças de pele (**1855**), como dermatite (**1750, 2875**), dermatomicoses (**1844**), sarna (**2123, 2147**), infecções de pele (**1653**) e parasitas de pele (**55**). Além disso, popularmente também é reportado o uso dos rizomas em casos de: diabetes (**4**), hanseníase (**55**), hirsutismo (**55**), úlceras causadas por HPV (**55**), coceira em errupções cutâneas (**452**), varíola (**875**), varicela (**875**), malária (**1471**), sangramento pós-parto (**2029**), injúria muscular (**2059**), asma (**2123**), vermes (**2147**), tônico, revitalizador, estimulante (**2443, 2537**), febre (**2875**), diarréia (**2875**), expectorante (**2875**), anti-inflamatório (**2875**).

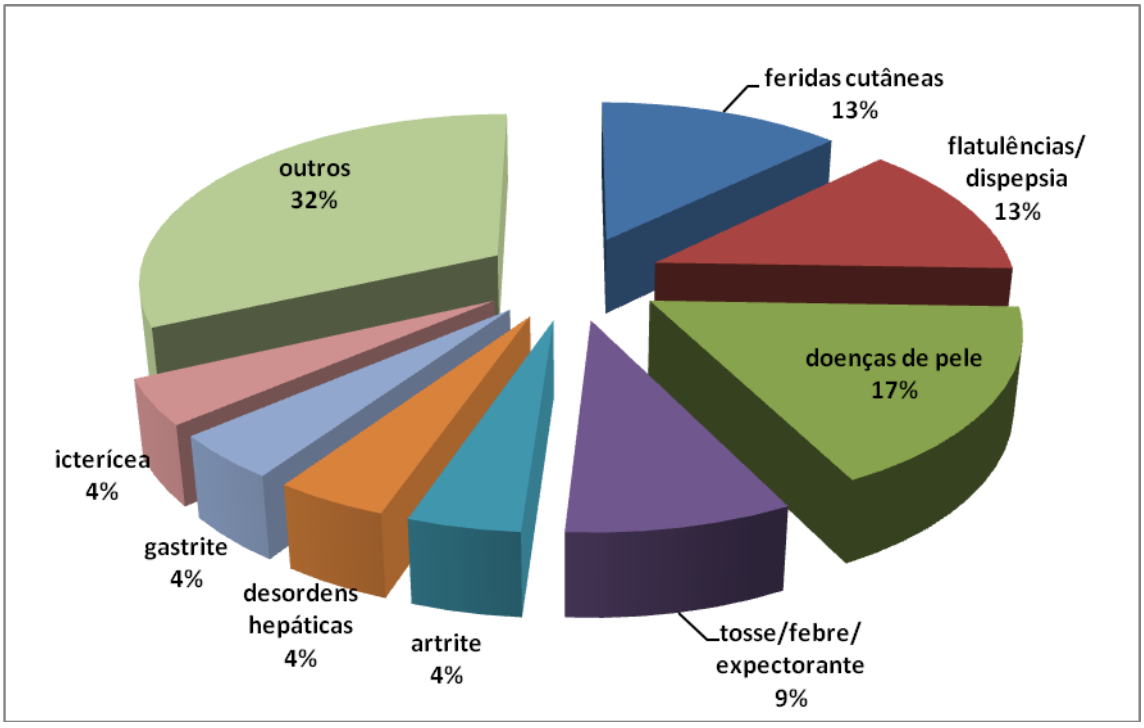

Figura 3. Principais usos etnofarmacológicos descritos para os rizomas de *C. longa*.

As raízes de *C. longa* são indicadas popularmente para flatulências, dispepsia (**813**),

feridas cutâneas (**1157**), malária (**61**) e doenças de pele, como urticária (**1761**), micoses (**1761**), sarna (**1761**) e sarampo (**1761**). Além disso, as folhas de *C. longa* tem aplicação em casos de epilepsia (**1374**). As sementes são empregadas para tratamento de feridas cutâneas (**2174**) e os bulbos, para malária (**1107**). A planta inteira é indicada em casos de dor, edema, vermelhidão (**815**) e asma (**1801**).

Alguns trabalhos relatam o uso popular de *C. longa*, porém não especificam qual a parte da planta é utilizada. Há relatos do emprego de curcuma em casos de flatulências (**917, 1855, 2770**), desordens gastrointestinais (**2600, 2770**), artrite (35, 2273, 2721), dores reumáticas (**2750**), diarreia (**2768, 2770, 2775**), tratamento de vários tipos de câncer (**2766, 2779, 2957**), herpes (**2778, 2775**), resfriado (**35, 2147**), asma (**2147, 2776**), febre (**1855, 2457**), feridas cutâneas (**35**), úlceras (**35**), anemia (**2147**), erupções cutâneas (**2147**), torções (**2147**), dor de dente (**2147**), alergia (**2688**), problemas vasculares (**2767**), diabetes (**2772**), varicela (**2775**), varíola (**2768**), papiloma vírus (**2768**), conjuntivite (**2775**), sífilis (**2956**), gonorreia (**2956**) e também pode ser usada como um tônico para o corpo (**2778**).

Por fim, associações de curcuma com outras plantas também são descritas em enquetes etnofarmacológicas. Os rizomas de *C. longa* são utilizados em associação com: *Tinospora cordifolia* para tratamento de diabetes (**825**), folhas de *Azaradichta indica* para dermatites, sarna e coceiras (**826**), *Nypa fruticans* para emprego em casos de hemorroidas (**1435**), folhas de *Morinda citrifolia* para diarreia (1435) e *Andrographic paniculata* para desordens hepáticas (**1770**). As raízes de *C. longa* em associação com *Cynodon dactylon* são indicadas pra tratamento de brotoeja (**1761**).

Adicionalmente, SHAH e colaboradores (2009) (**1830**) descrevem sua indicação como contraceptivo. O estudo etnofarmacológico foi conduzido em diversas tribos localizadas na região do Himalaia, ao norte do Paquistão. No total, 36 plantas foram relatadas quanto ao seu efeito abortivo, contraceptivo e de indução de esterilidade. Para induzir esterilidade em mulheres, o pó dos rizomas de *C. longa* (10-15g) deve ser tomado com água ápos a menstruação durante 5 dias.

4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

A planta faz parte da lista de drogas vegetais notificadas, inserida na Resolução RDC nº. 10 de 10 de março de 2010: "Notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)" (**18**), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Características da notificação de *Curcuma longa* L., conforme anexo da RDC N° 10, de 09/03/2010 (**18**).

	***Curcuma longa* L. no anexo da RDC N° 10/2010 (18)**									
Nomenclatura botânica	**Nomenclatura popular**	**Parte utilizada**	**Forma de utilização**	**Posologia e modo de usar**	**Via de administração**	**Uso**	**Alegações**	**Contra-indicações**	**Informações adicionais em embalagem**	**Referências**
Curcuma longa	Curcuma, Açafrão, Açafrão da Terra	Rizomas	Decocção: 1,5g (3 colheres de café) em 150 mL (1 xícara de chá)	Utilizar 1 xícara de chá 1 a 2 vezes/dia	Oral	Adulto e Infantil	Dispepsia (distúrbios digestivos). Como anti-inflamatório	Não deve ser utilizado por pessoas portadoras de obstrução dos dutos biliares e em caso de úlcera gastroduodenal. Em caso de cálculos biliares (pedra na vesícula), utilizar somente sob avaliação médica.	Não utilizar junto com anticoagulantes	WICHTL, 2004 (**20**); GARCIA *et al.*, 1999 (**22**); ALONSO, 1998 (**24**); OMS, 1999 (**25**).

4.3 ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS

4.3.1 Ensaios toxicológicos

Os estudos envolvendo possíveis efeitos tóxicos *in vitro* de *C. longa*, seus derivados e produtos isolados, estão sumarizados na Tabela 2, os quais totalizaram 20 trabalhos. Destes, o maior número de referências abordou estudos de citotoxicidade (15 citações) envolvendo curcumina (5 citações), extrato aquoso e extrato metanólico (4 citações cada) de curcuma.

Tabela 2. Estudos *in vitro* toxicológicos descritos na literatura consultada para *C. longa* e seus derivados.

Ref[1]	Atividade	Tipo extrato	Concentração testada	Material	Resultados
85	Citotóxica	extrato metanólico dos rizomas	100, 200, 300 e 400 µg/mL	*Artemia salina*	Nas concentrações testadas o extrato metanólico não foi tóxico. Na máxima concentração avaliada (400 µg/mL), produziu uma inibição baixa, de 27%, no crescimento dos animais.
88	Citotóxica	extrato etanólico	5 - 500 µg/mL	*Artemia salina*	Na concentração mais baixa (5 µg/mL) a mortalidade foi de 25%, porém na concentração mais alta (500 µg/mL) a mortalidade atingiu 90%.
116	Citotóxica	extrato dos rizomas em água destilada	100, 250 e 500 µg/mL	células ovarianas de hamsters.	Os índices mitóticos não variaram entre o grupo tratado com o extrato e o grupo controle, além disso, o grupo tratado não apresentou clastogenicidade. Mesmo na concentração mais alta testada, o extrato não foi capaz de proteger as células contra o dano induzido por bleomicina, potencializando os efeitos desse agente oxidativo, induzindo aberrações cromossomais nas células.

269	Citotóxica	curcumina (Xi'an, China)	2, 4, 8 e 16 µg/mL	células de hepatoma humano (HepG2)	Os tratamentos com curcumina a 2 µg/mL não induziram aumento no número de micronúcleos nas células, comparados ao controle negativo; 4 µg/mL da substância induziram ligeiro aumento, mas não significativo. Quando utilizada curcumina à 8 e 16 µg/mL, a frequência de micronúcleos aumentou significativamente, sugerindo que baixas doses de curcumina não são clastogênicas, enquanto que altas doses apresentam caráter genotóxico.
343	Citotóxica	curcumina (Sigma)	10 - 40 µM	ovócitos de ratos albinos	A curcumina induziu redução significativa na maturação dos ovócitos, assim como na fertilização e no desenvolvimento embrionário *in vitro*. O tratamento dos ovócitos com curcumina levou à diminuição do peso fetal. Efeito apoptótico da curcumina foi sugerido pelos autores.
344	Citotóxica	curcumina (Sigma)	6, 12 e 24 µM	embriões de ratas fêmeas	Blastocistos tratados com curcumina (24 µM) apresentaram aumento significativo da apoptose e diminuição do número total de células. O tratamento foi associado com diminuição da taxa de implantação e aumento na reabsorção de embriões, após a implantação no útero das ratas, assim como diminuição do peso fetal. Os resultados indicaram que a exposição *in vitro* à curcumina desencadeia apoptose e retarda o desenvolvimento pós-implantação de embriões.
406	Citotóxica	associação dos extratos etanólico e aquoso de *C. longa, A. catechu, O. sativa, G. mangostana*	N.D.	células Vero	Concentrações citotóxicas para extratos etanólico = 45,68 µg/mL; para extrato aquoso > 500 µg/mL.
632	Citotóxica	extrato dos rizomas	60 e 600 µg/µL	células Madin-Darby de rim canino	O extrato de curcuma (60 µg/mL) propiciou máxima viabilidade das células testadas. Esse extrato, adicionado do glicerídeo poliglicosilado Gelucire (44/14), apresentou maior atividade proliferativa, comparada à dos outros extratos.

770	Citotóxica	extrato metanólico dos rizomas e curcumina	0,1 mg/mL (extrato); 30 µM (curcumina)	células Caco-2	O extrato de curcuma diminuiu a atividade da enzima CYP3A4 em cerca de 85%. A CI_{50}[b] do extrato foi igual a 0,019 mg/mL. A curcumina causou decréscimo de 30-40% na atividade da CYP3A4. Os resultados sugerem que a administração de curcuma pode inibir a atividade catalítica de CYP3A4 intestinal. No entanto, a curcumina não é a principal responsável por este efeito.
827	Citotóxica	extrato aquoso dos rizomas	0,0001; 0,001; 0,01; 0,1 e 1 mg/mL	células Vero, ovarianas de hamters, hepatocarcinoma humano e carcinoma HCT116	CI_{50}[b] (µg/mL) em células ovarianas de hamsters = 3,21; em céls. de hepatocarcinoma = 46,6, em céls HCT116 = 39,0 e, em céls. vero = 21,7.
972	Citotóxica	extrato metanólico dos rizomas e as frações	0,7913 a 400 µg/mL	*Artemia salina*	CL_{50}[a] (µg/mL) fração hexânica = 24,06; fração CCl_4[c] = 1,56; fração clorofórmica = 17,17; extrato metanólico = 13,63.
1410	Citotóxica	extrato aquoso dos rizomas e curcumina		células Caco-2	O extrato de curcuma apresentou atividade inibitória frente a conjugações sulfo e glicuronosil de 1-naftol (CI_{50}[b]: 0,24 e 0,29 mg/mL, respectivamente). Além disso, inibiu fortemente a atividade da fenol-sulfotransferase e UDP-glicuronosil transferase nas céls. Caco-2 (CI_{50}[b]= 0,17 e 0,62 mg/mL, respectivamente). A curcumina também inibiu fortemente conjugações sulfo 1-naftol (CI_{50}[b] = 2,4 mg/mL). Estes resultados indicam que curcuma e curcumina influenciam nas reações de conjugação do trato intestinal e do cólon.
1679	Citotóxica	Extrato hidroalcólico	0-5,0 mg/mL	*E. coli*	Na concentração de 4 mg/mL, foi observado um decaimento de 25% da viabilidade celular, após 4 hrs de ensaio.
2161	Citotóxica	extratos éter de petróleo, clorofórmico e etanólico dos rizomas	20, 40, 80, 160, 320, 640 µg/mL	células Raji	Somente o extrato éter de petróleo foi citotóxico, a partir da concentração de 160 µg/mL.

2239	Citotóxica	extratos metanólico, hidrometanó -lico	50, 500 e 1250 µg/mL	fibroblastos normais de ratos (NRK49F) e céls. epiteliais tubulares normais de ratos (NRK52E)	Frente ambas as céls. testadas, o extrato hidrometanólico, na maior concentração (1250 µg/mL), apresentou morte celular de aproximadamente 95%. Na concentração de 500 µg/mL, este extrato apresentou morte celular de aproximadamente 50% nas céls. NRK49F e 25% nas céls. NRK52E. Já na concentração de 50 µg/mL, a morte celular de ambos os tipos celulares foi menor que 5%. Pra o extrato metanólico, a maior concentração apresentou morte celular em torno de 50% das céls. NRK49F e 20% das céls. NRK52E.
290	Espermicida	extrato aquoso	0,25 - 1,0 g/mL	esperma de ovelhas	O extrato de curcuma, na concentração de 0,25 g/mL, apresentou uma motilidade de 50% e, na maior concentração (1 g/mL), o mesmo foi capaz de imobilizar totalmente os espermatozoides.
1502	Genotóxica	extratos de curcuma e curcumina	0-6 mL extrato; 0,1-1000 µg/mL curcumina	*Escherichia coli*	Os extratos de curcuma foram genotóxicos, de maneira dose-dependente. Entretanto curcumina não apresentou genotoxicidade nas concentrações avaliadas.
115	Indução de dano ao DNA	extrato aquoso de curcuma e curcumina	extrato de curcuma (100, 250 e 500 µg/mL); curcumina (2,5; 5 e 10µg/mL)	células ovarianas de hamsters (céls. CHO-9)	Curcuma não foi clastogênica, ao passo que a curcumina a 10 µg/mL, aumentou a frequência de lesões cromossômicas. Ainda, foi observado aumento evidente na frequência de aberrações cromossômicas quando curcuma (500 µg/mL) e curcumina (10 µg/mL) foram associadas à radiação gama.
9	Mutagênica	extrato fluido	0,5; 1, 2, 4%	*Allium cepa*	Material controle de *Allium cepa* apresentou divisão normal das células das raízes e anormalidades ocorreram ocasionalmente. Nas amostras tratadas com extratos a 4%, quebra de cromossomos foram observadas com frequência. Mitoses foram observadas em concentrações de 2% e 4% do extrato de curcuma.
434	Tóxica	oleoresina e óleo essencial	oleoresina: 10, 25, 50, 75 e 100 µg/mL; óleo volátil: 50, 100, 200, 300, 500 µg/mL	ovos de *Artemia salina*	DL_{50}[a] para oleoresina: 80,43 µg/mL e para óleo essencial: 319,82 µg/mL.

[1]numeração das referências segundo planilha Fase II *Curcuma longa*; N.D. não descrito; [a]Concentração letal média; [b]Concentração inibitória média; [c]tetracloreto de carbono.

4.3.1.1 Toxicidade aguda

O extrato de curcuma foi avaliado quanto à sua toxicidade oral, em ratos Sprague Dawley, sendo administradas doses de 2 e 5 g/kg peso corpóreo. A comida foi disponibilizada somente após 3-4 horas da administração do extrato, sendo os animais observados 30 minutos, 2, 4, 8, 24 e 48 horas após tratamento, sendo avaliados parâmetros bioquímicos e histológicos do soro. Os tratamentos com extrato de curcuma demonstraram que todos os animais permaneceram vivos e não manifestaram qualquer toxicidade visível, nas doses utilizadas. Observações clínicas e bioquímica-séricas não apresentaram diferenças significativas entre o controle e os grupos tratados. Ainda, os resultados da histopatologia, tanto de fígado, quanto de rim não evidenciaram qualquer diferença significativa entre os grupos controle e tratados (**2525**).

GOVIND (2011) (**2595**) demonstrou que a DL_{50} (dose letal média) para a suspensão aquosa do extrato de curcuma foi superior a 1000 mg/kg. Neste trabalho, os autores utilizaram ratos albinos, aos quais foram administradas via oral, as doses de 250, 500 e 1000 mg/kg da suspensão. Após 48 horas de ensaio foi avaliada a mortalidade dos animais submetidos aos tratamentos, evidenciando que não houveram mortes nos grupos.

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Curcuma e curcumina adicionadas à dieta de camundongos Swiss albinos foram avaliadas quanto aos seus possíveis efeitos tóxicos orais, nas doses de 0,05% de curcuma e 0,015% de curcumina. Adicionalmente, curcuma foi avaliada em ratos, nas doses: 0,05 e 0,5%. A incorporação de curcuma (0,5%) e curcumina (0,015%) na dieta de camundongos não apresentou efeito significativo sobre a incidência de eritrócitos micronucleados policromáticos, aberrações estruturais e numéricas em cromossosmos de medula óssea, taxa de gestação, número de embriões vivos e mortos, implantes totais e índice mutagênico. Da mesma forma, ratos alimentados com dietas contendo curcuma (0,5 e 0,05%) não apresentaram diferenças significativas na incidência de aberrações cromossômicas da medula óssea, quando comparados com o controle (**66**).

O efeito sobre o sistema reprodutivo de ratos Wistar, causado pelos extratos aquoso e alcoólico de curcuma (500 mg/kg, 1x/dia, via oral), foi avaliado durante 55 dias de

tratamento. Os animais foram submetidos ao teste de fertilidade e, ao final dos tratamentos, os mesmos foram sacrificados para testes sanguíneos. Os testículos e outros órgãos sexuais foram dissecados e a motilidade espermática foi verificada. Os resultados demonstraram que a motilidade dos espermas foi diminuída em 60,13% e 60,39%, nos grupos tratados com extrato aquoso e alcoólico, respectivamente. Uma redução significativa na densidade do esperma nos testículos foi observada em ambos os grupos. Além disso, ausência de fertilidade foi observada para os animais dos grupos tratados. Nenhuma mudança significativa foi observada nos parâmetros do sangue e soro (**132**).

Curcuma adicionada à dieta de porcos (Danish Landrace-Yorkshire x Danish Landrace), nas concentrações de 60, 296 e 1551 mg/kg, foi avaliada quanto à sua toxicidade subcrônica, sendo os animais inspecionados duas vezes por dia, durante 109 dias, e pesados semanalmente. O grupo tratado com a dose mais alta apresentou uma redução no ganho de peso e na eficiência de conversão dos alimentos. Pericolangite, hiperplasia da tireoide e alterações epiteliais nos rins e bexiga urinária foram observadas nos animais dos dois grupos tratados com as doses mais elevadas (**233**).

DESHPANDE e colaboradores (1998) (**470**) avaliaram o pó da curcuma (0,1 a 5%), administrado por via oral a ratos Wistar e camundongos Swiss, quanto aos seus efeitos tóxicos, durante 90 dias. Os animais foram inspecionados diariamente e pesados semanalmente. A administração de uma dose elevada de curcuma (5%), por longo período de tempo (90 dias), mostrou uma redução significativa no ganho de peso, alterações no peso do fígado e hepatotoxicidade com necrose, tanto em camundongos, quanto em ratos. Nos ratos, as doses mais baixas de curcuma (0,2 e 1%), após 14 dias de tratamento, também induziram hepatotoxicidade, sendo mais vulneráveis que os camundongos.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

A oleorresina de curcuma foi avaliada quanto à sua toxicidade crônica, por via oral, nas concentrações de 2.000; 10.000 e 50.000 ppm, em ratos e camundongos de ambos os sexos, sendo as administrações realizadas 5 dias por semana, durante 2 anos. Necropsias completas foram realizadas em todos os animais, observando-se que não houve evidência de resposta carcinogênica nos ratos machos e evidência ambígua nas ratas baseou-se na presença de adenomas da glândula do clitóris. Ocorreu aumento dos tumores na glândula do clitóris nos animais do sexo feminino, no entanto, como não houve resposta clara da dose e incidência de hiperplasia no clitóris, não se sabe se este achado está relacionado com a administração da

oleoresina de curcuma. Inflamação foi observada em várias regiões do trato gastrointestinal dos ratos tratados. Aumento da ulceração, hiperplasia e hiperqueratose no estômago dos ratos machos foi visualizado, sendo que estas lesões hiperplásicas foram consideradas regenerativas, uma vez que nenhuma dessas progrediu para neoplasias. Nos camundongos houve um aumento da incidência de neoplasias hepatocelulares. No entanto, este aumento não foi significativo. Adenomas na glândula pituitária ocorreram com maior frequência nos camundongos fêmeas tratados em relação aos do grupo controle, estando essa incidência dentro da faixa de controles históricos. Camundongos fêmeas submetidos à dose de 50.000 ppm, apresentaram hiperplasia das células foliculares (**522**).

GOVIND (2011) (**2595**) avaliou, adicionalmente, a suspensão do extrato de curcuma, quanto aos seus efeitos toxicológicos crônicos nos ratos albinos ensaiados. As três doses (250, 500 e 1000 mg/kg) foram administradas nos animais, durante 3 semanas. Os resultados demonstraram que os animais do grupo tratado com dose de 1000 mg/kg desenvolveram alguns efeitos observacionais como excitação inicial, seguida de uma depressão média, apatia, redução da respiração e atividades motoras espotâneas, sugerindo que a suspensão contendo curcuma, nesta dose elevada, foi ligeiramente tóxica. Assim, a dose terapêutica desse derivado de curcuma deve ser limitada a 500 mg/kg/dia, via oral.

BreastDefend^{TM}, contendo extratos de cogumelos (*Coriolus versicolor, Ganoderma lucidum, Phellinus linteus*) e de plantas medicinais (*Scutellaria barbata, Astragalus membranaceus, Curcuma longa*), foi desenvolvido e avaliado quanto à sua toxicidade em camundongos, administrado via gavagem, nas concentrações de 100, 200 e 400 mg/kg, durante 4 semanas, 5 vezes por semana. Foi observado aumento no peso corporal dos animais dos grupos tratados. Além disso, após a autópsia, não foram verificados sinais de toxicidade no fígado, baço, rim, pulmão e no coração dos animais. Embora os perfis das enzimas hepáticas no plasma não tenham sido alterados após os tratamentos (100-400 mg/kg), os níveis de proteínas totais e albumina foram diminuídos nas doses de 200 e 400 mg/kg. Portanto, considerou-se segura a dose de 100 mg/kg da formulação (**888**).

4.3.1.4 Genotoxicidade

O extrato de curcuma foi administrado a camundongos NMRI, por via oral, nas doses de 1,25; 2,5 e 5 g/kg, afim de avaliar a indução de micronúcleos na medula óssea dos animais. Após 30 horas dos tratamentos, os animais foram sacrificados para as análises. A administração aguda de curcuma, nas concentrações testadas, não induziu aumento

significativo no percentual de micronúcleos dos eritrócitos policromáticos (**11**). ABRAHAM e KESAVAN (1985) (**12**) demonstraram que o extrato de curcuma, a 0,2 e 0,4%, quando administrado à *Drosophila*, durante 24 horas, não foi capaz de aumentar a frequência de mutações no gene ligado ao sexo recessivo letal (SLRL) de *Drosophila*.

O efeito genotóxico da curcumina (0,5; 5, 10, 25 e 50 mg/kg), administrada por via oral diariamente, durante 4 semanas, foi estudado através da avaliação de aberrações cromossômicas e formação de micronúcleos em células da medula óssea de ratos machos. Investigações histopatológicas e histoquímicas foram realizadas em diferentes tecidos (fígado, rim) dos animais. Os resultados citogenéticos mostraram que a curcumina provocou um aumento significativo, de maneira dose-dependente, no número de eritrócitos policromáticos micronucleados e nas frequências de aberrações cromossômicas totais. Além disso, houve diferenças significativas entre o controle e a maioria das doses testadas de curcumina. As análises histopatológicas evidenciaram diferentes graus de alterações, manifestadas por degeneração vacuolar em hepatócitos e degeneração tubular nos tecidos renais. Assim, o uso de curcumina a longo prazo pode causar efeitos genotóxicos nas doses avaliadas (**545**).

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.3.1.7 Irritação ocular

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.3.2. Ensaios farmacológicos

4.3.2.1 Ensaios in vitro

Foram compilados e analisados 236 estudos envolvendo *Curcuma longa* e atividades *in vitro* (Tabela 3). Os principais extratos avaliados foram: extrato metanólico (42 citações), aquoso (39 citações), etanólico (29 citações) e extratos hidroalcoólicos (27 citações). Adicionalmente, para o óleo essencial da planta existem 32 relatos de atividades *in vitro* e,

dentre os curcuminoides isolados, o maior número de trabalhos relata atividades para a curcumina (34 citações).

Tabela 3. Atividades *in vitro* descritas para droga vegetal, derivados e substâncias isoladas de *C. longa*.

Ref[1]	**Atividade**	**Tipo de extrato/composto**
549	Amebicida	Extrato etanólico dos rizomas
583	Antiaflotoxigênica	Óleo essencial
1127	Anti-agregação plaquetária	Fração hexânica e produtos isolados
156	Antialérgica	Extrato etanólico
860	Anti-alopécia	Extrato metanólico dos rizomas
68	Antibacteriana	Decocto e extrato metanólico
96	Antibacteriana	Extrato curcuma
202	Antibacteriana	Extrato metanólico de curcuma e preparação gel de curcuma longa em associação
299	Antibacteriana	Extrato metanólico das folhas e rizomas
406	Antibacteriana	Extrato etanólico e aquoso de rizomas de *C. longa* em associação com *Areca catechu*, *Oryza sativa*, *Garcinia mangostana*
432	Antibacteriana	Extrato hidroetanólico (45% etanol)
450	Antibacteriana	Óleo essencial dos rizomas e das folhas de curcuma
1014	Antibacteriana	Extrato aquoso, metanólico e acetato de etila
1117	Antibacteriana	Extratos etanólico (70%), hexano, acetato de etila, n-butanol e aquoso de curcuma
1429	Antibacteriana	Óleo essencial e extratos etanólico e éter de petróleo
1436	Antibacteriana	Óleo obtido da oleorresina de curcuma após remoção de curcumina e frações (I-III)
1447	Antibacteriana	Extrato aquoso seco por spray-dryer
1731	Antibacteriana	Extrato aquoso de curcuma em associação com *Allium sativum*, *Capsicum frutescense* e *Alpinia galanga*
1912	Antibacteriana	Óleo essencial e extrato acetônico dos rizomas
1923	Antibacteriana	Óleo essencial e extrato aquoso

1924	Antibacteriana	Extrato aquoso e alcoólico
2093	Antibacteriana	Extratos hexânico, isopropanol e isopropanol:hexano (7:3) de curcuma com e sem utilização de ultrasom
2134	Antibacteriana	Extrato hexânico, diclorometano, acetato de etila, etanólico, metanólico e aquoso
2220	Antibacteriana	Extrato aquoso
2876	Antibacteriana	Extrato metanólico
2983	Antibacteriana	Curcumina
1274	Antibacteriana (*H. pylori*)	Extrato metanólico (95%)
1485	Antibacteriana (*H. pylori*)	Extrato aquoso
1308	Antibacteriana e antifúngica	Óleo essencial dos rizomas
1925	Antibacteriana e antifúngica	Óleo volátil, extratos etanólico e metanólico
1978	Antibacteriana e antifúngica	Extrato aquoso de *C. longa*
1692	anticancer	Extrato etanólico de curcuma
85	Anticâncer	Extrato metanólico e butanólico
251	Anticâncer	Óleo volátil e extratos etanólico e isopropanólico
295	Anticâncer	Extrato da planta
296	Anticâncer	Extrato etanólico
336	Anticâncer	Curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina
927	Anticâncer	N.D.
1007	Anticâncer	Preparação padronizada de Curcuma (Turmeric ForceTM) - NewChapter (Brattleboro, VT, USA)
1103	Anticâncer	Extrato hidroetanólico dos rizomas e curcumina
1166	Anticâncer	Extrato de curcuma
1197	Anticâncer	Curcumina
1246	Anticâncer	Cápsulas SHEN QI JIN KANG (SQJK), contendo raízes de astragali, ginseng, curcuma, dentre outas plantas
1296	Anticâncer	Óleo essencial de curcuma
1496	Anticâncer	ar-turmerona e β-atlantona

1668	Anticâncer	Extratos hidroetanólico e obtido por extração em fluido supercrítico
2007	Anticâncer	Curcumina
2161	Anticâncer	Extrato éter de petróleo, clorofórmio e etanólico dos rizomas
2345	Anticâncer	Curcuminoides, ar-turmerona e alfa-turmerona
2356	Anticâncer	Extrato etanólico
2364	Anticâncer	Óleo essencial de curcuma
2372	Anticâncer	Curcumina
2395	Anticâncer	Curcumina
2405	Anticâncer	Curcumina
2478	Anticâncer	Curcumina e bisdemetoxicurcumina
2606	Anticâncer	Curcumina
2727	Anticâncer	Curcumina
2875	Anticâncer	Extratos diclorometano e metanólico
2912	Anticâncer	Curcumina
2990	Anticâncer	Curcumina
3010	Anticâncer	Curcumina
1341	Anticâncer (HepG2) e antioxidante	Cápsulas contendo 50 mg de curcumina/ 95% curcumina
1361	Anticarcinogênica	Extrato hexânico, diclorometano e metanólico
2259	Anti-catarata	Extrato dos rizomas de curcuma
79	Anticoagulante	Suspensão aquosa do extrato metanólico
1516	Antidermatofítica	Óleo volátil
1149	Antidiabética, antihipertensiva e antioxidante	Extratos hexano, acetato de etila, metanólico e aquoso
2392	Anti-fibrose	Curcumina
1134	Anti-formação de biofilme por *Streptococcus mutans*	Óleo essencial das raízes de *C. longa*
110	Antifúngica	Óleo dos rizomas
430	Antifúngica	Óleo essencial

873	Antifúngica	Frações I e II obtidas da oleorresina, após a extração de curcumina
1845	Antifúngica	Óleo essencial
1913	Antifúngica	Óleo essencial
2136	Antifúngica	Extrato etanólico e aquoso dos rizomas
2532	Antifúngica	Decocto das raízes
2655	Antifúngica	Óleo essencial
667	Antifúngica (*Aspergillus parasiticus*) e interferência na produção de aflotoxina	*Curcuma longa* pulverizada
1734	Antifúngica e inibição da topoisomerase I e II	Extrato hexânico, acetato de etila e metanólico dos rizomas e folhas, óleo dos rizomas e produtos isolados
538	Anti-genotóxica	N.D.
3011	Anti-*Helicobacter pylori*	Extrato etanólico
1729	Antihelmíntica	Extrato hidroalcólico
2875	Antihelmíntica	Extratos diclorometano e metanólico
1316	Antihemolítica	Extrato aquoso e etanólico de curcuma
1420	Anti-hipertensiva	Oleorresina de curcuma enriquecida em curcuminoides (17,5%)
322	Anti-HIV	Extrato metanólico das raízes
410	Anti-HIV	Extrato de curcuma, curcumina e turmerina isoladas
406	Anti-inflamatória	Extrato etanólico e aquoso de rizomas de *C. longa* em associação com *Areca catechu*, *Oryza sativa*, *Garcinia mangostana*
602	Anti-inflamatória	Extrato metanólico e fração livre de óleo essencial
1115	Anti-inflamatória	Extrato dicloro:metanol 1:1
2653	Anti-inflamatória	Extratos etanólico e hidroetanólicos (70%, 50% e 30%)
2834	Anti-inflamatória	Extrato de curcuma
1037	Anti-inflamatória e anti-catabólica	Extratos padronizados em curcumina
85	Antimicrobiana	Extrato metanólico e butanólico
215	Antimicrobiana	Extrato hidrometanólico
218	Antimicrobiana	Rizomas pulverizados, óleo essencial e extrato aquoso dos rizomas

262	Antimicrobiana	Extrato metanólico
308	Antimicrobiana	Extrato metanólico
350	Antimicrobiana	Extrato metanólico
394	Antimicrobiana	Frações hexano, clorofórmio, acetato de etila, butanol e aquosa
447	Antimicrobiana	Extrato de curcuma
515	Antimicrobiana	N.D.
528	Antimicrobiana	N.D.
582	Antimicrobiana	Extrato aquoso e hidroetanólico
972	Antimicrobiana	Extrato metanólico dos rizomas e as frações obtidas a partir deste extrato: n-hexano, tetracloreto de carbono, clorofórmio e aquosa
1255	Antimicrobiana	Extrato etanólico e óleo essencial
1310	Antimicrobiana	Óleo essencial, extrato metanólico, hexânico e acetônico
1441	Antimicrobiana	Extrato aquoso e hidroetanólico de curcuma
1487	Antimicrobiana	Extrato etanólico dos rizomas
1579	Antimicrobiana	Extrato etanólico, óleo essencial e curcuminoides isolados (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina)
1722	Antimicrobiana	Óleo volátil
1793	Antimicrobiana	Extrato metanólico
1882	Antimicrobiana	Ampucare: extrato de *Curcuma longa* e *Azadirachta indica*
2138	Antimicrobiana	Extrato aquoso de curcuma
2146	Antimicrobiana	Extrato aquoso de curcuma
2429	Antimicrobiana	Extrato acetônico, metanólico, aquoso e frações hexano:acetato de etila
106	Antimicrobiana e antioxidante	Óleo essencial dos rizomas
143	Antimutagênica	Extrato aquoso da planta
1961	Antimutagênica	Extrato hidroetanólico de curcuma
872	Antimutagênica e antioxidante	Óleo volátil
2347	Antiobesidade	Extrato hidrometanólico

70	Antioxidante	Extrato metanol:água 70:30
84	Antioxidante	Extrato etanólico
129	Antioxidante	Extrato comercial (Lion Co.)
163	Antioxidante	Extrato entanólico das folhas
213	Antioxidante	Frações de diferentes polaridades obtidas do pó de cápsulas de curcuma
215	Antioxidante	Extrato hidrometanólico
251	Antioxidante	Óleo volátil e extratos etanólico e isopropanólico
262	Antioxidante	Extrato metanólico
299	Antioxidante	Extrato metanólico das folhas e rizomas
300	Antioxidante	Extrato aquoso
308	Antioxidante	Extrato metanólico
329	Antioxidante	Extrato hexano, benzeno e hidrometanólico de *C. longa* irradiada com radiação γ e não irradiada. Curcuminoides isolados
350	Antioxidante	Extrato metanólico
393	Antioxidante	Extrato metanólico
406	Antioxidante	Extrato etanólico e aquoso de rizomas de *C. longa* em associação com *Areca catechu*, *Oryza sativa*, *Garcinia mangostana*
811	Antioxidante	Extrato metanólico de curcuma, curcumina, bisdemetoxicurcumina, demetoxicurcumina
848	Antioxidante	Extrato metanol:água dos rizomas
856	Antioxidante	Extrato aquoso, metanólico e acetona
956	Antioxidante	Extrato hidroetanólico de curcuma
978	Antioxidante	Extrato hidroalcólico submetido a diferentes tempos de aquecimento
1005	Antioxidante	Extrato metanólico, frações e curcuminoides isolados
1096	Antioxidante	Curcuma e curcumina dissolvidas em NaOH 0,5N
1108	Antioxidante	Decocto das raízes
1309	Antioxidante	Micropartículas obtidas por spray dryer do extrato dos rizomas de *C. longa*
1311	Antioxidante	Extrato acetônico dos rizomas

1312	Antioxidante	Produtos isolados da fração acetato de etila
1439	Antioxidante	Extrato dos rizomas
1542	Antioxidante	Extrato etanólico de *C. longa* padronizado em β-tumerona
1581	Antioxidante	Extrato etanólico, metanólico, acetônico, aquoso e aquoso-ácido (ácido acético)
1605	Antioxidante	Extrato metanólico
1648	Antioxidante	Extrato hidroalcólico (contendo 60,6% de curcuminoides) e curcumina isolada
1662	Antioxidante	Extrato metanólico
1679	Antioxidante	Extrato hidrometanólico (70%)
1731	Antioxidante	Extrato aquoso de curcuma em associação com *Allium sativum, Capsicum frutescense* e *Alpinia galanga*
1797	Antioxidante	Extrato metanólico seco em spray dryer
1818	Antioxidante	Extrato aquoso do tubérculos e proteína isolada
1911	Antioxidante	Óleo essencial e oleoresina de rizomas frescos e secos
1912	Antioxidante	Óleo essencial e extrato acetônico dos rizomas
1922	Antioxidante	Extrato hidroetanólico
1940	Antioxidante	Extrato aquoso dos grãos de curcuma (resíduo após extração de curcumina) e proteína beta-tumerina
2001	Antioxidante	Extrato aquoso e decocto dos rizomas
2099	Antioxidante	Extrato hidroalcoólico
2238	Antioxidante	Extrato acetato de etila, metanólico e hidrometanólico (50:50) dos rizomas
2239	Antioxidante	Extrato metanólico, hidrometanólico e acetato de etila
2292	Antioxidante	Extrato metanólico
2434	Antioxidante	Extrato aquoso da formulação HPHF
2534	Antioxidante	Óleo essencial
2616	Antioxidante	Extrato aquoso
2834	Antioxidante	Extrato de curcuma
1749	Antioxidante e antimicrobiana	Óleo essencial

1948	Antioxidante e hepatoprotetora	Fração acetatode etila e curcuminoides isolados
632	Antioxidante e proteção do DNA	Extrato dos rizomas padronizado em glicerídeos poliglicosilados
795	Antioxidante, anti-amilase, anti-maltase e anti-lipase	Extrato aquoso de *C. longa* padronizado em ácido gálico
1119	Antioxidante, anticâncer e antibacteriana	Extrato de *C. longa* obtido em CO_2 supercrítico
1241	Antioxidante, anti-inflamatória e anticâncer	Extrato aquoso e metanólico das folhas de *C. longa* e 9 compostos isolados
1682	Antioxidante, influência sobre alfa-amilase, glicosidade e enzima conversora de angiotensina	Extrato aquoso
1137	Antioxidante, inibição da elastase e da hialuronidase	Extrato hidrometanólico (80%) dos rizomas
477	Antiparasitária e nematicida	Extrato metanólico dos rizomas e óleo essencial das folhas
324	Anti-psoríase	Extrato etanólico
1959	Antiviral	Extrato metanólico e aquoso dos rizomas
938	Ativação de EBV-EA e viabilidade celular	N.D
1698	Atividade antiprotozoária	Curcumina, demetóxicurcumina e bisdemetóxicurcumina isoladas de extrato dos rizomas
2217	Cardioprotetora e antioxidante	Extrato etanólico e aquoso dos rizomas
8	Citotóxica	Extrato metanólico
93	Citotóxica	Extrato hidroetanólico
2091	Citotóxica	N.D., associação de plantas
1131	Citotóxica frente a adipócitos	Extrato acetato de etila
2331	Efeitos na osteoclastogênese	Extrato metanólico das raízes de *C. longa*
378	Hepatoprotetora	Curcumina, demetóxicurcumina e bisdemetóxicurcumina
1420	Hipocolesterolêmica	Oleorresina de curcuma enriquecida em curcuminoides (17,5%)
2924	Hipocolesterolêmica	Curcumina
2344	Imunoestimulante	Extrato aquoso dos rizomas de *C. longa*
215	Imunomoduladora	Extrato hidrometanólico
2046	Influência sobre proliferação e síntese de colágeno	Extrato metanólico

192	Inibição da 5-lipoxigenase	Óleo essencial
513	Inibição da aldose redutase	Curcuminoides isolados e derivados sintéticos análogos à curcumina
514	Inibição da alfa-glicosidase (tratamento do HIV)	Curcuminoides isolados e derivados sintéticos análogos à curcumina
609	Inibição da angiogênese	Curcumina
1594	Inibição da COX-2	Curcumina e extrato P54FP
193	Inibição da enzima elastase leucocitária humana	Oleoresina de curcuma
2658	Inibição da lipase pancreática	Extrato acetona:água:ácido acético (80:20:0,1) de uma mistura de plantas: cravo, canela, orégano, alecrim, gengibre, pimenta, colorau, alho em pó e curcuma
413	Inibição de enzimas transportadoras Ca^{2+}ATPase e Na/K^{+}ATPases.	Extrato de curcuma, curcumina e turmerina isoladas
2672	Inibição de metástase óssea	Extrato de curcuma rico em curcuminoides
1951	Inibição de psoríase	Extrato curcuma
930	Inibidora da farnesiltranferase	Extrato metanólico
931	Inibidora da farnesiltranferase	Curcuminoides isolados
757	Inibidora da tirosina fosfatase IB	Extrato metanólico
46	Inibitória da acetilcolinesterase	Extrato curcuminoides e substâncias isoladas
1800	Inibitória da enzima 5-lipooxigenase	Extrato aquoso de curcuma
915	Inibitória da glicoproteína-P	Extrato etanólico dos rizomas
421	Inibitória da óxido nítrico sintetase	Extrato de curcuma
2010	Inibitória de alfa-glicosidade e lipase pancreática	Extrato hidroalcólico de *Curcuma longa*
184	Inibitória produção TNF-alfa	Extrato metanólico
108	Ligação à metaloproteinases	Extrato metanólico
2854	Lipolítica	Extrato etanólico de curcuma fermentada
409	Protetora celular	Extrato de curcuma, curcumina e turmerina isoladas
2737	Protetora contra dano oxidativo	Curcumina
2663	Protetora frente a danos ao DNA	Curcumina
471	Quimiopreventiva	Extrato aquoso total, extrato aquoso livre de

		curcumina e curcuminoides isolados
624	Quimiopreventiva	Preparação Purnark
2464	Sensibilidade à insulina	Extrato hidroalcoólico padronizado dos rizomas
2451	Tratamento da artrite reumatoide	Frações do óleo essencial contendo e não-contendo curcuminoides
2462	Tratamento da endometriose	Curcumina
3	Tratamento da esquistossomose	Extrato metanólico
2438	Tratamento da esquistossomose	Curcumina
2613	Tratamento da esquistossomose	Extrato metanólico
2935	Tratamento da fibrose hepática	Curcumina
1004	Tratamento da hiperpigmentação	Substâncias isoladas do extrato metanólico dos rizomas de curcuma
2327	Tratamento de Alzheimer	Extrato hidroetanólico
2699	Tratamento de doença auto-imune	Curcumina
2729	Tratamento de feridas cutâneas	Curcumina
1544	Tratamento do Alzheimer	Compostos isolados (9)
2656	Tratamento do Alzheimer	Curcumina, mistura de curcuminoides, demetóxicurcumina, bisdemetóxicurcumina, e tetrahidrocurcumina
509	Tratamento do Alzheimer (efeito anti-amiloidogênica)	Extratos padronizados de curcuma e curcuminoides isolados
136	Vasorelaxante	Extrato de *Curcuma longa* dissolvido em água destilada, e formulação (Lipotab) contendo o extrato.

[1] numeração das referências segundo planilha Fase II *Curcuma longa*. N.D.: não descrito no trabalho.

A Figura 4 demonstra as principais atividades *in vitro* relatadas para *C. longa*, seus derivados e produtos isolados, considerando apenas aquelas que dispunham de duas ou mais citações na literatura consultada. Pode-se observar que a atividade com maior número de citações foi a antioxidante, seguida do potencial anticâncer, das propriedades antibacteriana, antimicrobiana, antifúngica, da atividade anti-inflamatória, dentre outras.

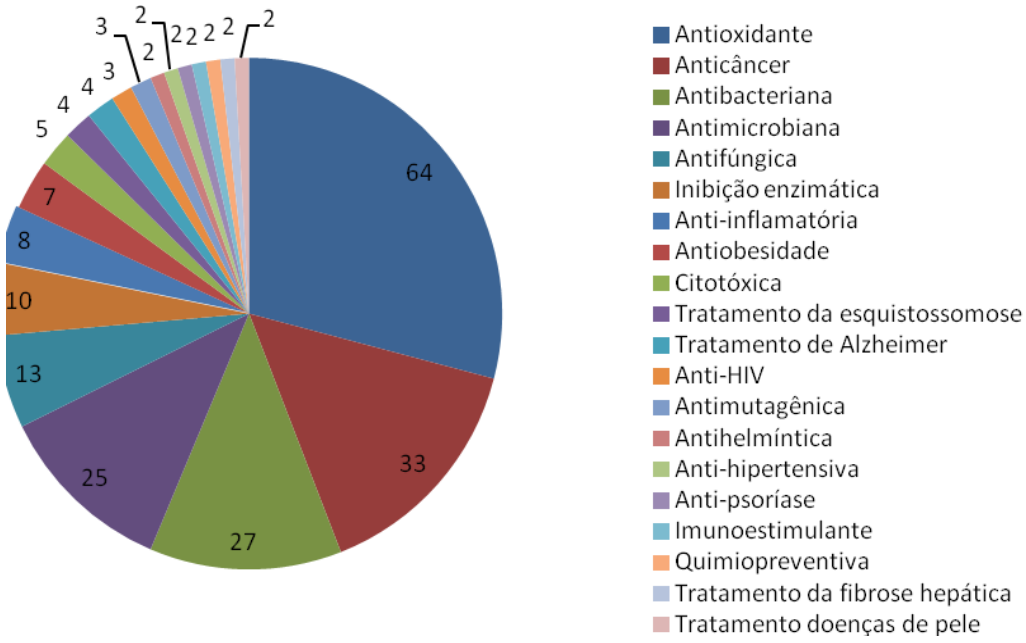

Figura 4. Número de citações das principais atividades *in vitro* demonstradas para droga vegetal e derivados de *C. longa*, bem como para substâncias isoladas da planta e produtos comerciais.

4.3.2.2 Ensaios in vivo

Estudos reportando atividades biológicas *in vivo* de *C. longa*, seus derivados e formulações, além dos constituintes isolados, totalizaram 152 relatos na literatura consultada. As atividades mais estudadas foram: antioxidante (**19; 146; 217; 543; 844; 1228; 1416; 1524; 1533; 1645; 1710; 1771; 1790; 1791; 2351; 2401; 2612; 2911**), hepatoprotetora (**14; 21; 26; 472; 476; 854; 1127; 1357; 1609; 2458; 2525; 2585**), anti-inflamatória (**245; 246; 466; 1306; 1312; 1351; 1846; 1852; 1853; 2404; 2954**) e anticâncer (**141; 226; 317; 468; 677; 844; 1060; 1103; 1185; 2188; 2661**), antidiabética (**71; 100; 124; 146; 1072; 1073; 1532; 1654; 2033; 2131;**) e antilipidêmica (**44; 80; 128; 500; 963; 985; 1019; 1228; 1790**).

Destacaram-se, ainda, as propriedades: antidepressiva (**1846; 1853; 2253; 2264; 2340**), analgésica (**619; 1853; 2210; 2439; 2910**), quimiopreventiva (**347; 469; 551; 1250**) e cardioprotetora (**548; 844; 1365; 1366**). Ainda, foram relatadas em menor número de citações, as capacidades hipocolesterolêmica (**80; 366; 475**), cicatrizante (**1606; 1952; 2513**) e anti-obesidade (**755; 2326; 2335**). *C. longa* apresenta, adicionalmente, potencial no tratamento da artrite reumatoide (**264; 602**), bem como na nefroproteção (**2; 155; 1082**), na antinocicepção (**313; 2404**) e no tratamento da ansiedade (**6; 1846**), dentre outros.

A maioria dos estudos reporta administração de curcuma, seus derivados, formas farmacêuticas e isolados por via oral (95 citações), seguida das administrações por gavagem (15 citações), intraperitoneal e tópica (13 citações cada), sendo menos citadas as vias intravenosa e intragástrica (3 citações cada), conforme apresentado na Figura 5.

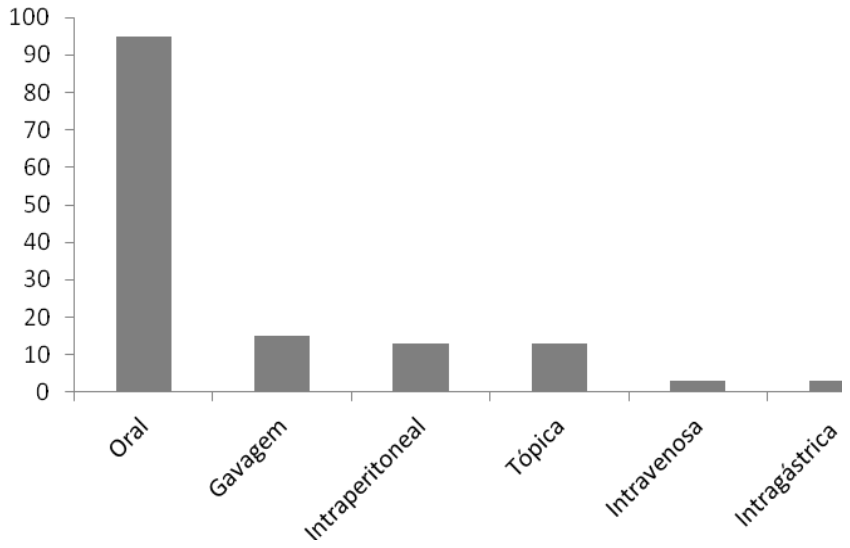

Figura 5. Quantidade de citações na literatura consultada quanto às vias de administração utilizadas nos estudos para derivados de *C. longa*, formulações desenvolvidas e produtos isolados da planta.

4.3.2.2.1 Atividades anti-inflamatória e analgésica

A atividade anti-inflamatória foi uma das mais citadas para *C. longa*, seus derivados e produtos (11 citações). BOONJARASPINYO e colaboradores (2009) (**246**); (2011) (**245**) demonstraram que uma dieta contendo curcuma (padronizada em 0,25% de curcumina), quando administrada por via oral a hamsters, produz efeito anti-inflamatório, diminuindo a agregação de células inflamatórias nos ductos biliares e os níveis de alanina transaminase no soro, principalmente na fase inicial da inflamação.

C. longa (5% curcumina) e curcumina foram administradas por via oral a ratos Sprague-Dawley, nas concentrações de 14 e 0,7 g/kg de dieta, respectivamente, para avaliação da biodisponibilidade e expressão de genes pró-inflamatórios. Os resultados do trabalho demonstraram maior biodisponibilidade e aumento dos efeitos sobre genes pró-inflamatórios nos animais tratados com *C. longa* em relação àqueles tratados com curcumina (**1306**).

Cinco produtos isolados da fração acetato de etila de *C. longa* foram administrados topicamente, na dose de 0,6 µmol, para avaliação dos efeitos em orelhas de ratos, após indução de inflamação. Após 30 minutos, observou-se que 3 curcuminoides apresentaram

potente atividade, sendo superior à demonstrada pela curcumina. Além disso, composto fenólico também apresentou atividade pronunciada neste ensaio (**1312**).

Associações de *C. longa* a outros extratos de plantas também foram investigadas quanto ao seu potencial anti-inflamatório (**1351; 1846; 1852; 1853; 2404**). A mistura de curcuma com *Boswellia serrata* (1:2), após administração oral, nas doses de 90 e 126 mg/kg, apresentou efeito anti-inflamatório em modelos agudo e sub-agudo de indução da inflamação em orelhas de ratos (**1351**). O extrato etanólico dos rizomas de curcuma, associado ao extrato das folhas de *Azadiracta indica*, demonstrou inibição da inflamação igual a 43,3 e 57,7%, nas doses orais de 100 e 200 mg/kg, quando utilizado o modelo de edema de pata de rato, induzido por carragenina (**1846**). Nestas mesmas doses, a associação dos extratos de *C. longa*, *Annona squamosa* e *A. indica* demonstrou efeito anti-inflamatório comparável ao demonstrado pela indometacina, reduzindo a inflamação em 49,3 e 61,7%, respectivamente, apresentando efeito dose-dependente (**1852**). O mesmo efeito foi observado para a mistura dos extratos de curcuma e *A. squamosa* (**1853**).

ZHOU e colaboradores (2006) (**2404**) avaliaram o efeito anti-inflamatório de solução aquosa contendo 5 plantas, dentre elas *C. longa*, após administração oral, 1 hora antes da indução da inflamação. Indometacina a 10 mg/kg foi utilizada como controle positivo e a mistura das plantas foi avaliada nas doses de 0,438; 0,875 e 1,75 g/kg. Foi observada redução da inflamação de maneira dose-dependente sobre o edema de pata de rato induzido tanto por carragenina, quanto pelos mediadores pró-inflamatórios. Também foi observado efeito redutor do edema de orelha de camundongos, induzido por ácido araquidônico e TPA (12-*O*-tetradecanoilforbol acetato).

Formulação contendo curcuma (Entox®) foi avaliada quanto à sua propriedade anti-inflamatória após administração oral a ratos, nas doses de 300 e 600 mg/kg. Edema de pata induzido por carragenina (efeito agudo) e inibição do granuloma (sub-agudo) foram medidos após 3 horas da administração do produto. Observou-se efeito da formulação comparável ao controle positivo, indometacina, sendo observada inibição do edema de pata igual a 51,6% e 54,8% para as doses de 300 e 600 mg/kg, respectivamente e inibição do granuloma: 27,9% e 53,2% para as respectivas concentrações do produto (**466**).

MOLLIK e colaboradores (2009) (**2954**) desenvolveram e testaram gel contendo pó de *C. longa*, nas doses de 3,33; 10 e 33,3% de curcuma, administrado via tópica 2x/dia, durante 2 dias antes da indução de edema de pata de ratos, por carragenina. Foi observada significativa inibição do edema, de maneira dose-dependente, sendo que a concentração de 33,3% reduziu

a inflamação de 53,4% a 31,4% nas primeira e quinta horas, respectivamente, após a injeção de carragenina. Mesmo na dose mais baixa (3,33% curcuma), o gel foi capaz de inibir 27,4% do edema na primeira hora após indução do edema.

O extrato etanólico de *C. longa* foi administrado via intraperitoneal, na dose de 600 mg/kg aos animais, sendo avaliado o poder antinociceptivo e analgésico do extrato, através do modelo de placa quente. Foi observada potente atividade analgésica após duas horas da administração do extrato de curcuma, decaindo lentamente até as quatro horas finais do estudo. A atividade analgésica de *C. longa* está relacionada à inibição da síntese de prostaglandinas e de histamina, além da libertação de serotonina (5-HT). Foi demonstrado, ainda, que a curcumina inibe apenas a enzima COX-2, sem interferir na atividade da COX-1 (**619**).

Os estudos de SHARMA e colaboradores (2010) (**1853**) avaliaram a associação dos extratos etanólicos de *C. longa* e *Annona squamosa*, administrada via oral a ratos e camundongos (100 e 200 mg/kg), quanto aos efeitos analgésicos no ensaio de tempo de latência dos animais com a cauda em chapa quente. A formulação fitoterápica demonstrou resultados comparáveis ao grupo controle (animais tratados com a droga padrão: tramandol) quanto à atividade antinociceptiva e analgésica.

O emplasto contendo curcuma em associação a outras ervas (0,5 mg/mL de cada extrato) foi administrado via tópica a coelhos New Zealand, avaliando-se seu efeito no alívio da dor desses animais. Vinte e quatro horas antes do tratamento, a pele dorsal das orelhas dos coelhos foi rapada após, sob anestesia com fenobarbital (1 mL/kg), foi criada lesão sobre o tecido da orelha dos animais. Os tratamentos foram realizados na superfície do tecido lesado, durante 30 minutos com o emplasto, ou NaCl a 0,9% (controle; n = 10 por grupo), avaliando-se velocidade de fluxo sanguíneo, formação de edema e mudança de temperatura corporal. Os resultados indicaram que o emplasto contendo curcuma desacelerou significativamente a velocidade de fluxo sanguíneo no local da injúria nos tecidos das orelhas dos animais tratados, durante 5 horas, diminuindo acentuadamente o edema do 3º para o 5º dia de tratamento (**2210**).

CHEPPUDIRA e colaboradores (2013) (**2439**) avaliaram o potencial da curcumina como um analgésico para tratamento da dor induzida por lesão térmica. Para isso, ratos machos foram submetidos ao protocolo de lesão térmica de pata traseira. A latência de retirada da pata foi registrada antes e após 24, 48, 72 horas e uma semana após a lesão induzida. Também foi verificada a capacidade da curcumina em bloquear a secreção de

citocinas induzida por calor, além de outros mediadores inflamatórios, em cultura de queratinócitos. Foi demonstrado que o tratamento com curcumina possibilitou atenuação da hiperalgesia térmica nos animais. Este efeito foi mais pronunciado após uma semana de tratamento. Ainda, a curcumina suprimiu a secreção induzida por calor de medidores inflamatórios (GRO-alfa e IL-8), e suprimiu a atividade calor-induzida da p38 MAPK e da p65 NF-kB. Os dados indicam que a curcumina pode ser um eficaz analgésico para dor induzida por lesão térmica, e que este efeito é mediado através da supressão da inflamação no local da lesão.

A atividade analgésica da curcumina também foi avaliada nos estudos de HOTA e colaboradores (2009) (**2910**). Para tal, foi administrada curcumina (25, 50, 100, 200, 400 e 600 mg/kg) a ratos Wistar adultos, via intraperitoneal, sendo avaliado o comportamento dos animais após injeção prévia de 50 mL de formalina 5% (v/v) subcutânea. O grupo controle recebeu analgésico diclofenaco (0,2 mg/kg) e o grupo tratado, curcumina. Ambos foram administrados 5 e 15 minutos antes da injeção de formalina. A curcumina produziu uma inibição dose-dependente dos movimentos faciais de defensiva. A resposta analgésica foi observada nas 6 doses avaliadas, quando administradas 15 minutos antes da formalina. Também observou-se que a dose subanalgésica de diclofenaco potencializou o efeito da curcumina.

4.3.2.2.2 Efeito hepatoprotetor

A propriedade hepatoprotetora de *C. longa* foi abordada em 12 trabalhos na literatura consultada. ABU-RIZQ e colaboradores (2008) (**14**) avaliaram o extrato acetônico dos rizomas da planta, bem como a curcumina isolada, através da administração oral das doses: 4,28 e 8,57 mg/500 µL de óleo de milho de ambas amostras, a ratos Wistar, via gavagem. Foi realizada análise da função hepática e das estruturas celulares dos animais, os quais foram divididos em 6 grupos: controle (óleo de milho), tetracloreto de carbono (CCl_4), CCl_4 e curcumina 4,28 mg, CCl_4 e extrato 4,28 mg, CCl_4 e curcumina 8,57 mg, CCl_4 e extrato 8,57 mg; tratados por 1 semana. Os resultados evidenciaram que o extrato de curcuma, nas concentrações ensaiadas, promoveu recuperação celular significativa dos hepatócitos, refletindo na diminuição dos níveis das enzimas hepáticas e da lipoperoxidação, sendo mais ativo que a curcumina isolada.

O extrato de curcuma, na concentração de 200 mg/kg, foi administrado por via oral a porquinhos da Índia 2 horas antes da indução do dano hepático (CCl_4). Os níveis das enzimas

hepáticas: alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, além de bilirrubina e análises histopatológicas foram realizados. O grupo de animais tratado com curcuma demonstrou histologia do órgão muito próxima àquela considerada normal, com mínima inflamação e esteatose microvesicular. Os níveis de aspartato aminotransferase reduziram em 2 vezes, comparados aos do grupo controle positivo, sendo os níveis de fosfatase alcalina considerados normais (**21**). O extrato etanólico de *C. longa*, bem como as frações contendo sesquiterpenoides e curcuminoides também demonstraram supressão do aumento nos níveis das enzimas hepáticas após dano hepático induzido (**1357**).

O efeito do extrato da planta também foi avaliado em ratos, tratados por 2 semanas previamente à indução do dano, por via oral (5% de extrato na dieta), bem como através de tratamento concomitante: extrato+ CCl_4. Observou-se que o pré-tratamento com curcuma reduziu níveis de colesterol, bilirrubina e enzimas hepáticas nos animais, em relação aos do grupo controle de dano. O tratamento concomitante mostrou maiores efeitos nos parâmetros avaliados, em geral, comparado ao grupo pré-tratado (**472**). Outro estudo (**476**), avaliou o mesmo extrato, porém na concentração de 1% na dieta dos animais, sendo administrado 15 dias antes (grupo 1) da indução de dano por D-galactosamina (400 mg/kg peso, intraperitoneal) e, 15 dias após (grupo 2) a indução. Os resultados evidenciaram que os animais pré-tratados com extrato de curcuma, bem como aqueles que receberam tratamento concomitante à D-galactosamina, mostraram um padrão próximo ao normal em relação à excreção de tecnécio-mebrofenina. Assim, pode-se sugerir que o extrato de curcuma auxilia na melhora da função do fígado por desintoxicação (clearance hepático).

JAJVANDIAN e colaboradores (2006) (**854**) avaliaram os possíveis efeitos do extrato de curcuma (1 mg/kg) na reversão do dano hepático induzido por acetaminofeno (650 mg/kg), em frangos de corte. Para tal, o extrato de *C. longa* foi administrado durante 30 dias nos animais e, após, foi administrado o indutor de dano. O pré-tratamento com curcuma possibilitou reversão do dano secundário hepático causado pelo acetaminofeno, além de induzir ganho de peso nos animais tratados.

LEE (2006) (**1127**) demonstrou que o extrato de curcuma previne danos, como aumento de níveis de enzimas hepáticas e redução dos níveis de enzimas antioxidantes, causados pelo CCl_4. Esses achados foram observados após tratamento oral (14 dias) de ratos Sprague-Dawley com extrato etanólico de *C. longa* (50 mg), previamente à indução de dano por CCl_4. O extrato etanólico dos rizomas de *C. longa* também inibiu a progressão da cirrose hepática, induzida por CCl_4, através dos efeitos antioxidante e anti-inflamatório da planta.

Neste experimento, o extrato foi administrado por via oral, nas doses de 250 e 500 mg/kg, sendo a cirrose provocada por tioacetamida. Esses tratamentos foram realizados durante 8 semanas em ratos Sprague-Dawley (**2525**).

A associação do extrato de *C. longa* e *P. niruri* foi administrada por via oral, na dose de 400 mg/kg, a ratos Wistar machos, afim de avaliar possível reversão do dano hepático causado por CCl_4 (0,5 mL/kg, via intraperitoneal). Exames histopatológicos e níveis das enzimas hepáticas e antioxidantes foram feitos, observando-se que a associação dos extratos preveniu o aumento dos níveis das enzimas hepáticas, causado pelo indutor de hepatotoxicidade, além disso, restaurou os níveis das enzimas antioxidantes. Na análise histopatológica dos tecidos dos animais tratados, verificou-se parênquima hepático restaurado, sem evidência de lesão na estrutura (**26**).

Outra associação composta pelos extratos metanólicos de *Bacopa monnieri* Linn. Penn., *Curcuma longa* Linn, *Emblica officinalis* Gaertn. e *Zingiber officinale* Rosc. (1:1:2:1), foi administrada via oral a ratos Wistar, nas doses de 50, 100 e 250 mg/kg, durante 7 dias. Após esse período, CCl_4 (0,5 mL/kg, via intraperitoneal) foi administrado para indução de dano hepático. O extrato multiervas nas três doses ofereceu ação hepatoprotetora significativa, através da redução dos níveis das enzimas marcadoras no soro: glutamato-oxalacetato transaminase, glutamato-piruvato transaminase e fosfatase alcalina. Os estudos histopatológicos confirmaram essa atividade hepatoprotetora, sendo os resultados similares aos obtidos para a droga de referência (silimarina, 100 mg/kg).

Quanto aos produtos isolados de curcuma, curcumina foi ensaiada quanto ao seu efeito hepatoprotetor, na dose de 200 mg/kg/dia, via gavagem. O tratamento consistiu na administração, a ratos Wistar, de curcumina e CCl_4, durante três semanas, em dias alternados. Esse tratamento resultou em um efeito hepatoprotetor, evidenciado pela diminuição significativa da deposição de colágeno, observada no exame histopatológico. Além disso, a administração de curcumina promoveu a diminuição dos níveis séricos de alanina e aspartato aminotransferases. Ainda, aumentou significativamente a capacidade antioxidante total hepática, paralela à diminuição do estado oxidante total (**2458**).

Adicionalmente, BHADAURIA e colaboradores (2011) (**2585**) demonstraram que a curcumina (via oral, nas doses de 5, 10, 15 e 20 mg/kg/dia, durante 4 semanas) influenciou positivamente as variáveis bioquímicas alteradas na intoxicação de ratos com dieta rica em gorduras e álcool. As atividades das transaminases, álcool-desidrogenase, acetaldeído-desidrogenase e concentração de bilirrubina foram mantidas nos grupos tratados com

curcumina a 15 e 20 mg/kg. Microscopia eletrônica de transmissão confirmou a extensão da proteção com a terapia contendo curcumina. Em suma, o produto isolado foi capaz de atenuar as alterações hepáticas induzidas pelo consumo combinado de álcool e dieta rica em gordura.

4.3.2.2.3 Tratamento da artrite

Dois estudos relataram a utilização de *C. longa* no tratamento de artrite. No primeiro, a formulação "QFGJS", contendo: *Sinomenium acutum*, *Aconitum carmichaeli*, *Curcuma longa*, *Paeonia lactiflora* e *Paeonia suffruticosa* foi administrada via oral, diariamente, durante 1 mês, nas doses de 3,89; 6,80 e 9,72 g/kg, a ratas Wistar. A artrite foi induzida por colágeno nas patas dos animais, o volume das patas foi medido e a taxa de sedimentação de eritrócitos, bem como, os níveis de citocinas séricas foram avaliados no sangue das artérias da cauda. QFGJS demonstrou não só inibir o desenvolvimento da artrite, como tratamento profilático, mas também suprimiu a progressão da inflamação no tecido mole e a destruição da articulação no tratamento terapêutico da artrite. Além disso, a formulação marcadamente reduziu o edema de pata e os níveis de sedimentação de eritrócitos. Alterações histopatológicas nas articulações e níveis de citocinas pró-inflamatórias também foram significativamente reduzidos nos animais tratados com QFGJS (**264**).

FUNK e colaboradores (2006) (**602**) avaliaram a capacidade do extrato metanólico bruto e da fração livre do óleo volátil de curcuma no tratamento da artrite reumatoide em ratas Lewis, administrados pelas vias oral e intraperitoneal, nas doses de 0,5 µL/g e 0,5-1,0 µL/g, respectivamente. Foi utilizado modelo animal de artrite induzida, utilizando parede celular estreptocócica. Índice artrítico foi usado como medida para avaliar o edema das articulações. Os resultados demonstraram que a fração livre de óleovolátil foi eficaz na prevenção da inflamação articular somente quando o tratamento foi iniciado antes da indução, não sendo eficaz após a indução da artrite (65% e 59% de inibição da inflamação aguda e crônica, respectivamente). O extrato contendo 94% de curcuminoides foi mais potente na prevenção da artrite em relação à fração. Os principais curcuminoides responsáveis por esse efeito antiartrítico foram caracterizados como: curcumina, demetóxicurcumina e bisdemetóxicurcumina.

4.3.2.3 Ensaios ex vivo

Somente em três trabalhos, dentre os avaliados, foram realizados ensaios pré-clínicos *ex vivo* utilizando derivados e isolados de *C. longa* (**46; 915; 2679**). AHMED e GILANI

(2009) (**46**) avaliaram a capacidade inibitória de três substâncias isoladas de *C. longa*, incluindo a curcumina, bem como da mistura desses 3 curcuminoides, frente à enzima acetilcolinesterase (AChE), relacionada à desordens neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Os resultados demonstraram que os curcuminoides: bis-demetóxi-curcumina e demetóxi-curcumina, nas doses de 3 e 10 mg/kg, causaram considerável inibição da atividade da AChE no córtex frontal e no hipocampo dos animais ensaiados, de maneira dose-dependente. A curcumina não foi capaz de inibir a enzima mesmo na dose mais elevada testada (10 mg/kg). Além disso, comparando-se a mistura com os compostos isolados, ambos a 10 mg/kg, foi possível observar que a mistura de curcuminoides exibiu atividade superior à das substâncias bis-demetóxicurcumina e demetóxicurcumina isoladas.

Nos estudos realizados por JUNYAPRASERT e colaboradores (2006) (**915**), o extrato etanólico dos rizomas de *C. longa* foi avaliado quanto à sua inibição frente à glicoproteína-P, sobre o transporte de efluxo de rodamina 123 (Rho-123) no íleo dos animais ensaiados, relacionado à resistência associada à terapia do câncer. A dose utilizada foi igual a 300 µg/mL, administrada em ratos Wistar machos. Após 90 minutos, observou-se que o extrato de curcuma apresentou efeito inibitório potencial sobre a atividade da glicopreoteína-P na mucosa serosa do íleo dos animais tratados reduzindo, aproximadamente, pela metade o transporte de rodamina 123.

Por fim, foi realizado estudo para determinar a capacidade hipotensiva do extrato metanólico dos rizomas de *C. longa,* nas doses de 1-1000 µg/mL, administrado em ratos Wistar machos. Foi conduzido ensaio para medir a integridade do endotélio, na presença do agente de contração: fenilefedrina (10 µM), através do grau de relaxamento observado. Também foi realizada avaliação dos efeitos do extrato nos canais de troca de Na^+/Ca^{2+} e na ATPase Na^+/K^+ dependente, relacionados ao vasorelaxamento em condições de hipotensão. Evidenciou-se que o extrato de curcuma promoveu vasorelaxamento no endotélio das artérias mesentéricas superiores dos ratos, provavelmente por conta da estimulação dos canais de Na^+/Ca^{2+}. Ainda, nas concentrações de 30, 100 e 300 µg/mL, o mesmo foi capaz de inibir a vasoconstrição causada pela fenilefedrina, de maneira concentração-dependente (**2679**).

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Os estudos clínicos fase I envolvendo *C. longa*, seus derivados e produtos isolados, estão sumarizados na Tabela 4, totalizarando 18 trabalhos. De uma forma geral, *C. longa*, seus derivados, curcumina e curcuma em associação com outras plantas medicinais foram capazes de produzir os seguintes efeitos em indivíduos saudáveis: melhora na complacência da carótida arterial (**58**), melhora na função endotelial (59), diminuição dos níveis de triacilgliceróis totais (**185, 473, 2658, 2447**), LDL (**185, 473, 1267**) e HDL (**185**), inibição da função enzimática do citocromo P450 1A2, aumento da função enzimática do citocromo P450 2A6 (**362**), diminuição do colesterol (**473, 1267**), diminuição dos hormônios andrógenos (**671**), diminuição da peroxidação lipídica (**1673, 1677**), diminuição dos níveis de fibrinogênio (**1674**), contração da visícula biliar (**1700**), aumento significativo na excreção de oxalato urinário (**2052**), aumento dos níveis de insulina sérica pós-prandial (**2231**), ativação da motilidade intestinal (**2980**), diminuição dos níveis de amilase salivar, elevação da atividade da catalase no plasma, redução das concentrações de proteína beta-amiloide no plasma, aumento da mieloperoxidase no plasma sem aumento nos níveis de proteína C-reativa, aumento de óxido nítrico no plasma e diminuição da atividade da alanina amino transferase no plasma (**2447**).

Com relação à segurança de uso de *C. longa*, os trabalhos encontrados na literatura não evidenciaram efeitos adversos graves. Além disso, a administração de comprimidos contendo extrato hidroalcólico dos rizomas de *C. longa* e 10 mg de curcumina, não apresentaram efeitos tóxicos hepáticos ou renais, durante 15 dias (**1674**) e 75 dias (**1677**) e curcuma adicionada à dieta não produziu inibição da absorção de ferro (**2121**).

Tabela 4. Estudos clínicos fase I descritos na literatura consultada para *C. longa*.

Ref[1]	Extrato/ Forma Farmacêutica	Pacientes/Tratamento	Resultado observado
58	**Intervenção:** cápsulas de curcumina **Controle:** cápsulas de placebo	n = 51 mulheres na pós-menopausa 6 cápsulas por dia - 150 mg de curcumina 8 semanas	Complacência da carótida arterial aumentou significativamente no grupo curcumina, enquanto que não foram observadas tais mudanças no grupo placebo. Em suma, a ingestão de curcumina melhora a complacência arterial da carótida em mulheres na pós-menopausa.
59	**Intervenção:** pílulas de curcumina	n = 32 mulheres na pós- menopausa	Os resultados indicaram que a ingestão de curcumina e treinamento aeróbio pode aumentar

		6 pílulas por dia - 150 mg de curcumina 8 semanas	a dilatação fluxo-mediada em mulheres na pós-menopausa, sugerindo que ambos podem potencialmente melhorar o declínio relacionado à idade na função endotelial.
185	**Intervenção:** sachê com pó de curcuma ou curcuma em cápsulas; **Controle:** placebo	n = 36 homens e mulheres 1g ou 4g/dia 6 meses	A concentração plasmática curcumina atingiu um valor médio de 490 nmol/L. A concentração de curcumina foi maior quando administrada em cápsulas do que em pó. Consumo de qualquer das doses de curcuma afetou significativamente os níveis de triacilgliceróis totais, LDL e HDL em 1 mês ou 6 meses. O consumo de curcuma não parece ter um efeito significativo sobre o perfil de lipídeos, entretanto pode aumentar modestamente o colesterol. Os efeitos adversos dos grupos que receberam curcuma foram menores do que no grupo placebo.
362	**Intervenção:** curcumina	n = 16 homens chineses 1000 mg/dia 15 dias	Os resultados indicaram que a curcumina inibe a função enzimática do citocromo P450 1A2 (CYP1A2), uma vez que mostrou uma inibição de 28,6 %, mas melhora a atividade de CYP2A6 (aumento de 48,9 %). Simultaneamente, alguns parâmetros farmacocinéticos relativos à 1,7-dimetilxantina foram afetados pela curcumina. Ou seja, há uma possibilidade de interações erva-droga associada a curcumina.
473	**Intervenção:** extrato de curcuma	n= 33 1g/ 2x por dia 60 dias	Em todos indivíduos testados, observou-se uma diminuição significativa do colesterol total (9,6-12,5%), triglicerideos (16,2-34,3%) e LDL (3,5-17%) no prazo de 15 dias. No entanto, um mínimo aumento, mas não significativo, ocorreu nos niveis de HDL (5,5-8,5%). Além deste efeito hipolipemico do extrato de curcuma houve também uma diminuição da peroxidação lipídica no plasma.
671	**Intervenção:** cápsulas contendo: 100 mg extrato de *C. longa* padronizado em 95% de curcumina; 100 mg de *C. scolymus*; 100 mg de *R. Officinalis*; 100 mg de *S. marinum*; 100 mg de *T. officinalis* e 50 mg de *S. chinensis* **Controle:** cápsulas de placebo	n= 40 mulheres na pré-menopausa 4 cápsulas 2x/dia 5 meses	O suplemento de curcuma em associação com outras plantas não teve efeitos significativos sobre medidas de estrógenos. Os efeitos foram observados somente na fase folicular precoce com diminuição dos hormônios andrógenos: dehidroepiandrosterona (13,2%), desidroepiandrosterona sulfato (14,6%), androstenediona (8,6%) e estrona-sulfato (12,0%).
1267	**Intervenção:** Biscoitos com complexo bioativo de selênio na forma orgânica, quercetina (cebola), curcumina (curcuma) e catequinas (chá verde)	n= 50 100 g/dia 4 meses	Após o consumo dos biscoitos foi observada uma redução significativa do colesterol total, LDL, índice aterogênico, hemocisteína e dimetilarginina assimétrica. Valor de proteina c-reativa não foi significativamente reduzido após o consumo.
1673	**Intervenção:** comprimidos do extrato hidroalcólico dos rizomas, contendo 10 mg de curcumina	n= 30 2 comprimidos/dia 60 dias	Os resultados evidenciaram que uma ingestão diária de curcuma equivalente a 20 mg de curcumina por 60 dias diminui os níveis elevados de peroxidação, tanto o colesterol, HDL e LDL. O efeito foi muito marcante nas pessoas com altos valores de linha de base de compostos peroxidados nestas lipoproteínas, enquanto nenhuma mudança aparente ocorreu

			nas pessoas com baixos valores da linha de base.
1674	**Intervenção:** comprimidos do extrato hidroalcólico dos rizomas, contendo 10 mg de curcumina	n= 30 2 comprimidos/dia 15 dias	A administração de curcuma diminuiu os níveis de fibrinogênio para valores de 240-290 mg/dL . Sem efeitos secundários tais como náusea, diarreia ou constipação. Na dose testada, tratamento com curcuma não tem nenhuma toxicidade hepática ou renal aparente, como mostram os dados sobre as enzimas GOT, GTP , GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina total (direta e indireta).
1677	**Intervenção:** Comprimidos contendo extrato hidroetanólico dos rizomas de curcuma (aproximadamente 10 mg de curcumina)	n= 18 homens 2 comprimidos/dia 75 dias	Os dados mostram que a ingestão de comprimidos de curcuma por 45 dias (com uma dose diária equivalente a 20 mg de curcumina) resulta em uma diminuição significativa nos níveis de peróxidos lipídicos séricos. Não foi observado efeitos colaterais, tais como náuseas, diarréia ou prisão de ventre ao longo do tratamento. Além disso, não houve aparente toxicidade no fígado ou rim, evidenciado pelos dados sobre as enzimas GOT, GPT, GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina total.
1700	**Intervenção:** curcumina **Controle:** placebo	n= 12; dose única de 20, 40 ou 80 mg com 100 mL de água; 0.5, 1.0, 1.5, e 2.0 horas após a administração	A dose de curcumina capaz de produzir uma contração de 50% da vesícula biliar foi de 40 mg. Porém, este estudo não mostrou qualquer relação linear entre o dobro de dosagem curcumina e a duplicação da contração da vesícula biliar.
2052	**Intervenção:** Cápsulas de curcuma **Controle:** Cápsulas de canela	n= 11 2,8 g (7 cápsulas) 8 semanas	A ingestão de cúrcuma levou a um aumento significativo na excreção de oxalato urinário O consumo de doses suplementares de curcuma pode aumentar significativamente os níveis de oxalato urinário, aumentando assim o risco de formação de pedra nos rins em indivíduos susceptíveis. Não houve mudanças significativas na glicemia de jejum ou lipídios, durante as 4 semanas de tratamento.
2121	**Intervenção:** curcuma adicionada a dieta contendo 0,50 g de cúrcuma liofilizada por porção (2,8 g peso fresco contendo 50,13 mg de polifenóis totais em equivalentes de ácido gálico) com arroz **Controle:** chilli adicionado a dieta	n= 30 31 dias	Curcuma adicionada a dieta não inibiu a absorção de ferro. Apesar de ter uma maior quantidade de compostos fenólicos na curcuma, não afetou a observação, conforme observado no outro grupo contendo *chilli.* Em suma, a qualidade e quantidade de fenolicos determina o efeito inibitório dos compostos fenólicos na absorção de ferro.
2144	**Intervenção:** cápsulas contendo extrato de curcuma: 75% curcumina; 23% demetóxicurcumina; 2% bisdemetóxicurcumina	n= 12 10g e 12g 72 horas	Utilizando um método de CLAE com um limite de detecção de 50 ng/mL, apenas um indivíduo teve curcumina livre detectável em qualquer um dos 14 pontos de tempo testados, mas curcumina glicuronídeo e curcumina sulfato foram detectados em todos os indivíduos. Com base no modelo farmacocinético, a área sob a curva para as doses de 10 e 12 g foi estimada: 35,33 e 26,57 µg/mL, respectivamente,

			enquanto que a Cmax foi de 2,30 e 1,73 µg/mL. O Tmax e t1/2 foram estimados em 3,29 e 6,77 h. A proporção de glucuronídeo para sulfato foi de 1,92:1.
2231	**Intervenção:** cápsula contendo 400 mg de curcuma **Controle:** cápsulas de placebo	n= 14 15 cápsulas 120 minutos	A ingestão de 6g C. *longa* aumentou os níveis de insulina sérica pós-prandial, mas não parece afetar os níveis de glicose no plasma ou índice glicemico, em indivíduos saudáveis. Os resultados indicam que a *C. longa* pode ter um efeito sobre a secreção de insulina.
2447	**Intervenção:** cápsulas de raízes de curcuma: 400 mg (contendo 80 mg de curcumina); **Controle:** cápsulas de placebo	n= 38 400 mg (contendo 80 mg de curcumina)/ dia 4 semanas	Curcuma (curcumina) mas não o placebo, produziu as seguintes modificações: redução estatisticamente significativa dos valores de triglicerídeos do plasma, diminuição dos níveis de amilase salivar, elevando capacidades de eliminação de radicais salivar, elevação da atividade da catalase no plasma, redução das concentrações de proteína beta-amiloide no plasma, redução de moléculas de adesão intercelular solúvel no plasma, aumento da mieloperoxidase no plasma sem aumento nos níveis de proteína C-reativa, aumento de óxido nítrico no plasma e diminuição da atividade da alanina amino transferase no plasma.
2658	**Intervenção:** Mistura de especias adicionadas a dieta: cravo, canela, orégano, alecrim, gengibre, pimenta, colorau, alho em pó e curcuma para uma refeição padronizada **Controle:** refeição sem adição das ervas	n= 20 14,5 g	A adição de especiarias reduziu significativamente os triglicérides pós-prandiais.
2980	**Intervenção:** Curry contendo: 0,5 g de curcuma, 0,5 g de pimenta caiena, 3 g sementes de coentro, 0,5 g de sementes de cominho na alimentação **Controle:** Curry sem adição de curcuma na alimentação	n= 8 5,48 mg curcumina, 1,62 mg demetóxicurcumina e 1,15 mg bismetóxicurcumina 12 horas	Curry com curcuma aumentou significativamente a área sob a curva de hidrogênio expirado e encurtou o tempo de trânsito do intestino delgado, comparado com curry não contendo curcuma. Estes resultados sugerem que a curcuma na dieta ativa a motilidade intestinal e fermentação colônica de carboidratos.

[1]numeração das referências segundo planilha Fase II *Curcuma longa*

4.4.2 Fase II

Foram encontrados na literatura, um total de 77 estudos clínicos fase II referentes à *C. longa*, seus derivados, formulações, associações com outras plantas medicinais e composto majoritário (curcumina). A Tabela 5 resume o tipo de intervenção utilizada e os efeitos observados. Assim, podemos verificar que *C. longa* é principalmente empregada para tratamento de osteoartrite (**149; 399; 965; 1065; 1092; 1268**), outras doenças inflamatórias (**198; 199; 288; 289; 1110; 1975; 2175; 2541; 2584**) e distúrbios gastrointestinais (**258;**

1448), como dispepsia (**1784; 2072**) e flatulências (**2072**). Adicionalmente, também, destacaram-se os efeitos de curcuma como um adjuvante na terapia do câncer (**278; 342; 625; 907; 1105; 1173; 2278**), tratamento de desordens dermatológicas (**328; 1707; 2170; 2975**), cicatrização de feridas (**446; 2164; 2841**) e efeitos analgésicos (**29; 2470**). Além disso, em alguns trabalhos foi relatado o perfil farmacocinético em pacientes com neoplasias (**342; 613; 821; 1847**).

Tabela 5. Estudos clínicos fase II descritos na literatura consultada para *C. longa.*

Ref.[1]	Intervenção	Resultado observado
149	Capsulas contendo extratos de *Boswellia carteri* e curcuma	Tratamento da osteoartrite de joelho
399	Cápsulas de RA-11 (ARTREX, MENDAR) padronizada em (*Withania somnifera, Boswellia serrata, Zingiber officinale e Curcuma longa*)	Tratamento da osteoartrite de joelho
965	Cápsulas contendo 30 mg de curcuminoides	Tratamento da osteoartrite de joelho
1065	Cápsulas de Articulin-F (contendo 50 mg de rizomas de curcuma em associação com outras plantas)	Tratamento da osteoartrite
1092	Cápsulas contendo 250 mg de curcuminoides.	Tratamento da osteoartrite de joelho
1268	Cápsulas de curcuma (NR-INF-02)	Tratamento da osteoartrite de joelho
198	Enxaguatório bucal contendo 0,1% do extrato de curcuma e 0,01 % de eugenol	Inibição da formação de placa bacteriana e anti-inflamatório gengival
199	Gel contendo 2% do extrato de curcuma	Tratamento da periodontite
2175	Enxaguatório bucal com extrato de curcuma	Inibição da formação de placa bacteriana e anti-inflamatório gengival
288	Comprimido contendo extrato padronizado "complexo C3 curcumina": curcumina entre 70% e 80%, demetóxicurcumina entre 15% e 25% e bisdemetóxicurcumina entre 2,5% e 6,5%	Tratamento de líquen plano oral
289	Cápsula contendo extrato padronizado "complexo C3 curcumina": curcumina entre 70% e 80%, demetóxicurcumina entre 15% e 25% e bisdemetóxicurcumina entre 2,5% e 6,5%	Não foi efetivo para líquen plano oral na dose testada
1110	Cápsulas contendo 375 mg de curcumina isolada dos rizomas (95% pura)	Anti-inflamatório ocular
1975	Colírio de curcuma	Tratamento da conjuntivite
2541	Curcumina na forma de enema	Tratamento de colite ulcerativa
2584	Curcuma na forma de enema	Tratamento de colite por *C. difficile*
258	Comprimido Cynara™ Turmeric	Tratamento da síndrome do intestino irritável
1448	Colagogo F Nattermann (extratos secos de Schöllkraut e Curcuma)	Tratamento de disturbios gastrointestinais
1784	Cápsulas de *Cynara scolymus*, *Taraxacum officinalis*, *Curcuma longa* e *Rosmarinum officinalis*	Tratamento de dispepsia
2072	Cápsulas contendo 250 mg de rizomas pulverizados	Tratamento de dispepsia e flatulências

278	Cápsulas de curcumina	Adjuvante na terapia de câncer colorretal
342	Comprimido contendo 500 mg de curcumina	Adjuvante na terapia de câncer e avaliação dos parâmetros farmacocinéticos em pacientes com câncer.
625	Pó de curcuma dissolvido em 150 mL de leite	Adjuvante na terapia de leucemia mieloide crônica
907	Cápsulas contendo 0,2 g de extrato dos rizomas por fluido supercrítico	Tratamento de neoplasia intraepitelial escamosa
1105	Pomada contendo extrato etanólico de curcuma	Tratamento de lesões cancerosas
1173	Decocto *Fufangchangtai* com associação de plantas	Adjuvante para tratamento do câncer colorretal.
2278	Óleo de curcuma	Adjuvante para tratamento de câncer de fígado
1594	Cápsulas de P54FP (220mg): 18 mg de curcumina, 2 mg de desmetóxicurcumina e 200 ms de óleos essenciais de espécies de curcuma.	Não teve efeito anti-inflamatório em pacientes com câncer colorretal
613	Cápsulas de ‘‘Curcumin C3 complex’’ (450 mg de curcumina, 30 mg de desmetóxicurcumina e 20 mg de bisdemetóxicurcumina)	Parâmetros farmacocinéticos em pacientes com câncer colorretal
821	Cápsulas contendo 470 mg do extrato padronizado de curcuma (Curcumin C3 complex): 80% curcumina e 20% DMC/BDMC	Parâmetros farmacocinéticos em pacientes submetidos à endoscopia colorretal ou ressecção cirúrgica
1847	Cápsulas P54FP (20 mg de curcuminoides - 18 mg de curcumina e 2 mg de desmetoxicurcumina)	Parâmetros farmacocinéticos em pacientes com câncer colorretal
446	*Patch* mucoadesivo contendo extrato de curcuma e *Centella asiatica*	Cicatrização de feridas da mucosa oral
2164	Creme contendo *Glycyrrhiza glabra*, *Musa paradisiaca*, *Curcuma longa*, *Pandanus odaratissimus*, *Aloe vera* e *óleo de Cocos nucifera*	Cicatrização de feridas em pacientes diabéticos
2841	Pomada de curcuma: 5% de extrato etanólico de curcuma em vaselina	Cicatrização
328	Creme *Itch* contendo 16% do extrato de curcuma, 0,1% do oleo de curcuma em associação com outras ervas	Tratamento de desordens dermatológicas
1707	Creme Herbavate (extrato oleoso de *Calotropis gigantea*, *Curcuma longa*, *Pongamia glabra*, e *Solanum xanthocarpum* em um creme base)	Tratamento de eczema
2170	Creme Herbavate (extrato oleoso de *Calotropis gigantea*, *Curcuma longa*, *Pongamia glabra* e *Solanum xanthocarpum* em um creme base)	Tratamento de eczema
2975	Cápsulas de curcumina	Tratamento de dermatite
1806	Curcuma na dieta	Previne repigmentação em pacientes com vitiligo
29	Cápsula de curcumina	Analgésico
2470	Formulação tópica contendo óleos essenciais de *Boswellia serrata* e *Curcuma longa*	Analgésico
23	Curcuma enriquecida em curcumina (25%) e extrato hidroalcólico de *Tinospora cordifolia* (50%)	Hepatoproteror
964	Cápsulas contendo 30 mg de curcuminoides (sendo 52,93% de curcumina, 21,63% desmetóxicurcumina e 25,43% bisdesmetóxicurcumina)	Melhora função hepática em pacientes com osteoartrite

565	Comprimido Rajanyamalakadi contendo *Salacia oblonga* wall-250 mg, *Curcuma longa* L-125 mg, *Emblica officinalis*-125 mg	Tratamento diabetes tipo II, hipolipemiante e antioxidante
833	Suco *Panchratna* (Amla, Tulsi, Gengibre, hortelã e curcuma) fresco ou processado	Não eficaz para tratamento de diabetes tipo II
968	Cápsulas de curcuma 500 mg (22,1 mg de curcumina)	Adjuvante na nefropatia diabética
2000	Cápsulas contendo 200 mg extrato etanólico de curcuma e 200 mg do extrato aquoso de álho.	Tratamento diabetes tipo II, hipolipemiante
1549	Cápsulas contendo extrato aquoso de curcuma	Hipolipemiante
2132	Cápsula padronizada de curcuminoides NCB-02: contendo curcumina 150 mg, bisdemetóxicurcumina e demetóxicurcumina	Melhora dsfunção endotelial, anti-inflamatório e antioxidante em pacientes com diabetes tipo II
188	Extrato de curcuma	Colagogo
43	Tampão de uso transvaginal com pó dos rizomas de curcuma, folhas de *Azadirachta indica* e *Allium*.	Tratamento de *Trichomonal vaginitis*
186	Cápsulas ou sachês de curcumina	Tratamento de Alzheimer
1725	Cápsulas de "Curcumin C3 Complex" contendo 95% de curcuminoides com 70% a 80% constituído por curcumina, 15% a 25% desmetóxicurcumina, e 2,5% a 6,5% bisdemetóxicurcumina	Não efetivo para tratamento do Alzheimer
237	Colírio "OphthaCare": curcuma em associação com outras ervas	Tratamento de doenças oftalmológicas: catarata pós-operatório, conjuntivite, condições degenerativas e xerose conjuntival
323	Pasta de curcuma em associação com *Azadirachta indica*	Tratamento da sarna
422	Curcumina	Adjuvante na terapia antirretroviral
649	Curcumina	Tratamento de discrasias de células plasmáticas
672	Cápsulas contendo decocto NT: 40% de raiz e haste de ruibarbo, 13,3% de raiz de astragulus, 13,3% de raiz Red Sage, 26-27% de cúrcuma e 6-7% de gengibre seco	Não foi eficaz para tratamento da obesidade. Toxicidade gastrintestinal limitante da dose
728	Extrato etanólico de curcuma (TE), óleo (TO) e oleorresina de curcuma (TOR)	Tratamento da fibrose submucosa
774	Cápsulas contendo *Boswellia Carterii*, *Glycyrrhiza glabra* e *Curcuma longa*	Tratamento da asma
970	Cápsulas dos rizomas de curcuma 500 mg (22,1 mg de curcumina)	Tratamento de nefrite lúpica
1046	Comprimido de curcuma (40 mg de curcumina)	Tratamento de gastrite por *H. pylori*
1113	Comprimido, creme e gel de uso tópico contendo associação de curcuma com outras plantas	Tratamento da acne
1360	Creme contendo *Euphorbia Milli*, *Aloe Vera*, gordura animal e curcuma	Tratamento da leishmaniose
1450	Cápsulas de curcuma	Não altera o estresse oxidativo e inflamação em mulheres com obesidade
1611	Cápsula de curcuma em associação com outras ervas	Anti-HIV
1625	Cápsula contendo rizomas seco de curcuma - 300 mg	Tratamento de úlceras pépticas
2140	Comprimidos de curcuma	Não efetivo para tratamento de ulcera duodenal
1681	Pomada contendo extrato aquoso de *Azadirachta indica*, *Curcuma longa*,	Tratamento de infecções vaginais

	Pongamia glabra, Glycyrrihiza glabra e *Santallum album*	
2173	Cápsula de *Rasayana*: curcuma em associação com outras ervas	Adjuvante no tratamento da tuberculose
2219	Cápsula contendo 250 mg de curcuminoides: curcumina, demetóxicurcumina e bisdemetóxicurcumina na proporção de 1:0,3:0,1	Tratamento da talassemia (sintomas de anemia)
2243	Cápsulas contendo 250 mg de curcuminoides: 1,0:0,6:0,3 curcumina: demetóxicurcumina:bisdemetóxicurcumina	Diminui incidência de infarto do miocárdio em pacientes que realizaram cirurgia de revascularização do miocárdio
2254	Mistura de ervas SZ + NUH da medicina tradicional chinesa em granulos	Tratamento de distúrbios respiratórios do sono
2386	Receita *Lixu Jieyu*: raíz de curcuma em associação com outras ervas	Tratamento da síndrome da fadiga crônica
2469	Cápsulas contendo 500 mg de curcuma fermentada	Diminuição dos níveis de alanina aminotransferase
2657	Creme de beleza feito em casa contendo curcuma, leite e mel	Diminuição de manchas de pele
2972	Comprimidos de curcuma (95% de curcumina)	Supressão de NF-kappaB

[1]numeração das referências segundo planilha Fase II *Curcuma longa*

4.4.2.1 Tratamento da artrite

Dentre os estudos clínicos fase II, seis evidenciaram o efeito de *C. longa* para tratamento da artrite. BADRIA e colaboradores (2002) (**149**) utilizaram cápsulas contendo extratos de *Boswellia carteri* e curcuma, administradas a cada 8 horas, em 60 indivíduos com osteoartrite de joelho durante 3 meses. Estes indivíduos foram comparados frente a placebo e grupo controle. No final dos 3 meses, o grupo tratado mostrou uma significativa redução no grau de derrame no joelho, uma diminuição muito significativa da dor em movimentos passivos e ativos e prolongamento significativo do tempo de caminhada livre de dor. Além disso, observou-se no grupo tratado uma diminuição significativa nos níveis de nitrito e nitrato, um aumento dos níveis de superóxido dismutase e uma diminuição significativa nos níveis de células T $CD4^+$ e células T $CD45RO^+$ no soro.

Estudo clínico de eficácia e segurança foi conduzido utilizando cápsulas de RA-11 (ARTREX MENDAR) padronizada em *Withania somnifera, Boswellia serrata, Zingiber officinale e Curcuma longa* em 90 pacientes com osteoartrite sintomática de joelhos. Comparado ao placebo, a redução média de dor máxima registrada em cada joelho foi significativamente melhor no grupo tratado. Ambos os grupos relataram eventos adversos leves, sem qualquer diferença significativa, entretanto 28 pacientes foram descontinuados. Nenhum relatado de toxicidade relacionada com a droga foi observado, mostrando que a terapia é segura durante 32 semanas (**399**).

Foi avaliada a capacidade dos curcuminoides de *Curcuma longa* na redução da secreção de cicloxigenase-2 em monócitos do fluido sinovial em comparação com diclofenaco de sódico em pacientes com osteoartrite. Para isso, um total de 80 pacientes com osteoartrite do joelho foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu cápsulas contendo 30 mg de curcuminoides, 3 vezes ao dia (grupo curcuminoide) e o outro recebeu 25 mg de diclofenaco de sódio, 3 vezes ao dia (grupo diclofenaco sódico). Após 4 semanas de tratamento, ambos os grupos diminuiram significativamente secreção da enzima cicloxigenase-2, porém não houve diferença significativa entre os grupos (**965**).

KULKARNI e colaboradores (1991) (**1065**) realizaram estudo para avaliar o efeito de cápsulas de Articulin-F (450 mg de *Withania somniferu*, 100 mg de *Boswellia serrala*, 50 mg de rizomas de *C. longa* e 50 mg de complexo de zinco) em um ensaio duplo-cego, placebo controlado, randomizado em 42 pacientes com osteoartrite. Após um período de três meses, o tratamento com o Articulin-F resultou em queda significativa na intensidade da dor e escore de incapacidade. Avaliação radiológica, no entanto, não mostrou alterações significativas em ambos os grupos. No grupo que recebeu Articulin-F dois pacientes relataram náuseas, três dermatite e três dor no abdômen, porém estes efeitos secundários não justificaram a suspensão da terapia medicamentosa.

Estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de cápsulas contendo 250 mg de curcuminoides em pacientes com osteoartrite de joelho. Cento e sete (107) pacientes com osteoartrite de joelho primária com escore de dor igual a 5 foram randomizados para receber ibuprofeno (800 mg por dia) ou cápsula de curcuminoides (2 g por dia) durante 6 semanas. Em ambos os grupos houve uma significativa melhora nos escores médios de dor em nível de caminhada, dor ao subir escadas e funções do joelho em comparação com os valores basais. Não houve diferença nos parâmetros entre os pacientes que receberam ibuprofeno e curcuminoides. Dez pacientes (20,8%) no grupo curcuminoides apresentaram dispepsia, enquanto que pacientes do grupo ibuprofeno apresentaram irritação gastrointestinal. Não houve diferença significativa de eventos adversos entre os dois grupos (33,3% versus 44,2%, extrato de curcuma e grupo ibuprofeno, respectivamente). Em suma, cápsulas de curcuminoides parecem ser igualmente eficazes e seguras como ibuprofeno para o tratamento de osteoartrite de joelho (**1092**).

MADHU e colaboradores (2013) (**1268**) avaliaram o efeito de cápsulas NR-INF-02 contendo extrato padronizado de *C. longa* (1000 mg/dia) em 120 pacientes com osteoartrite de joelho. Após 42 dias de tratamento, a análise dos escores de dor com cápsulas de curcuma

mostrou redução significativa em comparação com placebo. Além disso, grupo tratado com curcuma mostrou uma significativa diminuição no uso de medicamentos de resgate, juntamente com melhora clínica em comparação com placebo. Somente dois pacientes do grupo NR-INF-02 relataram dispepsia como efeito adverso. O estudo demonstrou a segurança e eficácia de NR-INF-02 como uma opção de tratamento útil para pacientes com osteoartrite de joelho.

4.4.2.2 Tratamento de distúrbios gastrointestinais

Comprimidos de *C. longa* (Cynara™) foram avaliados quanto aos seus efeitos sobre os sintomas da síndrome do intestino irritável (SII). Os pacientes foram alocados em dois grupos: 1 comprimido (n=102) e 2 comprimidos (n=105) por dia, durante 8 semanas. Prevalência da SII diminuiu significativamente em ambos os grupos de 53% e de 60% entre o início e após o tratamento, nos grupos de um ou dois comprimidos, respectivamente. A análise pós-estudo revelou uma redução significativa no escore de dor abdominal/desconforto de 22% e 25%. Melhorias significativas foram verificadas em todos os parâmetros relacionados à qualidade de vida de 5% e 36% em ambos os grupos. Cerca de 2/3 de todos os pacientes relataram uma melhora nos sintomas após o tratamento e uma mudança favorável no padrão intestinal. Não houve diferenças significativas entre os grupos.

NIEDERAU e colaboradores (1999) (**1448**) avaliaram os efeitos do Colagogo F Nattermann (extratos secos de celidônia e curcuma) em comparação com placebo em pacientes com dor abdominal ou cólicas no quadrante superior direito devido à discinesia biliar. O colagogo foi avaliado em 39 indivíduos e placebo em 37 pacientes durante 3 semanas, respectivamente. A redução da dor e cólicas foi mais rápida durante a primeira semana de tratamento em pacientes que receberam Colagogo F quando comparados com aqueles que receberam placebo. A redução de outras queixas, como sensação de estar cheio, intolerância alimentar, náuseas e vômitos foi semelhante nos pacientes que receberam Colagogum F versus placebo durante todo o período de tratamento. Não houve relatos de efeitos colaterais em pacientes que receberam o Colagogo F.

Os efeitos de cápsulas de Cinarepa, contendo mistura de extratos secos de folha de alcachofra (*Cynara scolymus*) 15% de ácido clorogênico, raiz de dente de leão (*Taraxacum officinalis*) 2% de inulina, rizoma de curcuma (*Curcuma longa*) 95% de curcumina e óleo essencial de broto de alecrim microencapsulado (*Rosmarinum officinalis*) foram observados em pacientes com diagnóstico clínico da dispepsia funcional durante 60 dias. A gravidade dos

8 sintomas de dispepsia foi auto-avaliada numa escala de 10 pontos para os 311 pacientes do estudo. Adicionalmente, o perfil lipídico e função hepática foram observados. Uma redução gradual dos sintomas, estatisticamente significativa, foi observada no dia 30 até o último dia de tratamento. Resposta clínica global, definida como uma redução de 50% nos escores totais de todos os sintomas foi registrada em 38% dos pacientes em 30 dias e em 79% em 60 dias. Os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides diminuiram em 6-8% sobre os valores basais. Transaminases (AST, ALT) e as concentrações de gama GT diminuíram 13-20 U/L em pacientes com valores basais relativamente elevados (**1784).**

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado foi realizado com cento e dezesseis (116) pacientes adultos com dispepsia ácida, dispepsia flatulenta ou dispepsia atônica. Foi avaliada a eficácia de cápsulas contendo 250 mg de rizomas pulverizados em comparação com placebo e outro medicamento composto de ervas. Cada paciente recebeu duas cápsulas, 4 vezes por dia, durante 7 dias, para todos os tratamentos. 53% dos pacientes que receberam placebo responderam ao tratamento, enquanto que 83% dos pacientes que receberam medicamento referência e 87% dos pacientes que receberam curcuma responderam positivamente ao tratamento. As diferenças de eficácia entre placebo e drogas ativas foram estatisticamente significativas e clinicamente importantes. Efeitos colaterais leves foram observadas com frequência semelhante nos três grupos. No grupo curcuma foi observado: nauseas, diarreia, dor de cabeça, cansaço e sonolência (**2072**).

4.4.2.3 Tratamento de desordens dermatológicas

Creme *Itch* contendo extratos de *C. longa* (16%), *Crocus sativus* (0,025%), *Santalum álbum* (8%), *Veteveria zizanioides* (0,5%), *Abelmoschus moschatus* (0,1%), *Lawsonia inermis* (3%), *Ocimum sanctum* (3%), *Glycyrrhiza glabra* (0,5%), óleo de curcuma (0,1%), Surasar (0,5%) e *Swarna bhasma* (0,00032%) foi avaliado por CHATTERJEE e colaboradores (2005) (**28**) em crianças e adultos com desordens dermatológicas. Nos 46 pacientes recrutados, os efeitos primários foram avaliados utilizando escala de prurido, escala composta dos sintomas clínicos de queratinização, escoriação e fissura da pele. Creme base foi utilizado como placebo. Parâmetros de eficácia secundária foram avaliados pela melhora clínica dos sintomas. Após 1 semana de tratamento, foi possível observar uma redução estatisticamente significativa do prurido e melhora clínica geral nos pacientes, comparado com os valores iniciais. Em três pacientes do grupo tratado foram observados irritação local da pele e

sensação de queimadura. Por outro lado, dermatite foi verificada em dois pacientes do grupo controle.

A eficácia e segurança do creme de Herbavate (extrato oleoso de *Calotropis gigantea*, *Curcuma longa*, *Pongamia glabra* e *Solanum xanthocarpum*) no tratamento de pacientes ambulatoriais com eczema foram verificadas por RAWAL e colaboradores (2009) (**1707**). Neste sentido, cento e cinquenta (150) pacientes foram submetidos à aplicação tópica de Herbavate duas vezes por dia, durante 4 semanas. Mudança no escore de sintomas de eczema (eritema, descamação, espessamento e comichão) foi avaliada semanalmente. A melhora clínica na pontuação dos sintomas no final do estudo, em comparação com o início do tratamento foi significativa para todos os sintomas avaliados. Uma redução significativa na pontuação dos sintomas foi observada a partir do final da primeira semana. Tolerância local foi boa, apenas 5 pacientes relataram efeitos colaterais que melhoraram com o uso continuado. Destes, quatro relataram queimadura leve no local da aplicação e apenas 1 paciente relatou hiperpigmentação. Entretanto, nenhum paciente descontinuou o uso devido aos efeitos colaterais. Os autores concluem que Herbavate parece uma boa opção alternativa para o manejo de pacientes ambulatoriais com eczema. Estudo semelhante utilizando Herbavate foi realizado por VYAS e colaboradores (2010) (**2170**), porém o número de participantes foi menor (n= 32).

Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo foi conduzido para avaliar a eficácia de cápsulas de curcumina para reduzir a dermatite decorrente de tratamento por radiação em pacientes com câncer de mama. Após a randomização, os pacientes receberam 12 cápsulas de 500 mg de curcumina ou placebo diariamente durante o curso de tratamento por radiação. Em seis pacientes que receberam irradiação de mama total, a curcumina reduziu significativamente a gravidade de dermatite (*p=0,018*), mas não o eritema (*p=0,884*) em relação ao placebo. Análises adicionais sugerem que a curcumina pode aliviar a dor no local de tratamento (*p=0,055*). Desta forma, os autores sugerem que a curcumina é uma intervenção não-tóxica promissora para a dermatite associada ao tratamento por radiação em pacientes com câncer de mama (**2975**).

4.4.2.4 Efeito cicatrizante

As propriedades cicatrizantes de *C. longa* foram observadas em três estudos clínicos fase II da literatura consultada (**446; 2164; 2841**). DAS (2011) (**446**) avaliou os efeitos de um *patch* mucoadesivo contendo extratos de *C. longa* e *Centella asiatica* em 10 pacientes com

lesões na mucosa oral. O tempo médio de cicatrização do grupo tratado e grupo placebo foi de 36,6±0,46 horas e 52,16±2,82 horas, respectivamente. Ou seja, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre grupo tratado e placebo, evidenciado a eficácia do *patch* contendo curcuma e centella para cicatrização da mucosa bucal.

A eficácia de um creme contendo *Glycyrrhiza glabra*, *Musa paradisiaca*, *Curcuma longa*, *Pandanus odaratissimus*, *Aloe vera* e óleo de *Cocos nucifera* foi avaliada na cicatrização de úlceras do pé em pacientes com diabetes tipo II. Os resultados foram comparados com creme de sulfadiazina de prata padrão utilizando 40 pacientes, os quais foram acompanhados durante 5 meses. Os resultados mostratam uma diminuição significativa no tamanho da ferida (comprimento e largura) em ambos os grupos de estudo. O tempo médio necessário para a cicatrização da úlcera foi cerca de 43 dias em ambos os grupos. Não foram relatados efeitos adversos em ambos os grupos, evidenciando que o creme fitoterápico foi eficaz e seguro (**2164**).

TARA e colaboradores (2009) (**2841)** conduziram estudo com objetivo de verificar as propriedades cicatrizantes de pomada de curcuma, contendo 5% de extrato etanólico de *C. longa* em vaselina. Um total de 63 mulheres foram divididas alternadamente entre os grupos de estudo e controle. Após o parto, as mulheres foram aconselhadas a aplicar tanto a droga como o placebo a cada 12 horas, durante 10 dias. O processo de cicatrização foi avaliado usando escala REEDA (vermelhidão, edema, equimose, secreção vaginal e adesividade). No sétimo dia pós-parto, a pontuação média de REEDA foi de 2,84±1,68 para o grupo tratamento e 4,35±1,45 para o grupo controle. No décimo dia, a média REEDA para as mulheres do grupo tratamento foi cerca da metade em relação ao grupo controle (2,09 versus 4,10). Quatro dias após a interrupção, a média REEDA para o grupo que utilizou pomada de curcuma foi ainda menor do que para o grupo controle. Não foram observados ou relatados efeitos colaterais durante o estudo.

4.4.2.5 Efeito analgésico

ADHVARYU e colaboradores (2008) (**29**) realizaram estudo com objetivo de investigar os efeitos de cápsulas de curcumina sobre a dor e fadiga em pacientes no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica. A curcumina, o placebo (1 cápsula, a cada 6 horas) e o analgésico de resgate foram prescritos no momento da alta e os escores de dor e fadiga foram avaliados durante 3 semanas. Pontuação de dor e fadiga no terceiro dia de tratamento foi semelhante nos dois grupos. Entretanto, na primeira e segunda semanas, os

escores de dor do grupo tratado foram significativamente menores, ou seja, 15±5,204 versus 30±13 no grupo placebo. Todos os pacientes não apresentaram dor na terceira semana. Escores de fadiga nas três semanas de tratamento foram significativamente menores no grupo tratado, ou seja, 2,16±1,748, 1 e 0, respectivamente, contra 5,16±1,375, 4,20±1,633, e 1 para o placebo. O uso de comprimidos analgésicos foi significativamente menor no grupo tratado, ou seja, 6,96±1,837 versus 39,32±16,509 no grupo placebo.

Formulação tópica contendo óleos voláteis de *Boswellia serrata* e *Curcuma longa* foi avaliada comparando seus efeitos analgésicos frente ao *spray* de diclofenado de sódio 1% (m/m), em trinta pacientes. Utilizando Escala Analógica Visual, os escores médios de dor no final de sete dias de tratamento mostram que o uso do *spray* de diclofenaco de sódio reduziu em 72,13%, enquanto a formulação de óleo reduziu em 92,06%. Além disso, formulação de óleo foi comparável com *spray* de diclofenaco de sódio na redução da dor em repouso, em movimento e pressão. Por Escalas de Categoria Verbais ou Visuais, a formulação do óleo volátil diminuiu a pontuação média de dor em 87,30% durante o período de sete dias, enquanto que o *spray* de diclofenado de sódio diminuiu apenas em 63%. O escore médio de sinais clínicos de inflamação avaliado em uma escala de 5 pontos mostrou decréscimo de 70% com *spray* de diclofenaco e 90% com a formulação de óleo volátil. Não houve relato de eventos adversos de pacientes que receberam a formulação de óleo. Os resultados confirmam a eficácia, segurança e tolerabilidade da formulação de óleos comparável ao *spray* de diclofenado disponível comercialmente. Em virtude da sua eficácia e segurança, os autores recomendam a formulação para o tratamento de lesões agudas dos tecidos moles (**2470**).

4.4.2.6 Avaliação da toxicidade e parâmetros farmacocinéticos

Os efeitos de comprimidos de curcumina (500 mg) foram avaliados em 25 pacientes com uma das seguintes condições de alto risco: a) câncer de bexiga urinária recentemente ressecado; b) carcinoma de pele doença de Bowen; c) neoplasia uterina intra-epitelial cervical; d) leucoplasia oral, e e) metaplasia intestinal do estômago. A curcumina foi administrada por via oral, durante 3 meses. A dose inicial foi de 500 mg/dia, sob condição de não aparecimento de toxicidade maior ou igual ao grau II em, pelo menos, três doentes consecutivos. A partir disso, a dose foi então aumentada para outro nível, na ordem de 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 e 12.000 mg/dia. A concentração de curcumina no soro e na urina foi determinado por CLAE. Os resultados mostraram que não houve toxicidade relacionada com o tratamento até 8.000 mg/dia. Acima disto, o volume da droga foi inaceitável para os

pacientes. A concentração sérica de curcumina geralmente atingiu um pico 1 a 2 horas após a ingestão oral de curcumina e diminuiu gradualmente dentro de 12 horas. As concentrações médias de pico no soro depois de ingerir 4.000 mg, 6.000 mg e 8.000 mg de curcumina foram de 0,51 µM , 0,63 µM e 1,77 µM, respectivamente. A excreção urinária de curcumina foi indetectável (**342**).

GARCEA e colaboradores (2005) (**613**) avaliaram a hipótese de que os níveis farmacologicamente ativos de curcumina podem ser medidos no tecido colorretal de seres humanos através dos níveis de proteina 1-metilguanosina e COX-2. Para isso, 12 pacientes com câncer colorretal receberam cápsulas do complexo C3 de curcumina, contendo 450 mg de curcumina, 30 mg de desmetóxicurcumina e 20 mg de bisdemetóxicurcumina, durante 7 dias. As concentrações de curcumina em tecido normal e colorretal maligno de pacientes recebendo 3.600 mg de curcumina foram de 12,7 e 7,7 nmol/g, respectivamente. Sulfato de curcumina e curcumina glicuronídeo foram identificados no tecido destes pacientes. Somente traços de curcumina foram encontrados na circulação periférica. Níveis de 1-metilguanosina foram 2,5 vezes mais elevados no tecido maligno, em comparação com tecido normal. Administração de curcuminoides (3.600 mg) resultou em uma diminuição dos níveis 1-metilguanosina enquanto que os níveis de COX-2 no tecido colorretal maligno não foram afetados. Os resultados sugerem que uma dose diária de 3,6 g de curcuminoides atinge níveis farmacologicamente eficazes no tecido colerretal, com distribuição insignificante de curcumina em outros órgãos (**613**).

Recentemente, outro trabalho foi realizado utilizando complexo C3 de curcumina por IRVING e colaboradores (2013) (**821**). Objetivando obter informações de segurança e tolerância, foram avaliados os níveis de curcuminoides na mucosa colorretal de pacientes submetidos à endoscopia colorretal ou ressecção cirúrgica. Complexo C3 de curcumina (2,35 g) foi administrado, uma vez por dia, durante 14 dias antes da biópsia endoscópica ou ressecção do cólon. Análise de curcuminoides no plasma, urina, e na mucosa do cólon foram conduzidos por CLUE-UV com a caracterização por espectrometria de massa. Seis pacientes relataram eventos adversos gastrointestinais leves. Curcuminoides foram detectáveis em 9 das 24 amostras de plasma, em todas amostras de urina e na mucosa do cólon de todos os participantes biopsiados. O valor médio nos tecidos foi de 48,4 µg/g (127,8 nmol/g) de curcuminoides. O maior conjugado, a curcumina glicuronídeo, foi detectada em 29 de 35 biópsias. Altos níveis de curcumina tópica persistiram na mucosa até 40 horas pós-administração. Em resumo, os níveis farmacologicamente ativos de curcumina foram

recuperados a partir da mucosa do cólon. A terapia utilizada é segura e os pacientes suportam o seu uso em ensaios de longa duração.

Em estudo de escalonamento de dose, SHARMA e colaboradores (2001) (**1847**) avaliaram o perfil farmacodinâmico e farmacocinético de curcumina em humanos, utilizando cápsulas P54FP (20 mg de curcuminoides: 18 mg de curcumina e 2 mg de desmetóxicurcumina). O estudo foi realizado com doses entre 440 e 2.200 mg/dia, contendo 36-180 mg de curcumina com quinze pacientes com câncer colorretal avançado refratário a quimioterapias padrão durante 4 meses. As cápsulas de curcuminoides foram bem toleradas e a toxicidade limitante da dose não foi observada. Nem curcumina, nem os seus metabólitos foram detectados no sangue ou na urina, mas curcumina foi recuperada a partir das fezes. Sulfato de curcumina foi identificado nas fezes de um paciente. A ingestão de 440 mg de curcuminoides por 29 dias foi acompanhada por uma diminuição de 59% na atividade de glutationa S-transferase linfocítica. Em doses mais elevadas, este efeito não foi observado. Doença radiologicamente estável foi demonstrada em cinco pacientes durante 2-4 meses de tratamento. Os resultados sugerem que as cápsulas de curcuminoides podem ser administradas com segurança a pacientes em doses de até 2,2 g por dia, equivalente a 180 mg de curcumina e também que a curcumina possui baixa biodisponibilidade oral, em seres humanos e pode sofrer o metabolismo intestinal.

4.4.3 Fase III

Estudos clínicos de eficácia e segurança foram conduzidos com o produto isolado, curcumina (**716, 1109**) e com um produto contendo *C. longa* em associação com outras plantas medicinais, denominado Geriforte (**170**). Estes estudos avaliam os efeitos da curcumina no tratamento de pacientes com colite ulcerativa (**716**) e pseudotumores orbitais (**1109**). Geriforte foi avaliado quanto aos seus efeitos antioxidantes em pacientes geriátricos (**170**).

HANAI e colaboradores (2006) (**716**) conduziram ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico (8 hospitais) com o objetivo de avaliar o efeito da curcumina em prevenir as recaídas de pacientes com colite ulcerativa. Oitenta e nove pacientes (n=89) receberam cápsulas de curcumina ou placebo, 1g depois do almoço e 1g após a refeição da noite, além de sulfassalazina ou mesalamina durante 6 meses. Adicionalmente os pacientes foram avaliados seis meses após o tratamento. Dos 43 pacientes que receberam curcumina, ocorreram somente 2 recaídas durante os 6 meses de terapia (4,65%), ao passo que 8 dos 39

pacientes (20,51%) no grupo placebo apresentaram recaídas. Após o seguimento de 6 meses, 8 pacientes adicionais do grupo de curcumina e seis pacientes do grupo placebo tiveram recaídas. Os autores concluíram que a curcumina é um medicamento promissor e seguro para manter a remissão em pacientes com colite ulcerativa.

Estudo clínico foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia de cápsulas contendo curcumina para tratamento de pseudotumores orbitais. Oito pacientes foram tratados com cápsulas (375 mg, 3 vezes ao dia) por um período de 6 a 22 meses, variando até regressão completa dos sinais e sintomas, ou seja, resolução completa do tumor e retorno do movimento ocular normal ou então, não melhoria observada. Dos 5 pacientes que completaram o estudo, houve recuperação completa em quatro, enquanto um paciente ainda tinha restrição parcial do movimento ocular, sendo que o inchaço regrediu em todos os pacientes. Dois pacientes (25%) relataram diplopia, porém a visão não foi afetada em nenhum paciente (**1109**).

Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado por BENERJEE e colaboradores 2011 (**170**) para avaliar a eficácia de Geriforte no perfil antioxidante e sua segurança de uso em pacientes geriátricos. Cada comprimido de Geriforte é composto por: *Capparis spinosa* – 13,8 mg, *Terminalia arjuna* – 6,4 mg, *Withania somnifera* – 30 mg, *Asparagus racemosus* – 20 mg, *Glycyrrhiza glabra* – 20 mg, *Centella asiatica* – 20 mg, *Terminalia chebula* – 15 mg e *Curcuma longa* – 5 mg. Para o estudo foram avaliados 89 pacientes geriátricos e 22 pessoas saudáveis, os quais receberam 2 comprimidos de Geriforte ou placedo, duas vezes ao dia, durante 6 meses. Os resultados mostraram melhora significativa das propriedade antioxidantes, determinadas pelos ensaios enzimáticos e não enzimáticos em pacientes geriátricos tratados com Geriforte, em comparação com os pacientes tratados com placebo e grupo controle (pacientes saudáveis). Não houve efeitos adversos significativos em qualquer um dos grupos avaliados. Função hepática, renal e os parâmetros hematológicos permaneceram inalterado durante o estudo.

4.4.4 Fase IV

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.4.5 Estudos observacionais

4.4.5.1. Farmacológicos

CHOTCHOUNGCHATCHAI e colaboradores (2012) (**402**) realizaram estudo acerca da utilização de plantas no tratamento de diversas enfermidades em hospital da Tailândia. *C. longa* apresentou-se dentre as plantas relatadas, incluindo associações. Observou-se dois relatos da utilização de associação de curcuma a outras espécies, sendo no primeiro relato utilizada para tratamento de dor muscular, desconforto corporal e inchaço muscular e nas articulações. Nesta associação, foi feita a moagem dos 9 componentes e aquecimento da mistura por vapor. No segundo relato o decocto de 14 plantas foi preparado para tratamento de dor muscular, desconforto corpóreo, tratamento da coriza e asma e nos cuidados pós-parto da saúde materna. Ainda, relatou-se a utilização de *C. longa* isoladamente, sob a forma de cápsulas de uso oral, para tratamento de inchaço e desconforto abdominal, dispepsia, sendo utilizada também como carminativa.

Um estudo com 1012 pacientes foi realizado por SINGH e colaboradores (2002) (**1928**) para avaliar o manejo da asma e a utilização de medicina complementar. Estes pacientes responderam um questionário acerca dos principais sintomas, gravidade da doença e quais são os tipos de terapia complementar utilizadas. Curcuma e gengibre foram os alimentos mais relatados para aliviar os sintomas de um ataque de asma, sendo reportados por 64 e 71 pacientes, respectivamente.

NG e colaboradores (2012) (**1443**) realizaram estudo para avaliar a associação da ingestão de curry com a função pulmonar em pessoas fumantes e não-fumantes. A frequência de consumo de curry, fatores de risco respiratórios e espirometria foram medidos em um estudo de base populacional de 2.478 idosos chineses com idade a partir de 55 anos. Os resultados mostraram que a média de VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) associada ao consumo de curry foi 9,2% maior entre os fumantes atuais, 10,3% entre os ex-fumantes e 1,5% maior entre os não-fumantes. Evidenciando assim, que uma dieta rica em *curry* (curcuma) foi significativamente associada com uma melhor função pulmonar.

Associação entre o nível de consumo habitual de *curry* e função cognitiva em idosos asiáticos foi avaliada por NG e colaboradores (2006) (**3067**). Em uma coorte de base populacional com 1.010 indivíduos asiáticos idosos não dementes com idades entre 60-93 anos, os autores compararam os escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) para três categorias de consumo de *curry* (especificamente *curry* rico em curcuma). Aqueles que consumiam *curry* "eventualmente" “frequentemente” ou “muito frequentemente" tiveram significativamente os melhores escores do MEEM em comparação com indivíduos que

"nunca" ou "raramente " consumiam *curry*. Sugerindo assim, evidências de um melhor desempenho cognitivo relacionado ao consumo de *curry.*

4.4.5.2 Toxicológicos

HATA e colaboradores (1997) (**729**) relataram caso de mulher de 31 anos com eritema no dorso de suas mãos. Essas erupções acometeram a paciente por 1 ano, sendo no período de 10 semanas aplicados seis tipos de medicamentos tópicos, incluindo a curcuma, mas as lesões tornaram-se piores duas semanas antes da aplicação do medicamento à base da planta. O exame clínico demonstrou claramente eritrema edematoso delimitado, pápulas e vesículas no dorso das mãos. Pomada à base de valerato de diflucortolona foi aplicada e as lesões desapareceram. Cabe salientar que o autor não relata a causa do eritema, não sendo atribuída ao uso de curcuma, apenas não evidenciou melhora após o uso desta.

FISCHER e AGNER (2004) (**587**) relataram dois casos de dermatite de contato causada por curcumina. No primeiro caso, homem de 53 anos de idade desenvolveu dermatite aguda de contato após procedimento de cirurgia ortopédica. Solução de cor amarela contendo clorexidina foi utilizada para a desinfecção da pele antes da cirurgia. A solução apresentava digluconato de clorexidina (500 mg), curcumina (50 mg) e etanol a 83%. O eczema foi restrito à área exposta à solução de clorexidina e foi tratado com corticoide tópico. Após o desaparecimento do eczema, o paciente foi testado com solução padrão europeu, contendo curcumina em etanol. Ambos os testes com curcumina demonstraram reação positiva nos testes de sensibilidade. Não houve reação ao gluconato de clorexidina e ao acetato de clorexidina. Concluiu-se que a dermatite de contato foi provocada por alergia à curcumina.

No segundo caso citado no trabalho, mulher de 56 anos de idade desenvolveu eczema com prurido em torno de cateter jugular-venoso que tinha sido utilizado por 10 semanas para hemodiálise. O cateter havia sido desinfectado várias vezes com solução de clorexidina de coloração amarelada. Testes de contato demonstraram reação para curcumina 1% em vaselina e curcumina 0,05% em etanol, sendo esta a responsável pelo eczema desenvolvido pela paciente.

Outro estudo relatou caso de mulher de 43 anos que apresentou coceira e dermatite após a aplicação de "kumkum" (mistura de pó de curcuma com pequena quantidade de cal, resultando em pó de coloração vermelho escarlate) durante seis meses. Além disso, a paciente relatou coceira no rosto após a aplicação de pasta de curcuma, obtida após moagem da planta

com algumas gotas de água. A paciente foi submetida a testes de sensibilidade à curcuma, apresentando reação positiva em todas as aplicações realizadas (**1111**).

NATH e THAPPA (2007) (**1427**) realizaram estudo para caracterizar clinicamente a dermatite induzida por kumkum (derivado de curcuma, podendo ser encontrado como pó ou solução) e identificar, por testes de sensibilidade, os alérgenos envolvidos. No total, 46 pacientes com dermatite induzida por kumkum (idade média de 47 anos; relação sexo feminino:masculino de 1,8:1) foram investigados. A testa foi o local mais comumente envolvido (31/46), seguida pela área da glabela (16/46), dentre outras. Dermatite de contato pigmentada foi encontrada em 35 pacientes (76,1%) e dermatite de contato alérgica em 11 pacientes (23,9%). Teste adesivo foi realizado em 25 pessoas, sendo a maior porcentagem de reação alérgica para o timerosal (18/25, 72%), seguido pela mistura de galato (12/25, 48%).

Relato de caso de bloqueio atrioventricular após uso de cápsulas contendo curcumina foi realizado por LEE e colaboradores (2011) (**1141**). Homem de 38 anos apresentando 2 horas de tontura repentina e dor no peito, com ausência de falta de ar e presença de sudorese e náuseas. Na clínica, eletrocardiograma inicial demonstrou bloqueio atrioventricular. Ao exame físico apresentava pressão arterial normal de 110/58 mmHg. No dia seguinte, seu ecocardiograma não revelou doença cardíaca estrutural. O paciente relatou ingestão de cápsulas de curcuma (curcumina) por um mês, utilizando cerca de 20-30 comprimidos duas vezes por dia. Amostras foram enviadas para análise e as autoridades competentes foram notificadas. No terceiro dia, o ritmo cardíaco voltou ao normal e para elucidar a relação causal, administrou-se a mesma quantidade de comprimidos e monitoramento foi realizado. Dois dias depois da re-admissão, foram revelados múltiplos episódios de bloqueio atrioventricular, concluindo-se que os comprimidos contendo curcumina foram os causadores do bloqueio cardíaco. Após nove dias de observação o paciente recebeu alta.

Efeitos adversos hepáticos foram relatados devido ao uso de medicamento analgésio que contem extrato de *Curcuma longa*, comercializado pelo nome de Fortodol. Uma mulher de 47 anos foi diagnosticada com hepatite após uso de 1-2 cápsulas por dia durante 2-3 semanas. Várias semanas após o término do uso de Fortodol que suas enzimas hepáticas voltaram ao normal. Mais quatro casos de hepatite associado ao uso deste medicamento foram reportadas após 2-6 semanas de tratamento. Em três destes quatro casos os pacientes fizeram uso de outros medicamentos associados com o aumento das enzimas hepáticas. Em dois casos, as enzimas hepáticas normalizaram após a retirada do Fortodol, outro paciente estava se recuperando e um faleceu. No mesmo período, a Agência de Produtos Médicos da Suécia

recebeu 4 notificações de toxicidade hepática, incluindo um caso fatal. Entretanto, após análise das cápsulas utilizadas por este paciente foi evidenciado um conteúdo não declarado de nimesulida de 422 mg por cápsula (**2786**).

Relato de caso de paciente submetido a terapia com Dextran sulfato de sódio (Liposorber®) para o tratamento de hiperlipidemia, o qual teve três episódios de reação anafilática (hipotensão, bradicardia, dispnéia e rubor) após o início da terapia com curcuma. Homem de 58 anos de idade, com uma significativa história cardíaca, faz uso da terapia com Liposorber à 10 anos sem queixa até dezembro de 2009, quando começou a ter reações anafiláticas no momento do tratamento. Neste sentido, o paciente foi questionado quanto ao uso de algum outro medicamento ou suplemento que pode ter dado início às reações adversas. O paciente relatou que tinha começado a tomar curcuma, cerca de uma semana antes de sua primeira reação anafilática. Todas as manhãs, o paciente fazia uso de "várias colheradas de curcuma dissolvida em água" com a esperança de que iria melhorar a sua "sensação de bem-estar geral". Com o objetivo de verificar se estes efeitos eram devido ao uso de curcuma, o paciente concordou em parar de tomar o suplemento por duas semanas antes de realizar nova terapia com Liposorber. Voltando a clínica duas semanas depois, o paciente foi capaz de completar o processo com Liposorber sem nenhum incidente (**15**).

SOOD e colaboradores (2008) (**1957**) realizaram estudo sobre interações clinicamente significativas causadas pelo uso concomitante de suplementos alimentares e medicamentos. Foram avaliados 1795 pacientes em diferentes clínicas especializas, sendo que, dentre estes, 710 pessoas faziam uso de suplementos alimentares. A utilização concomitante de medicamentos foi obtida a partir dos prontuários. O programa Lexi-Interact foi utilizado para avaliar o significado clínico potencial de cada interação. Para dois pacientes foi observado potencial interação de curcuma com agentes antiplaquetários. Estas interações apresentavam significado clínico, ou seja, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados ou deve-se modificar a terapia.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

O extrato de *C. longa* é principalmente utilizado no tratamento da osteoartrite (**149; 399; 965; 1065; 1092; 1268; 3198**), apresentando ação anti-inflamatória e antioxidante (**3198**). Adicionalmente, também, destacaram-se os efeitos de curcuma para tratamento de distúrbios gastrointestinais (**258; 1448**), como dispepsia (**1784; 2072**) e flatulências (**2072**),

tratamento de desordens dermatológicas (**328; 1707; 2170; 2975**), cicatrização de feridas (**446; 2164; 2841**) e efeitos analgésicos (**29; 2470**).

4.5.1 Vias de Administração

Uso oral.

4.5.2 Dose Diária

Uso adulto. A dose diária, de acordo com a posologia é de 1 g/dia (**3198**).

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

A dose habitual para adultos é de 2 cápsulas (250 mg) a cada doze horas, ou seja, duas tomadas diárias, totalizando 500 mg de medicação a cada tomada (**3198**).

4.5.4 Período de Utilização

O tempo do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas e da evolução da doença, não havendo restrições específicas para o uso prolongado deste medicamento, conforme literatura consultada. O tempo de uso ficará a critério do profissional de saúde (**3198**).

4.5.5 Contra Indicações

Pacientes que tenham alergia à curcumina e *Curcuma longa*, ou a outros componentes da fórmula. Pacientes que estejam fazendo uso de medicações que alterem suas características de coagulação como antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, heparina de baixo peso molecular e agentes trombolíticos, pois pode haver aumento no risco de casos de sangramento. Pacientes com riscos de obstrução de vias biliares ou que tenham cálculos biliares, ainda, aqueles com úlceras estomacais e hiperacidez do estômago. É contraindicado para uso em crianças (**3198**).

4.5.6 Grupos de Risco

Não há dados de segurança relativo ao uso da curcumina em portadores de insuficiência hepática e/ou renal, não sendo recomendável o uso da medicação em pacientes nessas condições. As doses de tratamento recomendadas não devem ser excedidas. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (**3198**).

4.5.7 Precauções de uso

O uso da curcumina por via oral mostrou ser bem tolerado pela maioria dos pacientes. Em casos esporádicos foram relatados episódios de menor gravidade como desconforto gastrointestinal. Não há relatos de overdose ou efeito tóxico grave. Em caso de ocorrência de reação de hipersensibilidade, a medicação deve ser imediatamente descontinuada e os sintomas avaliados pelo médico (**3198**).

4.5.8 Efeitos adversos relatados

Raramente podem ocorrer queixas como desconforto gástrico leve e movimentos intestinais mais frequentes (**3198**).

4.5.9 Interações medicamentosas

4.5.9.1 Descritas

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.9.2 Potenciais

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.10 Informações sobre superdosagem

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Efeitos tóxicos graves não foram descritos mesmo em doses excessivas de curcumina, porém, pode haver efeitos relacionados a desconforto gastrointestinal e aumento dos movimentos intestinais com possíveis cólicas e alteração do padrão de evacuação (**3198**).

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Em caso de ingestão acidental excessiva procure imediatamente um médico ou pronto-socorro, informando a quantidade ingerida, horário da ingestão e sintomas (**3198**).

5. INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Principais formas farmacêuticas descritas são cápsulas e comprimidos. Também foi descrita a utilização de cremes (**328; 1360; 1707; 2164; 2170**), pomadas (**1105; 1681; 2841**), gel (**199**), *patch* mucoadesivo (**446**) e soluções, como enxaguatório bucal (**198; 2175**) e colírio (**237; 1975**).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Existe apenas um produto registrado na ANVISA contendo *Curcuma longa*, denominado Motore®, pertencente à empresa Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, disponível em embalagens com 15, 60 e 120 cápsulas. Este produto possui número de registro 105730442, sendo válido até dezembro de 2017. O produto é comercializado sob a forma farmacêutica cápsulas, contendo 250 mg do extrato seco de *Curcuma longa* (equivalente a 50 mg de curcuminoides). Está inserido na categoria dos Anti-inflamatórios/Antireumáticos e, segundo o fabricante, é indicado para o tratamento da osteoartrite e artrite reumatoide, apresentando ação anti-inflamatória e antioxidante.

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade. Atenção: não armazenar em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros, etc.) (**3198**).

5.4 ROTULAGEM

Informação não descrita nas referências consultadas.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Monografia de *C. longa* encontra-se na Farmacopéia Brasileira 5ª Edição (FBV), na Farmacopéia Britânica 2014 e nas monografias da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999). Adicionalmente, *C. longa* está presente no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira 1ª edição, o qual descreve a utilização dos rizomas sob a forma de

infusão para uso como antidispético e anti-inflamatório e tintura como colerético, colagogo, hipolipemiante, antiespasmódico, antiflatulento e anti-inflamatório.

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

No banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), em pesquisa realizada no dia 08 de setembro de 2014, com o termo: "*Curcuma longa*", foram encontrados 7 depósitos de patente para a espécie, que se encontram na Tabela 6.

Tabela 6. Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *Curcuma longa* no INPI.

Base de Dados Brasileira - Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)

Número do pedido/Processo	**Data do depósito**	**Título**
PI 9802521-0	06/08/1998	Processo para obtenção de uma farinha de *Curcuma longa*, mistura à base da dita farinha utilização da mistura na prevenção eliminação e cura de infestação parasitárias em animais de sangue quente e processo para prevenção, eliminação e cura de infestações parasitárias em animais de sangue quente.
PI 9904761-6	27/10/1999	Complemento nutritivo natural baseado em alimentos alternativos e processo de sua preparação
PI 0309467-7	21/04/2003	Composições para prevenção ou tratamento de polenose, nefrite alérgica, dermatite atópica, asma ou urticária
PI 0303487-9	01/07/2003	Uso de composições cosméticas para uso capilar, compreendendo mistura de extratos de açafrão (*Crocus sativus*) e curcuma (*Curcuma longa*) como doador de brilho, fotoprotetor e tonalizador para tons dourado e/ou alaranjado (loiros amarelos)
PI 0508750-3	21/03/2005	Fitocomposição, composição farmacêutica e seu uso
PI 0801401-9	09/05/2008	Gel transdérmico de curcuma
PI 0804524-0	21/10/2008	Emprego dos compostos da *Curcuma longa* em hidrogéis para consumo humano e veterinário

Em pesquisa realizada no sítio eletrônico do *World International Property Organization* no dia 06 de setembro de 2014, utilizando o termo *Curcuma longa*, 605 registros de patentes foram encontrados. Destes, 253 registros foram incluídos na Tabela 7, os quais reportavam a uso medicamentoso de *C. longa*. Foi possível observar que a maioria destes inventos apresentaram *C. longa* na composição de forma associada a outras plantas, sendo estas associações da Medicina Tradicional Chinesa.

Tabela 7. Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *Curcuma longa* no WIPO.

Internacional – World International Property Organization (WIPO)

Número do pedido/ processo	**Data do depósito**	**Título**
5494668 (US)	27/02/1996	Method of treating musculoskeletal disease and a novel composition therefor
2092452 (ES)	16/11/1996	Nueva aplicacion de los extractos polar y apolar de *Curcuma longa.*
2103689 (ES)	16/09/1997	Nuevas aplicaciones de extractos apolares y polares de *Curcuma longa.*
11193240 (JP)	21/07/1999	Composition for improving metabolism of lipid
1032408 (EP)	06/09/2000	Galenic preparation for prevention and treatment of hepatocarcinoma
02157226 (RU)	10/10/2000	Anticoughing preparation and method of its preparing
6162438 (US)	19/12/2000	Herbal compositions and their use as agents for control of hypertension, hypercholesterolemia and hyperlipidemia
WO/2001/021185	29/03/2001	Novel pharmacological activities of *Curcuma longa* extracts
2154610 (ES)	01/04/2001	Nuevas actividades farmacologicas de los extractos de *Curcuma longa*
WO/2001/041573	14/06/2001	Therapeutic antimicrobial compositions
2157862 (ES)	16/08/2001	Adicion a la patente principal numero 9902364 con titulo "nuevas actividades farmacologicas de los extractos del *Curcuma longa* "
1133992 (EP)	19/09/2001	Novel pharmacological activities of *Curcuma longa* extracts
1161150 (EP)	12/12/2001	Therapeutic antimicrobial compositions
1020020011015 (KR)	07/02/2002	Formulation for treatment of diabetes
1020020037452 (KR)	22/05/2002	Crude drug composition for prevention and treatment of hyperlipidemia and angina
6426098 (US)	30/07/2002	Herbal compositions for hepatic disorders
1020020084336 (KR)	07/11/2002	Composition for prevention and treatment of dementia containing curcumin or derivatives thereof
1020020089081 (KR)	29/11/2002	Composition for controlling helicobacter pylori and production thereof
WO/2003/006034	23/01/2003	Herbal formulation
WO/2003/055558	10/07/2003	Polyherbal composition for the treatment of bronchial asthma and the process
20030152585 (US)	14/08/2003	Herbal formulation
WO/2003/080091	02/10/2003	Herbal ophthalmic formulation for preventing cataract
20030185913 (US)	02/10/2003	Herbal nutraceutical formulation for diabetics and process for preparing the same
20030198697 (US)	23/10/2003	Preventive or therapeutic agent for pollen allergy, allergic

		rhinitis, atopic dermatitis, asthma or urticaria, or health food for prevention or improvement or reduction of symptoms thereof
2483620 (CA)	30/10/2003	Compositions for preventing or treating pollenosis, allergic nephritis, atopic dermatitis, asthma or urticaria
1020030083159 (KR)	30/10/2003	Composition for prevention and treatment of androgen-dependent disorders comprising *Curcuma longa* extract
WO/2003/097076	27/11/2003	Herbal formulations against adenocarcinoma of the prostate
20030228383 (US)	11/12/2003	Herbal cough formulations and process for the preparation thereof
1020030095540 (KR)	24/12/2003	Composition comprising extract of glycyrrhiza uralensis fisch., *Curcuma longa* L. and perilla frutescens britt. for prevention and treatment of gastritis and gastric ulcer
1020030095541 (KR)	24/12/2003	Composition comprising extracts of *Curcuma longa* L. for prevention and treatment of gastritis and gastric ulcer
1020040030375 (KR)	09/04/2004	Pharmaceutical composition for treating liver disease
20040126442 (US)	01/07/2004	Pharmacological activities of *Curcuma longa* extracts
1020040059173 (KR)	05/07/2004	Composition for prevention of cardiovascular diseases
WO/2004/069262	19/08/2004	Herbal composition comprising commiphora mukul, allium sativum and *Curcuma longa*
20040185123 (US)	23/09/2004	Topical treatment for dyshidrosis (pompholyx) and dry skin disorders
1546102 (CN)	17/11/2004	Pain alleviating plaster for periarthritis humeroscapularis and its preparation
6841177 (US)	11/01/2005	Pharmacological activities of *Curcuma longa* extracts
1498132 (EP)	19/01/2005	Compositions for preventing or treating pollenosis, allergic nephritis, atopic dermatitits, asthma or urticaria
1514555 (EP)	16/03/2005	Polyherbal formulation for hepatic and splenic disorders
20050074507 (US)	07/04/2005	Polyherbal formulation for hepatic and splenic disorders
20050100616 (US)	12/05/2005	Preventive or therapeutic agent for pollen allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma or urticaria, or health food for prevention or improvement or reduction of symptoms thereof
1628824 (CN)	22/06/2005	Medicine for treating liver cancer
1628826 (CN)	22/06/2005	Medicine for treating cancer
1628748 (CN)	22/06/2005	Blood fat reducing tablet and its preparation
1631379 (CN)	29/06/2005	Pharmaceutical composition and its preparing method and usage
1634313 (CN)	06/07/2005	Medicine for treating hypertension and apoplexy induced by hypertension
2005194246 (JP)	21/07/2005	Nf-b activation inhibitor
WO/2005/076750	25/08/2005	A novel synergistic herbal formulation for diabetes cure
1660329 (CN)	31/08/2005	Medication of possessing effect for reducing fat and treating fatty liver
WO/2005/092355	06/10/2005	Phyto-composition for the treatment of articular diseases
PA/a/2004/002940	11/11/2005	Phyto-composition for the treatment of articular diseases

(MX)		
2005325025 (JP)	24/11/2005	Diabetes-preventing/treating composition
1704101 (CN)	07/12/2005	Channel activating powder for treating rheumatic diseases
2566202 (CA)	08/12/2005	Agent for preventing/ameliorating life style-related diseases containing turmeric essential oil component
WO/2005/115366	08/12/2005	Agent for preventing/amelioratig life style-relaetd diseases containing turmeric essential oil component
1730090 (CN)	08/02/2006	Chinese traditional medicinal composition for treating hepatitis and process for preparing the same
1733284 (CN)	15/02/2006	Medicine for treating gout
1765414 (CN)	03/05/2006	Chinese medicine for treating breast nodule
WO/2006/048696	11/05/2006	Anti-diabetic herbal formulation comprising glycine max
20060099279 (US)	11/05/2006	Novel anti-diabetic herbal formulation
1020060058530 (KR)	30/05/2006	Anti-itching and anti-inflammatory composition for treating atopic dermatitis comprising extracts of natural herbs having no harmful effects to human
WO/2006/067796	29/06/2006	Herbal formulation as memory enhacher in alzheimer condition
20060141068 (US)	29/06/2006	Herbal formulation as memory enhancer in alzheimer condition
20060147561 (US)	06/07/2006	Herbal nutraceutical formulation for diabetics and process for preparing the same
1840154 (CN)	04/10/2006	Ointment for treating nervous damage and preparation method thereof
1840151 (CN)	04/10/2006	Pure chinese medicinal preparation for activating blood circulation, removing blood stasis and relieving pain
1840143 (CN)	04/10/2006	Composite preparation for resisting oxidation, preventing and treating senile dementia and preparation method thereof
1864739 (CN)	22/11/2006	A medicine for treating cardiovascular and cerebrovascular disease
1864738 (CN)	22/11/2006	A medicine for treating angina pectoris
02288735 (RU)	10/12/2006	Agent, method for its preparing and method for prophylaxis and treatment of small pelvis organs inflammatory disease and rectum disease
1876154 (CN)	13/12/2006	Pain-relieving plaster and preparation method thereof
1879845 (CN)	20/12/2006	A pharmaceutical composition for preventing or treating acute and chronic liver disease
1883687 (CN)	27/12/2006	Liver-benefiting health food made from pure chinese medicine
1907473 (CN)	07/02/2007	Fuming-washing medicine for treating arthritis with deficiency of yin of liver and kidney and its preparation
1752144 (EP)	14/02/2007	Agent for preventing/amelioratig life style-relaetd diseases containing turmeric essential oil component
20070042062 (US)	22/02/2007	Novel anti-diabetic herbal formulation
1020070022053 (KR)	23/02/2007	Agent for preventing/amelioratig life style-relaetd diseases containing turmeric essential oil component
1927369 (CN)	14/03/2007	Medicine for curing burn and scald wound and its preparation method

1956713 (CN)	02/05/2007	Agent for preventing/amelioration life style-related diseases containing turmeric essential oil component
1966050 (CN)	23/05/2007	Medicament for treating heart disease and preparation process thereof
1970073 (CN)	30/05/2007	Chinese medicinal composition for treating pain and preparation process thereof
20070122496 (US)	31/05/2007	Herbal composition for treatment of immunocompromised conditions
20070122497 (US)	31/05/2007	Herbal composition for treatment and maintenance of hormone dependent conditions, osteoporosis, circulatory conditions, and for use as an immunostimulant
WO/2007/069204	21/06/2007	Antiviral, virucid and immunomodulant officinal plant-based composition and related method for the treatment of viral diseases, in particular of hiv infection.
1994401 (CN)	11/07/2007	Chinese medicinal capsule for treating joint pain and hyperosteogeny
101007124 (CN)	01/08/2007	A traditional chinese medicine for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases and its preparation method
101011554 (CN)	08/08/2007	Chinese traditional medicine for treating acute or chronic icteric hepatitis
101015666 (CN)	15/08/2007	Medicine composition for treating hepatic disease
101041036 (CN)	26/09/2007	Medicine liquid for reducing pain for external application
1844786 (EP)	17/10/2007	Extracts of *Curcuma longa* and their cosmetic and dermatological uses
101057951 (CN)	24/10/2007	Plaster for auxiliary curing rheumatoid disease and its preparing method
101062369 (CN)	31/10/2007	Chinese herbal medicine prescription for treating acute pancreatitis
101062370 (CN)	31/10/2007	Chinese herbal medicine prescription for treating chronic pancreatitis
101062365 (CN)	31/10/2007	Chinese medicinal preparation for chronic hepatitis
101062361 (CN)	31/10/2007	Chinese traditional medicine for treating dermatosis and its preparation method
1020070111921 (KR)	22/11/2007	Extract of *Curcuma longa* L. containing ingredients having anti-inflammatory effects for manufacturing safe anti-inflammatory cosmetics and an efficient extraction method thereof
101085324 (CN)	12/12/2007	Plaster for invigorating blood and setting bone and its preparing method
101085309 (CN)	12/12/2007	Medicine for treating cancer
20070286899 (US)	13/12/2007	Phyto-composition for the treatment of joint diseases
101095889 (CN)	02/01/2008	Plaster for treating ache and method for preparing the same
2008007411 (JP)	17/01/2008	Transglutaminase production promoter and epidermal keratinization-normalizing agent
2007-1153 (PE)	06/02/2008	Composicion dermofarmaceutica que comprende extracto de *Curcuma longa*

WO/2008/015698	07/02/2008	A process for manufacturing an herbal composition for curing psoriasis and herbal composition made thereof
101129973 (CN)	27/02/2008	Traditional chinese medicine for treating cervical vertebra disease
101168019 (CN)	30/04/2008	External-applied preparation with anti-inflammation, itching-stopping and sterilization function
101168017 (CN)	30/04/2008	Eraditional chinese medicinal preparation for treating hyperlipomia
2298087 (ES)	01/05/2008	Fitocomposicion para el tratamiento de enfermedades articulares.
101176782 (CN)	14/05/2008	Chinese medicine composition for curing galactophore series disease and method of making the same
1020080045860 (KR)	26/05/2008	Fatigue-relieving food composition having the synergistic effect of a red ginseng extract and a *Curcuma longa* L. extract
WO/2008/062969	29/05/2008	Dietary composition containing extracts of red ginseng and *Curcuma longa* L. and the use for fatigue recovery thereof
101195024 (CN)	11/06/2008	Chinese medicine prescription applied for rheumatism with combination mode inside and outside and preparation method thereof
101195018 (CN)	11/06/2008	Medicament for treating bone joint disease
101199820 (CN)	18/06/2008	External sticking plaster for treating hepatitis
2673212 (CA)	19/06/2008	Herbal formulation for wound healing
WO/2008/072256	19/06/2008	Herbal formulation for wound healing
2008163014 (JP)	17/07/2008	11-HSD1 inhibitor and its use
101249256 (CN)	27/08/2008	Preparing method of medicament for curing severe rheumatic arthritis
101259251 (CN)	10/09/2008	Medicaments assembly for smoothing liver and relieving depression, regulating qi and relieving pain, and promoting blood circulation and breaking stagnation
101264299 (CN)	17/09/2008	Medicine for treating chronic hepatitis b and preparation thereof
101264291 (CN)	17/09/2008	Medicaments assembly for treating scapulohumeral periarthritis and preparation thereof
WO/2008/118011	02/10/2008	A composition for the treatment of diabetes mellitus
WO/2008/118010	02/10/2008	Composition for the treatment of diabetes mellitus and metabolic syndrome
101288758 (CN)	22/10/2008	Analgesic medicine
20090004301 (US)	01/01/2009	Method of treating dyshidrosis(pompholyx) and related dry skin disorders
2014295 (EP)	14/01/2009	Topical compositions for the prevention and treatment of inflammatory and/or infective conditions of the genital area
101352560 (CN)	28/01/2009	Medicament for treating tumor
101376016 (CN)	04/03/2009	Method for preparing chinese medicine for treating hyperlipemia

101391079 (CN)	25/03/2009	Traditional chinese medicine for treating fatty liver
101391082 (CN)	25/03/2009	Plaster for promoting blood circulation and easing pain
2701190 (CA)	09/04/2009	Herbal compositions and methods for treating hepatic disorders
WO/2009/043176	09/04/2009	Herbal compositions and methods for treating hepatic disorders
101417013 (CN)	29/04/2009	Traditional chinese medicine cataplasm for treating rheumatism and ostalgia and preparation method thereof
101444613 (CN)	03/06/2009	Traditional chinese medicine formula for treating chronic hepatitis
2070545 (EP)	17/06/2009	Oral compositions for the prevention and treatment of inflammatory disorders of the colon
WO/2009/097512	06/08/2009	Herbal pharmaceutical compositions to treat inflammation and inflammation associated conditions and diseases
WO/2009/098702	13/08/2009	A hypoglycemic herbal extract composition for reducing blood sugar levels in mammals
101518640 (CN)	02/09/2009	Chinese traditional medicine prescription for treating tumor
1020090096519 (KR)	10/09/2009	Herbal formulation for wound healing
MX/a/2009/006269	22/09/2009	Herbal formulation for wound healing
101553241 (CN)	07/10/2009	Herbal formulation for wound healing
101559196 (CN)	21/10/2009	Medicament for treating the hyperplasia of mammary glands and preparation method thereof
2009242261 (JP)	22/10/2009	Anti-inflammatory agent, anti obesity agent, and skin care preparation, foodstuff and beverage
101564076 (CN)	28/10/2009	Health tea for replenishing qi, removing caries and detoxicating toxic materials of mid-aged and old people
2112929 (EP)	04/11/2009	Herbal formulation for wound healing
101623479 (CN)	13/01/2010	Chinese medicinal composition for treating coronarism
20100015260 (US)	21/01/2010	Development of biochemically standardized extracts from fresh rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*) for treatment of diseases caused by hyperuricemia
1020100022234 (KR)	02/03/2010	Cosmetic composition for relieving skin irritation and inflammation containing *Curcuma longa* Linn, bupleurum falcatum l., salix koreensis andersson solid fermentation mixture extract
101664539 (CN)	10/03/2010	Anti-liver fibrosis compound traditional chinese medicine preparation and preparation method thereof
101670067 (CN)	17/03/2010	Medicament for treating endometriosis and preparation process thereof
WO/2010/032267	25/03/2010	A herbal fromulation for prevention and treatment of diabetes and associated complications
101695558 (CN)	21/04/2010	Traditional chinese medicinal composition for treating traumatic injury and rheumatism paralysis and preparation method thereof
101703732 (CN)	12/05/2010	Chinese medicinal ointment for treating herpes zoster and preparation method thereof

101716330 (CN)	02/06/2010	Traditional chinese medicine composition for treating angina disease and preparation method thereof
101716321 (CN)	02/06/2010	Traditional chinese medicine composition for treating heart vessel blockage stasis disease and preparation method thereof
101716311 (CN)	02/06/2010	Traditional chinese medical pill for treating hepatitis b
101732668 (CN)	16/06/2010	Preparation method of chinese medicinal composition for treating urinary system infection
101732659 (CN)	16/06/2010	Medicament for treating cirrhosis
WO/2010/068264	17/06/2010	Novel formulations to inhibit cyclooxygenase and pro-inflammatory cytokine mediated diseases
20100150865 (US)	17/06/2010	Novel formulations to inhibit cyclooxygenase and pro-inflammatory cytokine mediated diseases
101745078 (CN)	23/06/2010	Chinese medicinal composition for treating cardiac failure and preparation method thereof
101757547 (CN)	30/06/2010	Medicament for treating cervical spondylosis
101766787 (CN)	07/07/2010	Enema liquid for treating hyperpyrexia and cough and asthma
20100173022 (US)	08/07/2010	Composition for the treatment of diabetes mellitus and metabolic syndrome
2205255 (EP)	14/07/2010	Herbal compositions and methods for treating hepatitic disorders
20100178367 (US)	15/07/2010	Herbal formulation for wound healing
2010159282 (JP)	22/07/2010	Composition for preventing or ameliorating multiple risk factor syndrome
6190621 (CO)	19/08/2010	Formulacion herbal para cicatrizacion de heridas
101810830 (CN)	25/08/2010	Medicament for treating gastric disease
101816766 (CN)	01/09/2010	Chinese medicinal composition for treating tristimania
101837104 (CN)	22/09/2010	Fat optimizing capsules
101850093 (CN)	06/10/2010	Medicinal composition for treating hyperplasia of mammary glands
01850092 (CN)	06/10/2010	Medicament for treating trauma and preparation method thereof
101856480 (CN)	13/10/2010	Chinese medicament for treating myocardial infarction
20100260874 (US)	14/10/2010	Herbal compositions and methods for treating hepatic disorders
101862431 (CN)	20/10/2010	Chinese medicinal composition for treating vertebral arterial type of cervicalspondylosis by chinese medicament fumigation
MX/a/2010/003726	27/10/2010	Composition for treating hepatitis containing an extract of cordia lutea flowers, annona muricata leaves, and *Curcuma longa* roots
101869641 (CN)	27/10/2010	External medicinal liquor plaster for treating rheumatic diseases
101874887 (CN)	03/11/2010	Chinese medicinal composition for treating angina and preparation method thereof
101879299 (CN)	10/11/2010	Chinese medicinal composition for treating gastrointestinal diseases and preparation method thereof
WO/2010/128486	11/11/2010	Ophthalmic formulation for the treatment and prevention of pterygium

101897934 (CN)	01/12/2010	External medicament for treating soft tissue injury and osteoarthrosis and preparation method thereof
101897933 (CN)	01/12/2010	Chinese patent medicament for treating leucoderma
101926960 (CN)	29/12/2010	Orally taken traditional chinese medicine decoction for treating cirrhosis
1020110002163 (KR)	07/01/2011	Health-functional composition containing spice extracts, capable of maximizing the effect of curcumin
101972444 (CN)	16/02/2011	Traditional chinese medicine composition for treating mastitis and preparation method thereof
2011068570 (JP)	07/04/2011	Laminin-5 production promoter, dermal basement membrane normalizing agent and skin damage recovery promoter
102028914 (CN)	27/04/2011	Formula of chinese medicinal pillow inner for preventing and treating gout
WO/2011/049348	28/04/2011	Antiviral agents obtained from *Curcuma longa*, having inhibitory activities against avian influenza, swine influenza, and novel influenza
20110104243 (US)	11/05/2011	First aid formulations of turmeric powder lavender essential oil and glycerin for dressing wounds
2326338 (EP)	01/06/2011	A herbal formulation for prevention and treatment of diabetes and associated complications
1020110062231	10/06/2011	Oral cleaner containing essential oil isoalted from *Curcuma longa* L.
WO/2011/074001	23/06/2011	A hepatoprotective herbal composition
1020110075477 (KR)	06/07/2011	Anti-stress composition containing zizyphus vulgaris lamarck var. spinosus bunge extract
WO/2011/080579	07/07/2011	A herbal composition for inflammatory disorders
WO/2011/083397	14/07/2011	Herbal composition for skin disorders
102125676 (CN)	20/07/2011	Traditional chinese medicine preparation for treating fatty liver
1020110093975 (KR)	19/08/2011	Composition containing *Curcuma longa* Linne extract for preventing and treating influenza viral infection
1020110103267 (KR)	20/09/2011	Oral composition containing *Curcuma longa* leaf extract for preventing and treating dental caries or periodontal diseases
1020110132887 (KR)	09/12/2011	Composition containing milk thistle extract and chitooligosaccharides for improving liver and stomach function
102274471 (CN)	14/12/2011	Medicinal composition for treating diabetes
1020120002131 (KR)	05/01/2012	Composition containing *Curcuma longa* extract for preventing or treating obesity
20120015061 (US)	19/01/2012	Plant extracts composition for the treatment of liver dysfunction-jaundice
20120034324 (US)	09/02/2012	Role of an herbal formulation in the prevention and management of age related neurodegenerative disorders with special reference to senile dementia
WO/2012/020423	16/02/2012	Role of an herbal formulation in the prevention and management of age related neurodegenerative disorders with special reference to senile dementia

1020120014737 (KR)	20/02/2012	Fermentaed vinegar using *Curcuma longa* L. as a supplementary health food
1020120020578 (KR)	08/03/2012	Composition containing *Curcuma longa* Linne extract for treating prostate cancer
1020120061185 (KR)	13/06/2012	Medical herb beverage composition and a producing method thereof
102526639 (CN)	04/07/2012	Chinese medicinal composition for treating hyperlipidemia and preparation method thereof
102526637 (CN)	04/07/2012	Oral administration chinese medicinal composition for treating rheumatism
102552828 (CN)	11/07/2012	Liver protecting medicine and preparation method thereof
102552857 (CN)	11/07/2012	Capsule for removing blood stasis for promoting tissue regeneration after childbirth
102614463 (CN)	01/08/2012	Patch for treatment of arterial embolism of transplanted kidney
1020120095504 (KR)	29/08/2012	Functional food having diabetes and hypertension treating effects, and a producing method thereof
WO/2012/123962	20/09/2012	A novel herbal composition for the treatment of wound healing, a regenerative medicine
102743702 (CN)	24/10/2012	Nasal fumigation medicine for treating chronic rhinitis
1020120119160 (KR)	30/10/2012	Composition including extract of ground part in *Curcumae longae* rhizoma or the non-polar organic solvent fractions thereof
1020120121605 (KR)	06/11/2012	Composition containing a dry powder or an extract of fermented *Curcuma longa* L. for preventing and treating non-alcoholic liver diseases
1020120123860 (KR)	12/11/2012	Composition containing herb extract for relieving hangover or improving liver function
02784354 (CN)	21/11/2012	Chinese medicinal powder treating ulcer of stomach and duodenum
1020120130996 (KR)	04/12/2012	Functional food composition having anti-inflammation and analgesic property, and a producing method thereof
102805842 (CN)	05/12/2012	Detumescent and analgesic drug of miao nationality and preparation process thereof
1020120137953 (KR)	24/12/2012	Composite containing curcuminoid-based compounds and stevioside for preventing or treating influenza viral infection
102847055 (CN)	02/01/2013	A chinese medicinal preparation for treating intractable diarrhea in young deer
102847050 (CN)	02/01/2013	A chinese medicinal effective fraction composition for treating depression
1020130005144 (KR)	15/01/2013	Composition containing a natural crude drug extract for preventing and treating obesity
1020130007695 (KR)	21/01/2013	Composition containing extracts of *Curcuma longa* L., alnus japonica steude, and massa medicata fermentata for preventing and treating obesity
1020130007694 (KR)	21/01/2013	Cosmetic composition containing a plant extract for preventing and treating obesity

WO/2013/021295	14/02/2013	Plant extracts composition for the treatment of liver dysfunction
1020130019725 (KR)	27/02/2013	Pharmaceutical composition containing a fraction of a *Curcuma longa* L. extract for preventing alcoholic liver damage
20130053339 (US)	28/02/2013	Synergistic phytochemical composition and a process for preparation thereof
1020130040580 (KR)	24/04/2013	Pharmaceutical composition containing extracts of red ginseng, angelica gigas nakai, schizandra chinensis baall., cuscuta australis seeds, and *Curcuma longa* L. for preventing or treating lung cancer
1020130040579 (KR)	24/04/2013	Pharmaceutical composition containing an angelica gigas nakai extract for preventing or treating kidney cancer
1020130042818 (KR)	29/04/2013	Liver protective fermentation food containing *Curcuma longa* L. fermentation and a method for manufacturing the same
WO/2013/065015	10/05/2013	*Butea monosperma* and *Curcuma longa* extracts for the prevention and treatment diabetic retinopathy and cataract
08501248 (US)	06/08/2013	Botanical composition and method for treating pain and discomfort of various conditions
1020130092898 (KR)	21/08/2013	Pills for weight loss and diabetes functional health food, and a production method thereof
1020130097537 (KR)	03/09/2013	Composition containing a mixture of hot water extracts of curcuma longa radix, acorus gramineus soland, and polygala tenuifolia as an active ingredient for improving cognitive ability and memory
1020130105187 (KR)	25/09/2013	Method for manufacturing functional *Curcuma longa* fermentation gel using probiotic lactic acid bacteria and functional *Curcuma longa* fermentation gel il-101 manufactured thereby
1020130128862 (KR)	27/11/2013	Functional grain syrup and production method of functional grain syruP
1020130129523 (KR)	29/11/2013	Method for manufacturing oriental medicine for treating biliary stone
20130323337 (US)	05/12/2013	Herbal composition for the treatment of wound healing, a regenerative medicine
1020130133493 (KR)	09/12/2013	Use of *Curcuma longa* extract for lipid metabolism improvement and obesity treatment
2675528 (EP)	25/12/2013	A novel herbal composition for the treatment of wound healing, a regenerative medicine
101348102 (KR)	07/01/2014	Composition for treating or preventing interstitial cystitis containing extract of herbal mixture
1020140001394 (KR)	07/01/2014	Composition containing *Curcuma longa* extract as active ingredient for preventing or treating gastrointestinal diseases caused by helicobacter pylori
101354923 (KR)	07/02/2014	Oral hygiene improvement composition using extracts of *Curcuma longa* and eriobotrya japonica
1020140018706 (KR)	13/02/2014	Composition for preventing or treating liver diseases containing extract of fermented *Curcuma longa* using fermented soybeans, or curcuminoid derivative isolated therefrom
20140056828 (US)	27/02/2014	Novel formulations and uses for curcuma extracts

1020140026737 (US)	27/02/2014	Method of producing a safe, whole-extract of curcuma for oral and topical use
1020140026737 (KR)	06/03/2014	Composition containing fermented *Curcuma longa* powder for treating alcoholic liver damage
101381850 (KR)	10/04/2014	Anti-cholesterol composition comprising *Curcuma longa* extract as active ingredient and method for extracting curcuma longa
WO/2014/133286	04/09/2014	Composition containing extracts of artemisia iwayomogi and *Curcuma longa* as active ingredients for preventing, inhibiting, or treating obesity-related diseases

EP: Patente Européia; WO: Patente Internacional; US: Estados Unidos; CN: China; KR: Coréia do Sul; JP: Japão; CO: Colômbia

No *European Patent Office*, em pesquisa realizada no dia 09 de setembro de 2014, utilizando *Curcuma longa* como termo de busca, foram encontrados 662 registros de patentes, porém o sítio eletrônico permite a visualização, apenas, dos 500 registros mais recentes. Foram selecionados, dentre estes últimos, aqueles que reportaram uso medicamentoso da planta, sendo excluídos os registros contendo apenas composto isolado e aqueles duplicados, somando 135 registros que foram incluídos na Tabela 8.

Tabela 8. Registros de depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *C. longa* no EPO.

Escritório Europeu – European Patent Office (EPO)

Número do pedido/Processo	**Data do depósito**	**Título**
JPS59193820 (A)	19/04/1983	Pharmaceutical preparation for external use
JPS6259214 (A)	09/09/1985	Antimicrobial agent against bacteria caused by animal infectious disease
US6426098 (B1)	10/07/1995	Herbal compositions for hepatic disorders
JPH09157205 (A)	06/12/1995	Antimicrobial agent and composition for oral cavity containing the same
JPH10194943 (A)	08/01/1997	Composition for oral cavity
DE19716660 (A1)	22/04/1997	Herbal preparation for treating *Helicobacter pylori* infections
JPH11193240 (A)	26/12/1997	Composition for improving metabolism of lipid
US6162438 (A)	24/06/1999	Herbal compositions and their use as agents for control of hypertension, hypercholesterolemia and hyperlipidemia
US6274176 (B1)	01/07/1999	Herbal compositions and their use as anti-inflammatory agents for alleviation of arthritis and gout
US6841177 (B1)	23/09/1999	Pharmacological activities of *Curcuma longa* extracts
JP2001131866 (A)	29/10/1999	Antifungal and antibacterial treatment of fiber with turmeric extract

WO0141573 (A1)	13/12/1999	Therapeutic antimicrobial compositions
KR20020011015 (A)	31/07/2000	Formulation for treatment of diabetes
JP2002363086 (A)	31/05/2001	Bone metabolism-improving agent, and food and drink for preventing or curing osteoporosis
WO03055558 (A1)	31/12/2001	Polyherbal composition for the treatment of bronchial asthma and the process
US2006147561 (A1)	26/03/2002	Herbal nutraceutical formulation for diabetics and process for preparing the same
WO03080091 (A1)	27/03/2002	Herbal ophthalmic formulation for preventing cataract
KR20030083159 (A)	19/04/2002	Composition for prevention and treatment of androgen-dependent disorders comprising *Curcuma longa* extract
WO03097076 (A1)	15/05/2002	Herbal formulations against adenocarcinoma of the prostate
KR20030090395 (A)	23/05/2002	Hyperglycemic and diabetic complication preventing composition containing plant extract
KR20030095541 (A)	12/06/2002	Composition comprising extracts of *Curcuma longa* L. for prevention and treatment of gastritis and gastric ulcer
JP2004075594 (A)	14/08/2002	Turmeric composition for oral administration
KR20040030375 (A)	02/10/2002	Pharmaceutical composition for treating liver disease
KR20040059173 (A)	28/12/2002	Composition for prevention of cardiovascular diseases
US2004185123 (A1)	21/03/2003	Topical treatment for dyshidrosis (pompholyx) and dry skin disorders
US2005074507 (A1)	21/07/2003	Polyherbal formulation for hepatic and splenic disorders
WO2005076750 (A2)	18/02/2004	A novel synergistic herbal formulation for diabetes cure
JP2005325025 (A)	12/05/2004	Diabetes-preventing/treating composition
RU2004117191 (A)	08/06/2004	Agent, method for its preparing and method for prophylaxis and treatment of small pelvis organs inflammatory disease and rectum disease
US2006099279 (A1)	09/11/2004	Novel anti-diabetic herbal formulation
DE202004018534 (U1)	30/11/2004	Herbal composition for side-effect free treatment of depression, comprising herbs or herbal extracts for promoting blood flow and reducing coagulated blood levels, calming, sedation and flow of Qi
US2006141068 (A1)	28/12/2004	Herbal formulation as memory enhancer in Alzheimer condition
KR20050008605 (A)	30/12/2004	Health supplementary food containing rhizoma *Curcumae longae* extract for prevention and treatment of gastritis and peptic ulcer disease associated with activity of histamine receptors
US2007122497 (A1)	28/11/2005	Herbal composition for treatment and maintenance of hormone dependent conditions, osteoporosis, circulatory conditions, and for use as an immunostimulant
US2007122496 (A1)	28/11/2005	Herbal composition for treatment of immunocompromised conditions
WO2007069204 (A2)	14/12/2005	Antiviral, virucid and immunomodulant officinal plant-based composition and related method for the treatment of viral diseases, in particular of hiv infection
SI1844786 (T1)	03/04/2006	Extracts of *Curcuma longa* and their cosmetic and dermatological

		uses
KR20070111921 (A)	19/05/2006	*Curcuma longa* l. extracts and its extraction method for making toiletries containing an anti-inflammatory
WO2008015698 (A2)	13/06/2006	A process for manufacturing an herbal composition for curing psoriasis and herbal composition made thereof
UA98778 (C2)	12/12/2006	Topical formulation for prevention of infected extremity amputation and process for the preparation thereof, topical wound healing formulation and process for the preparation and use thereof
US2010173022 (A1)	23/03/2007	Composition for the treatment of diabetes mellitus and metabolic syndrome
MX2010003726 (A)	03/10/2007	Composition for treating hepatitis containing an extract of *Cordia lutea* flowers, *Annona muricata* leaves, and *Curcuma longa* roots.
US2010227828 (A1)	22/11/2007	New synergistic phytochemical composition for the treatment of obesity
EP2070545 (A1)	11/12/2007	Oral compositions for the prevention and treatment of inflammatory disorders of the colon
WO2009097512 (A1)	01/02/2008	Herbal pharmaceutical compositions to treat inflammation and inflammation associated conditions and diseases
WO2009098702 (A2)	06/02/2008	A hypoglycemic herbal extract composition for reducing blood sugar levels in mammals
JP2009242261 (A)	28/03/2008	Anti-inflammatory agent, anti obesity agent, and skin care preparation, foodstuff and beverage
CN101249256 (A)	11/04/2008	Preparing method of medicament for curing severe rheumatic arthritis
CN101288758 (A)	06/06/2008	Analgesic medicine
US2010015260 (A1)	21/07/2008	Development of biochemically standardized extracts from fresh rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*) for treatment of diseases caused by hyperuricemia
CN101632821 (A)	24/07/2008	Chinese medicinal composition for treating cerebral embolism
KR20100022234 (A)	19/08/2008	Cosmetic composition comprising mixture extracts of solid fermentation products of *Curcuma longa* linn, *Bupleurum falcatum* L. and *Salix koreensis* Andersson, having anti-inflammation and calming effect
TW201010622 (A)	01/09/2008	*Curcuma longa* L. healthcare material prepared by supercritical carbon dioxide for increasing ethanol metabolism
KR20100029672 (A)	08/09/2008	Pharmaceutical compositions for treating or preventing ophthalmic or skin disease comprising curcumin as an active ingredient
CN101670067 (A)	11/09/2008	Medicament for treating endometriosis and preparation process thereof
US2011236488 (A1)	22/09/2008	Herbal formulation for prevention and treatment of diabetes and associated complications
CN101376016 (A)	06/10/2008	Method for preparing Chinese medicine for treating hyperlipemia
CN101721651 (A)	13/10/2008	Traditional Chinese medicine capsule for treating scapulohumeral periarthritis
CN101695558 (A)	05/11/2008	Traditional Chinese medicinal composition for treating traumatic injury and rheumatism paralysis and preparation method thereof
CN101732653 (A)	06/11/2008	Medicament for curing senile cervical and lumbar vertebra diseases

CN101391079 (A)	06/11/2008	Traditional Chinese medicine for treating fatty liver
CN101417013 (A)	10/11/2008	Traditional Chinese medicine cataplasm for treating rheumatism and ostalgia and preparation method thereof
WO2010068264 (A2)	11/12/2008	Novel formulations to inhibit cyclooxygenase and pro-inflammatory cytokine mediated diseases
CN101444613 (A)	19/12/2008	Traditional Chinese medicine formula for treating chronic hepatitis
KR20100086411 (A)	22/01/2009	Composition applicable to skin and capable of improving blood circulation and enlarging blood vessels
KR20100114266 (A)	15/04/2009	Dietary composition containing methanol extracts of *Curcuma longa* L. for preventing weightgrain and decreasing blood neutral lipid
WO2010128486 (A2)	07/05/2009	Ophthalmic formulation for the treatment and prevention of pterygium
KR20110093975 (A)	08/07/2009	Composition for prevention and treatment of Influenza virus and composition for inhibiting the activity of neuraminidase comprising extracts of turmeric
CN101658656 (A)	20/09/2009	Medicine for curing cholelithiasis
CN101703732 (A)	29/09/2009	Chinese medicinal ointment for treating herpes zoster and preparation method thereof
WO2011049348 (A2)	19/10/2009	Antiviral agents obtained from *Curcuma longa*, having inhibitory activities against avian influenza, swine influenza, and novel influenza
CN101716311 (A)	31/10/2009	Traditional Chinese medical pill for treating hepatitis B
CN101716330 (A)	19/11/2009	Traditional Chinese medicine composition for treating angina disease and preparation method thereof
KR20110062728 (A)	04/12/2009	Pharmaceutical composition for treating and preventing inflammatory bowel disease and allergic disease comprising fruit body of coriolus versicolor extract
KR20110069975 (A)	18/12/2009	Pharmaceutical composition including extract of *Curcuma longa*
WO2011074001 (A2)	18/12/2009	A hepatoprotective herbal composition
WO2011080579 (A2)	30/12/2009	A herbal composition for inflammatory disorders
WO2011083397 (A1)	05/01/2010	Herbal composition for skin disorders
CN101732668 (A)	08/01/2010	Preparation method of Chinese medicinal composition for treating urinary system infection
KR20110087149 (A)	25/01/2010	Functional food composition and pharmaceutical composition for the prevention and alleviation of allergy symptoms
KR20110103267 (A)	12/03/2010	Oral composition containing *Curcuma longa* leaf extract for preventing and treating dental caries or periodontitis
CN101810830 (A)	13/05/2010	Medicament for treating gastric diseases
CN101856480 (A)	01/06/2010	Chinese medicament for treating myocardial infarction
CN101850092 (A)	11/06/2010	Medicament for treating trauma and preparation method thereof
CN101850093 (A)	25/06/2010	Medicinal composition for treating hyperplasia of mammary glands

CN101972444 (A)	13/07/2010	Traditional Chinese medicine composition for treating mastitis and preparation method thereof
CN101879299 (A)	15/07/2010	Chinese medicinal composition for treating gastrointestinal diseases and preparation method thereof
CN101897934 (A)	28/07/2010	External medicament for treating soft tissue injury and osteoarthrosis and preparation method thereof
GB2497456 (A)	09/08/2010	Role of an herbal formulation in the prevention and management of age related neurodegenerative disorders with special reference to senile dementia
CN101926960 (A)	20/08/2010	Orally taken traditional Chinese medicine decoction for treating cirrhosis
KR20120020578 (A)	30/08/2010	Composition comprising tumeric for treatment of prostate cancer
CN102125676 (A)	27/10/2010	Traditional Chinese medicine preparation for treating fatty liver
JP2012126716 (A)	26/11/2010	Composition effective for prevention and treatment of dementia, and chinese/crude medicine preparation containing the same
US2013323337 (A1)	17/02/2011	Novel herbal composition for the treatment of wound healing, a regenerative medicine
KR20120107291 (A)	21/03/2011	Method and culture composition for manufacturing fast-fermented bean paste capable of improving color and flavor with having antioxidative activity and anti-diabetic activity
KR20120130996 (A)	24/05/2011	Functional food composition with the effects of anti-inflammation and pain-relieving and its manufacturing method
KR20120137953 (A)	13/06/2011	Composite comprising curcuminoid/stevioside for prevention or treatment of influenza virus
CN102847050 (A)	28/06/2011	A Chinese medicinal effective fraction composition for treating depression
WO2013021295 (A1)	09/08/2011	Plant extracts composition for the treatment of liver dysfunction
CN102274471 (A)	16/09/2011	Medicinal composition for treating diabetes
KR20130040580 (A)	14/10/2011	Pharmaceutical composition for preventing or treating lung cancer comprising herbal extracts
KR20130040579 (A)	14/10/2011	Pharmaceutical composition for preventing or treating renal cell carcinoma comprising herbal extracts
KR20130040578 (A)	14/10/2011	Pharmaceutical composition for preventing or treating liver cancer comprising herbal extracts
WO2013065015 (A2)	03/11/2011	A synergistic herbal composition for prevention and treatment of diabetic retinopathy and cataract
CN102397509 (A)	14/11/2011	Chinese medicinal composition for treating chronic type viral hepatitis and honeyed pill preparation thereof and preparation method of Chinese medicinal composition
KR20130058104 (A)	25/11/2011	Anti-viral compositions against viral hemorrhagic septisemia virus
KR20130097537 (A)	24/02/2012	Composition comprising mixture of hot water extract of *Curcuma longa* radix, *Acorus gramineus* soland and *Polygala tenuifolia* to enhance cognition and memory
CN102526637 (A)	12/03/2012	Oral administration Chinese medicinal composition for treating rheumatism

CN102526639 (A)	13/03/2012	Chinese medicinal composition for treating hyperlipidemia and preparation method thereof
CN102614463 (A)	26/03/2012	Patch for treatment of arterial embolism of transplanted kidney
KR20140001394 (A)	27/06/2012	Composition comprising *Curcuma longa* extract for preventing or treating gastrointestinal disease
CN102743702 (A)	28/06/2012	Nasal fumigation medicine for treating chronic rhinitis
CN102784354 (A)	18/07/2012	Chinese medicinal powder treating ulcer of stomach and duodenum
KR20140018706 (A)	03/08/2012	Composition comprising extract of fermented *Curcuma longa* by natural fermented soybean and curcuminoid derivatives isolated therefrom for treating or preventing liver disease
KR20140026737 (A)	23/08/2012	A composition comprising the powder of fermented *Curcuma longa* L. for protecting alcoholic liver damage
CN103721175 (A)	15/10/2012	Chinese medicinal composition for treating urticaria
CN102988882 (A)	26/10/2012	Chinese medicament formula for treating type II diabetes and method for taking same
KR101381850 (B1)	01/11/2012	Composition comprising *Curcuma longa* extract having anti-cholesterol activities and the method *Curcuma longa* extract
KR101348102 (B1)	12/11/2012	A composition comprising extracts of herbal mixture for treating or preventing interstitial cystitis
KR101354923 (B1)	27/02/2013	Oral hygiene composition using an extract of *Curcuma longa* and an extract *Eriobotrya japonica*
WO2014133286 (A1)	28/02/2013	Composition containing extracts of *Artemisia iwayomogi* and *Curcuma longa* as active ingredients for preventing, inhibiting, or treating obesity-related diseases
CN103751735 (A)	18/12/2013	External use powder for treating rheumatism
CN103751724 (A)	18/01/2014	Composition for treating hypertensive nephropathy
AU2014100707 (A4)	23/06/2014	Identified 7 herbs which combined togther will be working very well for indigestion and reflux . Also these herbal combination will help to maintain the blood sugar sugar level. No one have tried all these 7 herbs together for indigestion and reflux.

No sítio eletrônico da *Japan Patent Information Organization*, foi realizada pesquisa no dia 22 de setembro de 2014, utilizando a palavra "Curcuma longa", no campo *Text Search* da *Industry Property Library* IPOL. Foram encontrados 83 registros de patentes, sendo 24 inventos relativos ao uso medicamentoso de *C. longa*, os quais foram descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Depósito de patente para a espécie *C. longa* no JPIO.

Escritório Japonês - Japan Patent Information Organization (JPIO)

Número do pedido/Processo	**Data do depósito**	**Título**

59-193820	02/11/1984	Pharmaceutical preparation for external use
62-265236	18/11/1987	Stomachic composition
05-262659	12/10/1993	Turmeric plant preparation and drug
08-040922	13/02/1996	Agent for inhibiting excessive response of human body
09-157144	17/06/1997	Antibacterial agent and composition for oral cavity containing the same
09-157145	17/06/1997	Curcuma longa extract, its production and composition for oral cavity containing the same
09-157205	17/06/1997	Antimicrobial agent and composition for oral cavity containing the same
10-194943	28/07/1998	Composition for oral cavity
11-189539	13/07/1999	Liver function activator
11-193240	21/07/1999	Composition for improving metabolism of lipid
2005-179188	07/07/2005	Dental plaque stain
2005-179213	07/07/2005	Liver trouble inhibiting composition and method for producing the same
2005-194246	21/07/2005	Nf-κb activation inhibitor
2005-325025	24/11/2005	Diabetes-preventing/treating composition
2005-343872	15/12/2005	Aromatase activator
2006-182732	13/07/2006	Trypsin inhibitor
2008-007411	17/01/2008	Transglutaminase production promoter and epidermal keratinization-normalizing agent
2008-163014	17/07/2008	11β-hsd1 inhibitor and its use
2009-242261	22/10/2009	Anti-inflammatory agent, anti obesity agent, and skin care preparation, foodstuff and beverage
2010-159282	22/07/2010	Composition for preventing or ameliorating multiple risk factor syndrome
2010-202634	16/09/2010	Crude drug-containing composition and use thereof
2011-068570	07/04/2011	Laminin-5 production promoter, dermal basement membrane normalizing agent and skin damage recovery promoter
2012-126716	05/07/2012	Composition effective for prevention and treatment of dementia, and chinese/crude medicine preparation containing the same
2013-035820	21.02.2013	Tie2 activator, angiogenesis suppressant, maturating agent, normalizing agent and stabilizing agent of blood vessel, and pharmaceutical composition

REFERÊNCIAS

1 Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2014 [acesso em 08 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/34500029>.

2 Abd El-Ghany MA, Ramadan AM, Ghozy SF. Nutraceutical effects of curcuma, ginger, celery, yeast and honey on side effects of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. World Applied Sciences Journal. 2012; 10(1): 01-11.

3 Abdel-Hameed ES, El-Nahas HÁ, Abo-Sedera SA. Antischistosomal and antimicrobial activities of some Egyptian plant species. Pharmaceutical Biology. 2008; 46(9): 626–633.

4 Abe R, Ohtani K. An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, the Philippines. Journal of Ethnopharmacology. 2013; 145: 554–565

6 Abid M, Goel B, Furqan H, Ghosh AK, Kishore K, Khan NA. Evaluation of anxiolytic and muscle relaxant effect of polyherbal formulation of *Curcuma longa* and *Butea frondosa* on rats. Pharmacologyonline. 2011; 3: 1007-1014.

7 Hertwig IF. Plantas aromáticas e medicinais. Curcuma. São Paulo: Icone, 1986; p. 254-265.

8 Abou El Seoud KAEH, Bibby MC, Shoeib N, Wright CW. Evaluation of Some Egyptian Plant Species for *in vitro* Antimycobacterial and Cytotoxic Activities. Pharmaceutical Biology. 2004; 41(6): 463-465.

9 Abraham S, Abraham SK, Radhamony G. Mutagenic potential of the condiments, ginger and turmeric. Cytologia. 1976; 41: 591-595.

10 Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of indian traditional medicinal medicine with antioxidant. Journal of Ethnopharmacology. 2000; 17: 23-43.

11 Abraham SK, Kesavan PC. Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice. Mutation Research. 1984; 136: 85-88.

12 Abraham SK, Kesavan PC. A preliminary analysis of the genotoxicity of a few spices in *Drosophila*. Mutation Research. 1985; 143: 219-223.

13 Abu-Hamdah S, Afifi FU, Shehadeh M, Khalid S. Simple quality-control procedures for selected medicinal plants commonly used in Jordan. Pharmaceutical Biology. 2005; 43(1): 1-7.

14 Abu-Rizq HÁ, Mansour MH, Safer AM, Afzal, M. Cyto-protective and immunomodulating effect of *Curcuma longa* in Wistar rats subjected to carbon tetrachloride-induced oxidative stress. Inflammopharmacology. 2008; 16: 87–95.

15 Adamski J, Jamensky L, Ross J, Siegel DL, Sachais BS. Anaphylactoid-like

reactions in a patient with HyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption and herbal therapy with the spice turmeric. Journal of Clinical Apheresis. 2010; 25:354-357.

16 Adaramoye OA, Anjos RM, Almeida MM, Veras RC, Silvia DF, Oliveira FA, Cavalcante KV, Araújo IG, Oliveira AP, Medeiros IA. Hypotensive and endothelium-independent vasorelaxant effects of methanolic extract from *Curcuma longa* L. in rats. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 124(3): 457-62.

17 Farmacopeia Brasileira. Monografia Cúrcuma. Brasília, V edição. 2010. p. 893-897.

18 Resolução RDC nº. 10 de 10 de março de 2010: "Notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária". ANVISA, 2010.

19 Adaramoye AO, Nwosu IO, Farombi EO. Sub-acute effect of N G-nitro-l-arginine methyl-ester (L-NAME) on biochemical indices ins rats: Protective effects of Kolaviron and extract of *Curcuma longa* L. Pharmacognosy Research. 2012; 4(3): 127–133.

20 Wichtl M, Alanis R, Kennedy J. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis. 3 ed. Medpharm. CRC Press. Washington. 2004.

21 Adhvaryu MR, Reddy N, Parabia MH. Effects of four Indian medicinal herbs on Isoniazid-, Rifampicin- and Pyrazinamide-induced hepatic injury and immunosuppression in guinea pigs. World Journal of Gastroenterology. 2007; 13(23): 3199-3205.

22 Garcia AA, Vanaclocha BN, Salazar JIG, Cobo RM, Martínez CA, García JE. Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. 3 ed. 1999.

23 Adhvaryu MR, Reddy N, Vakharia B. C. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: a novel integrative approach. World journal of gastroenterology. 2008; 14(30): 4753-4762.

24 ALONSO JR. Tratado de fitomedicina. Bases clínicas e farmacológicas. ISIS Ed. Argentina. 1998.

25 OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plantas. vol. 1. 1999.

26 Adiga S, Vinay BS, Kamath S, Gaonkar B, Panda A, Mohandas Rao KG, Bairy KL. Evaluation of hepatoprotective activity of combination of Phyllanthus niruri and Curcuma longa extracts in wistar rats. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2012; 3(3): 1260-1268.

27 Cecilio Filho AB, de Souza RJ, Braz LT, Tavares M. Curcuma: medicinal, spice and of other potential use plant. Ciência Rural. 2000; 30(1): 171-175.

29 Agarwal KA, Tripathi CD, Agarwal BB, Saluja S. Efficacy of turmeric (curcumin) in pain and postoperative fatigue after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, randomized placebo-controlled study. Surgical Endoscopy. 2011; 25: 3805–3810

35 Aggarwal H, Kotwal N. Foods used as ethno-medicine in Jammu. Studies on Ethno-Medicine. 2009; 3(1): 65-68.

43 Ahmad W, Hasan A, Abdullah A, Tarannum T. Efficacy of a combination of unani drugs in patients of trichomonal vaginitis. Indian Journal of Traditional Knowledge. 2011; 10(4): 727-730.

44 Ahmad-Raus RR, Abdul-Latif ESES, Mohammad JJ. Lowering of lipid composition in aorta of guinea pigs by *Curcuma domestica.* BMC Complementary and Alternative Medicine. 2001; 1(6): art. no. 6.

44 Ahmad-Raus RR, Abdul-Latif ESES, Mohammad JJ. Lowering of lipid composition in aorta of guinea pigs by *Curcuma domestica*. Complementary and Alternative Medicine. 2001; 1(6).

46 Ahmed T, Gilani AH. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2009; 91(4): 554-9.

48 Ahn C, Obendorf SK. GC-MS analysis of dyes extracted from turmeric. Fibers and Polymers. 2006; 7(2): 158-163.

55 Ajose FOA. Some Nigerian plants of dermatologic importance. International Journal of Dermatology. 2007; 46 (1): 48–55

58 Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Effects of curcumin intake and aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. Artery Research. 2013; 7: 67-72.

59 Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. Nutrition Research. 2012; 32(10): 795–799.

61 Al-Adhroey AH, Nor ZM, Al-Mekhlafi HM, Mahmud R. Ethnobotanical study on some Malaysian anti-malarial plants: A community based survey. Journal of Ethnopharmacology. 2010; 132: 362–364.

62 Alaerts G, Matthijs N, Smeyers-Verbeke J, Vander Heyden Y.Chromatographic fingerprint development for herbal extracts: a screening and optimization methodology on monolithic columns. Journal of Chromatography A. 2007; 1172(1): 1-8.

66 Alaxmi V. Genetic effects of turmeric and curcumin in mice and rats. Mutation Research. 1980; 79: 125-132.

68 Al-Daihan S, Al-Faham M, Al-shawi N, Almayman R, Brnawi A, Zargar S, Shafi Bhat R. Antibacterial activity and phytochemical screening of some medicinal plants commonly used in Saudi Arabia against selected pathogenic microorganisms. Journal of King Saud University - Science. 2013; 25(2): 115-120.

69 Aldini R, Budriesi R, Roda G, Micucci M, Ioan P, D'Errico-Grigioni A, Sartini A, Guidetti E, Marocchi M, Cevenini M, Rosini F, Montagnani M, Chiarini A, Mazzella G. *Curcuma longa* extract exerts a myorelaxant effect on the ileum and colon in a mouse experimental colitis model, independent of the anti-inflammatory effect. PLoS One. 2012; 7(9): e44650.

70 Alezandro MR, Lui MCY, Lajolo FM, Genovese MI. Commercial spices and industrial ingredients: Evaluation of antioxidant capacity and flavonoids content for functional foods development, Ciencia e Tecnologia de Alimentos. 2011; 31(2): 527-533.

71 Ali Hussain HEM. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant properties of combination of Curcumin from *Curcuma longa*, Linn, and partially purified product from *Abroma augusta*, Linn. in streptozotocin induced diabetes. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2002; 17 (2) 33-43.

79 Al-Mamun MR, Amrin N, Begum J, Mazid MA. Thrombolytic activity of some spices and plants available in Bangladesh. Thai Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 36(2): 72.

80 Al-Nazawi MH, El-Bahr, SM. Hypolipidemic and Hypocholestrolemic Effect of Medicinal Plant Combination in the Diet of Rats: Black Cumin Seed (*Nigella sativa*) and Turmeric (Curcumin). Journal of Animal and Veterinary Advances. 2012; 11(12): 2013-2019.

82 Alsarhan A, Sultana N, Kadir MRA, Aburjai T. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in malaysia, the kangkar pulai region. International Journal of Pharmacology. 2012; 8(8): 679-686.

84 Alvis A, Arrazola G, Martinez W. Evaluation of antioxidant activity and potential hydro-alcoholic extracts of cúrcuma (*Curcuma longa*). Información Tecnológica. 2012; 23(2): 11-18.

85 Aly MM, Gumgumjee NM. Antimicrobial efficacy of *Rheum palmatum*, *Curcuma longa* and *Alpinia officinarum* extracts against some pathogenic microorganisms. African Journal of Biotechnology. 2011; 10(56): 12058-12063.

86 Al-Zanbagi NA. *In vivo* effect of some home spices extracts on the toxoplasma gondii tachyzoites. Journal of Family and Community Medicine. 2009; 16(2): 59-65.

88 Amara AA, El-Masry MH, Bogdady HH. Plant crude extracts could be the solution: extracts showing *in vivo* antitumorigenic activity. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008; 21(2): 159-171.

93 Ampasavate C, Sotanaphun U, Phattanawasin P, Piyapolrungroj N. Effects of *Curcuma spp*. on P-glycoprotein function. Phytomedicine. 2010; 17:506-512.

96 Anbu Jeba Sunilson J, Suraj R, Rejitha G, Anandarajagopal K, Anita Gnana Kumari AV, Promwichit P. *In vitro* antimicrobial evaluation of *Zingiber officinale*, *Curcuma longa* and *Alpinia galanga* extracts as natural food preservatives. American Journal of Food Technology, 4: 192-200.

97 Andrew MA, Matthew SM, Ram SM. Isolation of Curcumin from Tumeric. Journal of Chemical Education. 2000; 77(3): 359-360.

100 Nair RB, Nair KV, Nair AR, Nair CP. Anti diabetic activity of amrithadi churnam. Ancient Science of Life. 1992; 12(1-2): 280-285.

106 Antunes AS, Robazza WS, Schittler L, Gomes GA. Synergistic and antimicrobial properties of commercial turmeric (*Curcuma longa*) essential oil against pathogenic bacteria. Ciência e Tecnologia de Alimentos. 2012; 32(3):

525-530.

108 Ao C, Li A, Elzaawely AA, Tawata S. MMP-13 Inhibitory activity of thirteen selected plant species from Okinawa. International Journal of Pharmacology. 2008; 4: 202-207.

110 Apisariyakul A, Vanittanakom N, Buddhasukh D. Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). Journal of Ethnopharmacology. 1995; 49(3): 163-169.

115 Araújo MCP, Da Luz Dias F, Takahashi CS. Potentiation by turmeric and curcumin of γ-radiation-induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells. Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis. 1999; 19: 9–18.

116 Araújo MCP, Dias F, Kronka SN, Takahasi CS. Effects of turmeric and its active principle, curcumin, on bleomycin-induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells. Genetics and Molecular Biology. 2010; 22(3): 407-413.

124 Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. Plant Foods for Human Nutrition. 2002; 57: 41–52.

128 Asai A, Miyazawa T. Dietary curcuminoids prevent high-fat diet-induced lipid accumulation in rat liver and epididymal adipose tissue. The Journal of Nutrition. 2001. 131(11): 2932-2935.

129 Asai A, Nakagawa K, Miyazawa T. Antioxidative effects of turmeric, rosemary and capsicum extracts on membrane phospholipid peroxidation and liver lipid metabolism in mice. Biosci Biotechnol Biochem. 1999; 63(12): 2118-2122.

130 Asakawa N, Tsuno M, Hattori T, Ueyama M, Shinoda A, Miyake Y, Kagei K. Determination of curcumin content of turmeric by high performance liquid chromatography. Yakugaku Zasshi. 1981; 101(4): 374-377.

132 Ashok P, Meenakshi B. Contraceptive effect of *Curcuma longa* (L.) in male albino rat. Asian Journal of Andrology. 2004; 6: 71-74.

133 Ashoka Shenoy M, Shastry CS, Sridevi, Gopkumar P. Effect of memory plus, a polyherbal formulation, on experimental models of Alzheimer's disease. Pharmacologyonline. 2009; 2: 332-340.

135 Ashraf K, Mujeeb M, Ahmad A, Amir M, Mallick MN, Sharma D. Validated HPTLC analysis method for quantification of variability in content of curcumin in *Curcuma longa* L (turmeric) collected from different geographical region of India. 2012; 2(2): S584-S588.

136 Ashraf MZ, Khan MSY, Hameed HÁ, Hussain ME, Fahim M. Endothelium modulated vasorelaxant response of a polypharmaceutical herbal drug (lipotab) and its individual constituents. Journal of Ethnopharmacology. 1999; 66: 97-102.

141 Azuine MA, Bhide SV. Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. Journal of Ethnopharmacology. 1994; 44: 211-217.

143 Azuine MA, Kayal JJ, Bhide SV. Protective role of aqueous turmeric extract against mutagenicity of direct-acting carcinogens as well as benzo[a]pyrene-induced genotoxicity and carcinogenicity. Journal of Cancer Research and

Clinical Oncology. 1992; 118: 447-452.

145 Babu GDK, Shanmugam V, Ravindranath SD, Joshi VP. Comparison of chemical composition and antifungal activity of *Curcuma longa* L. leaf oils produced by different water distillation techniques. Flavour and Fragrance Journal. 2007; 22(3): 191-196.

146 Babu PS, Prince PSM. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of hyponidd, an ayurvedic herbomineral formulation in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2004, 56: 1435-1442.

148 Backleh-Sohrt M, Ekici P, Leupold G, Parlar H. Efficiency of foam fractionation for the enrichment of nonpolar compounds from aqueous extracts of plant materials. Journal of Natural Products. 2005; 68(9): 1386-1389.

149 Badria FA, El-Farahaty T, Shabana AA, Hawas AS, El-Batoty MF. Boswellia-curcumin preparation for treating knee osteoarthritis: A clinical evaluation. Alternative and Complementary Therapies. 2002; 8(6): 341-348.

155 Bahram AT, Daryoush M, Saeid S. Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* Linn.) powder on early diabetic nephropathy in rats. Advances in Environmental Biology. 2011; 5(5): 946-951.

156 Bak JP, Kim JB, Park JH, Yang YJ, Kim IS, Choung ES, Kang SC. Screening and compound isolation from natural plants for anti-allergic activity. Journal of Applied Biological Chemistry. 2011; 54(3), 367-375.

163 Baliga MS, Jagetia GC, Rao SK, Babu SK. Evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain spices *in vitro*: A preliminary study. Nahrung. 2003; 47(4): 261-264.

165 Balstad TR, Carlsen H, Myhrstad MCW, Kolberg M, Reiersen H, Gilen L, Ebihara K, Paur I, Blomhoff R. Coffee, broccoli and spices are strong inducers of electrophile response element-dependent transcription *in vitro* and *in vivo* - Studies in electrophile response element transgenic mice. Molecular Nutrition and Food Research. 2011; 55: 185-197.

170 Banerjee P, Maity S, Das T, Mazumder S. A double-blind randomized placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of a polyherbal formulation in geriatric age group: A phase IV clinical report. Journal of Ethnopharmacology. 2011; 134: 429–433.

175 Baranska M, Schulz H, Rosch P, Strehle MA, Popp J. Identification of secondary metabolites in medicinal and spice plants by NIR-FT-Raman microspectroscopic mapping. Analyst. 2004; 129(10): 926-930.

184 Batubara I, Kotsuka S, Yamauchi K, Kuspradini H, Mitsunaga T, Darusman LK. TNF-α production inhibitory activity, phenolic, flavonoid and tannin contents of selected Indonesian medicinal plants. Research Journal of Medicinal Plant. 2012: 6(6): 406-415.

185 Baum L, Cheung SKK, Mok VCT, Lam LCW, Leung VPY, Hui E, Ng CCY, Chow M, Ho PC, Lam S, Woo J, Chiu HFK, Goggins W, Zee B, Wong A, Mok H, Cheng WKF, Fong C, Lee JSW, Chan MH, Szeto SSL, Lui VWC, Tsoh, J, Kwok TCY, Chan IHS, Lam CWK. Curcumin effects on blood lipid profile in a 6-month human study. Pharmacological Research. 2007; 56: 509–514.

186 Baum L, Lam CWK, Cheung SKK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HFK, Goggins WB, Zee BCY, Cheng KF, Fong CYS, Wong A, Mok H, Chow MSS, Ho PC, Ip SP, Ho CS, Yu XW, Lai CYL, Chan MH, Szeto S, Chan IHS, Mok V. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2008; 28(1): 110-113.

188 Baumann JC. The effect of chelidonium, curcuma, absinthe and carduus marianus on biliary and pancreatic secretion in hepatopathies. Medizinische Monatsschrift. 1975; 29(4): 173-180.

190 Baumann W, Rodrigues SV, Viana LM. Pigments and their solubility in and extractability by supercritical CO2 - I: The case of curcumin. Brazilian Journal of Chemical Engineering. 2000; 17(3), 232-238.

192 Baylac S, Racine P. Inhibition of 5-lipoxygenase by essential oils and other natural fragment extracts. International Journal of Aromatherapy. 2003; 13(2/3): 138-142.

193 Baylac S, Racine P. Inhibition of human leukocyte elastase by natural fragrant extracts of aromatic plants. International Journal of Aromatherapy. 2004; 14(4): 179-182.

196 Began G, Goto M, Kodama A, Hirose T. Response surfaces of total oil yield of turmeric (*Curcuma longa*) in supercritical carbon dioxide. Food Research International. 2000; 33: 341-345.

198 Behal R, Gilda SS, Mali AM. Comparative evaluation of 0.1% turmeric mouthwash with 0.2% chlorhexidine gluconate in prevention of plaque and gingivitis: A clinical and microbiological study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2012; 16(3): 386-391.

199 Behal R, Mali AM, Gilda SS, Paradkar AR. Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2011; 15(1): 35-38.

202 Bele AA, Jadhav VM, Nikam SR, Kadam VJ. Antibacterial potential of herbal formulation. Research Journal of Microbiology. 2009; 4: 164-167.

213 Betancor-Fernández A, Pérez-Gálvez A, Sies H, Stahl W. Screening pharmaceutical preparations containing extracts of turmeric rhizome, artichoke leaf, devil's claw root and garlic or salmon oil for antioxidant capacity. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2003; 55(7): 981-986.

215 Bhardwaj RS, Bhardwaj KS, Ranjeet D, Ganesh N. *Curcuma longa* leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties. International Journal of Phytomedicine. 2011; 3: 270-278.

217 Bhartiya US1, Raut YS, Joseph LJ, Hawaldar RW, Rao BS. Evaluation of the radioprotective effect of turmeric extract and vitamin E in mice exposed to therapeutic dose of radioiodine. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2008; 23(4): 382-386.

218 Bhatia M, Sharma A. Inactivation of *Candida albicans* in culture media by eight spices native to Indian subcontinent. International Journal of Pharmaceutical

Sciences Review & Resear. 2012; 16(1): 125.

226 Bhide SV, Azuine MA, Lahiri M, Telang NT. Chemoprevention of mammary tumor virus-induced and chemical carcinogen- induced rodent mammary tumors by natural plant products. Breast Cancer Research and Treatment. 1994; 30: 233-242.

233 Bille N, Larsen JC, Hansen EV, Wurtzen G. Subchronic oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. Food and Chemical Toxicology. 1985: 23(11): 967-973.

237 Biswas NR, Gupta SK, Das GK, Kumar N, Mongre PK, Haldar D, Beri S. Evaluation of Ophthacare® eye drops - A herbal formulation in the management of various ophthalmic disorders. Phytotherapy Research. 2001; 15(7): 618-620.

245 Boonjaraspinyo S, Boonmars T, Aromdee C, Puapairoj A, Wu Z. Indirect effect of a turmeric diet: enhanced bile duct proliferation in Syrian hamsters with a combination of partial obstruction by Opisthorchis viverrini infection and inflammation by N-nitrosodimethylamine administration. Parasitology Research. 2011; 108: 7–14.

246 Boonjaraspinyo S, Boonmars T, Aromdee C, Srisawangwong T, Kaewsamut B, Pinlaor S, Yongvanit P, Puapairoj A. Turmeric reduces inflammatory cells in hamster opisthorchiasis. Parasitology Research. 2009; 105: 1459–1463.

251 Braga MEM, Leal PF, Carvalho JE, Meireles MAA. Comparison of yield, composition, and antioxidant activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts obtained using various techniques. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003; 51(22): 6604-6611.

252 Braga MEM, Meireles MAA. Accelerated solvent extraction and fractioned extraction to obtain the *Curcuma longa* volatile oil and oleoresin. Journal of Food Process Engineering. 2007; 30(4): 501-521.

253 Braga MEM, Moreschi SEM, Meireles MAA. Effects of supercritical fluid extraction on *Curcuma longa* L. and *Zingiber officinale* R. starches. Carbohydrate Polymers. 2006; 63(3): 340-346.

258 Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Booth J. Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study. Journal of alternative and complementary medicine. 2004; 10(6): 1015–1018.

259 Burade KB, Kawade RM, Chopade AR. Evaluation of curcuma samples consumed by populations of central and southern maharashra. Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2005; 7(1): 175-178.

262 Butkhup L, Samappito S. In vitro free radical scavenging and antimicrobial activity of some selected Thai medicinal plants. Research Journal of Medicinal Plant. 2011; 5: 254-265.

264 Cai X, Zhou H, Wong YF, Xie Y, Liu ZQ, Jiang ZH, Bian ZX, Xu HX, Liu L. Suppression of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by QFGJS, a preparation from an anti-arthritic Chinese herbal formula. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 110: 39-48.

269 Cao J, Jiang LP, Liu Y, Yang G, Yao XF, Zhong LF. Curcumin-induced

genotoxicity and antigenotoxicity in HepG2 cells. Toxicon. 2007; 49: 1219-1222.

273 Cao YP, Jiao QZ. Effect of particle size, ratio of solvent to solid and ethanol volume fraction on ultrasonic batch extraction of curcumin from *Curcuma longa* L. Transaction of Beijing Institute of Technology. 2010; 30: 1000-1004.

275 Cao Y-P, Jiao Q-Z. Dynamic model of the ultrasound-assisted extraction of the curcumin from Curcuma longa L and the effects of ultrasound intensity and frequency on the extraction. Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities. 2011; 25(2): 212-218.

278 Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, Kakarala M, Carpenter PM, McLaren C, Meyskens FL Jr, Brenner DE. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. Cancer Prevention Research. 2011; 4(3): 354-364.

288 Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman Jr S. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012; 66: 752-760.

289 Chainani-Wu N, Silverman Jr S, Reingold A, Bostrom A, Mc Culloch C, Lozada-Nur F, Weintraub J. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. Phytomedicine. 2007; 14: 437–446.

290 Chakrabarti K, Pal S, Bhattacharyya AK. Sperm immobilization activity of *Allium sativum* L. and other plant extracts. Asian Journal of Andrology. 2003: 5: 131-135.

291 Chakraborty B, Sengupta M. Boosting of nonspecific host response by aromatic spices turmeric and ginger in immunocompromised mice. Cellular Immunology. 2012: 280: 92–100.

293 Chakravarty AK, Chatterjce SN, Yasmin H, Mazumder T. Comparison of efficacy of turmeric and commercial curcumin in immunological functions and gene regulation. Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011: 471074.

295 Chakravarty AK, Yasmin H. Alcoholic turmeric extract simultaneously activating murine lymphocytes and inducing apoptosis of Ehlrich ascitic carcinoma cells. International Immunopharmacology. 2005; 5(10): 1574-1581.

296 Chakravarty AK, Yasmin H. Activation of cell mediated immune response and apoptosis towards malignant cells with turmeric treatment in murine model. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics. 2008; 45(1): 23-29.

298 Chan EWC, Lim YY, Wong SK, Lim KK, Tan SP, Lianto FS, Yong MY. Effects of different drying methods on the antioxidant properties of leaves and tea of ginger species. Food Chemistry. 2009; 113: 166–172.

299 Chan EWC, Ng VP, Tan VV, Low YY. Antioxidant and antibacterial properties of *Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, and *Etlingera elatior* (Zingiberaceae). Pharmacognosy Journal. 2011; 3(22): 54-61.

300 Chan KW, Iqbal S, Khong NMH, Babji AS. Preparation of deodorized antioxidant rich extracts from 15 selected spices through optimized aqueous

extraction. Journal of Medicinal Plant Research. 2011; 5(25): 6067-6075.

308 Chanda S, Baravalia Y. Screening of some plant extracts against some skin diseases caused by oxidative stress and microorganisms. African Journal of Biotechnology. 2010; 9(21): 3210-3217.

309 Chandel HS, Pathak AK, Tailang M. Standardization of some herbal antidiabetic drugs in polyherbal formulation. Pharmacognosy Research. 2011; 3(1): 49–56.

310 Chandra Mohan KVP, Abraham SK, Nagini S. Protective effects of a mixture of dietary agents against 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genotoxicity and oxidative stress in mice. Journal of Medicinal Food. 2004; 7(1): 55–60.

313 Chandrasekar SB, Divakar K, Pawar AT, Goli D, Harisha R, Bhanumathy M, Sushma G, Shivaprasad HN. Involvement of opioid, adenosine and 5-HT3 receptors in antinociceptive effects of an ayurvedic polyherbal formulation. Medical Principles and Practice. 2011; 20: 66-70.

315 Chane-Ming J, Vera R, Chalchat JC, Cabassu P. Chemical composition of essential oils from rhizomes, leaves and flowers of *Curcuma longa* L. from Reunion Island. Journal of Essential Oil Research. 2002; 14: 249-251.

317 Chang IM, Woo WS. Screening of Korean medicinal plants for antitumor activity. Archives of Pharmacal Research. 1980; 3(2), 75-78.

319 Chang LH, Jong TT, Huang HS, Nien YF, Chang CMJ. Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric oil from *Curcuma longa* Linn and purification of turmerones. Separation and Purification Technology. 2006; 47: 119-125.

322 Chang YS, Woo ER. Korean medicinal plants inhibiting to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) fusion. Phytotherapy Research. 2003; 17(4): 426-429.

323 Charles V, Charles SX. The use and efficacy of *Azadirachta indica* ADR ('Neem') and *Curcuma longa* ('Turmeric') in scabies. A pilot study. Trop Geogr Med. 1992; 44(1-2): 178-181.

324 Charueksereesakul T, Thongrakard V, Tencomnao T. *In vitro* effect of thai herbal extracts with anti-psoriatic activity on the expression of caspase 9. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2011; 3(4): 196-203.

326 Chassagnez-Méndez AL, Corrêa NCF, França LF, Machado NT, Araújo ME. Mass transfer model applied to the supercritical extraction with CO2 of curcumins from turmeric rhizomes (*Curcuma longa* L). Brazilian Journal of Chemical Engineering. 2000a; 17(3): 315-322.

327 Chassagnez-Méndez AL, Machado NT, Araujo ME, Maia JG, Meireles MAA. Supercritical CO2 extraction of curcumins and essential oil from the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* L.). Industrial & Engineering Chemistry. 2000b; 39: 4729-4733.

328 Chatterjee S, Datta RN, Bhattacharyya D, Bandopadhyay SK. Emollient and antipruritic effect of Itch cream in dermatological disorders: a randomized controlled trial. Indian Journal of Pharmacology. 2005; 37(4): 253-254.

329 Chatterjee S, Desai SRP, Thomas P. Effect of γ-irradiation on the antioxidant

activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts. Food Research International. 1999; 32: 487-490.

330 Chatterjee S, Padwal-Desai SR, Thomas P. Effect of γ-irradiation on the colour power of turmeric (*Curcuma longa)* and red chillies (*Capsicum annum*) during storage. Food Research International. 1998; 31(9): 625-628.

331 Chatterjee S, Variyar OS, Gholap AS, Padwal-Desai SR, Bongirwar DR. Effect of γ-irradiation on the volatile oil constituents of turmeric (*Curcuma longa*). Food Research International. 2000; 33: 103-106.

336 Chearwae W, Anuchapreeda S, Nandigama K, Ambudkar SV, Limtrakul P. Biochemical mechanism of modulation of human P-glycoprotein (ABCB1) by curcumin I, II, and III purified from Turmeric powder. Biochemical Pharmacology. 2004; 68: 2043–2052.

342 Cheng AL1, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Research. 2001; 21(4B): 2895-900.

343 Chen CC, Chan WH. Injurious Effects of Curcumin on Maturation of Mouse Oocytes, Fertilization and Fetal Development via Apoptosis. International Journal of Molecular Sciences. 2012; 13: 4655-4672.

344 Chen CC, Hsieh MS, Hsuuw YD, Huang FJ, Chan WH. Hazardous Effects of Curcumin on Mouse Embryonic Development through a Mitochondria-Dependent Apoptotic Signaling Pathway. International Journal of Molecular Sciences. 2010; 11: 2839-2855.

347 Chen H, Xue CG, Chen TH, Wang JL, Sun CS. Chemopreventive effect of curcuma and curcumin on liver injury induced by microcystins in mice. Chinese Pharmacological Bulletin. 2005; 21(12): 1517-1519.

350 Chen IN, Chang CC, Ng CC, Wang CY, Shyu YT, Chang TL. Antioxidant and antimicrobial activity of Zingiberaceae plants in Taiwan. Plant Foods for Human Nutrition. 2008; 63:15–20.

352 Chen JJ, Tsai CS, Hwang TL, Shieh PC, Chen JF, Sung PJ. Sesquiterpenes from the rhizome of *Curcuma longa* with inhibitory activity on superoxide generation and elastase release by neutrophils. Food Chemistry. 2010; 119: 974–980.

362 Chen Y, Liu WH, Chen BL, Fan L, Han Y, Wang G, Hu DL, Tan ZR, Zhou G, Cao S, Zhou HH. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. Annals of Pharmacotherapy. 2010; 44(6): 1038-1045

366 Cheng BJ, Moritomo A, Yamasaki Y, Wu LX, Inagaki M, Nishimura M, Tanishima K, Poracova J. Preventive effect of traditional herbal formulae against experimental hypercholesterolemia in rats with special reference to blood lipoprotein cholesterol levels. Journal of Ethnopharmacology. 2004; 94(2-3): 275-278.

370 Cheng J1, Weijun K, Yun L, Jiabo W, Haitao W, Qingmiao L, Xiaohe X. Development and validation of UPLC method for quality control of *Curcuma*

longa Linn.: Fast simultaneous quantitation of three curcuminoids. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2010; 53(1): 43–49.

371 Cheng SB, Wu LC, Hsieh YC, Wu CH, Chan YJ, Chang LH, Chang CM, Hsu SL, Teng CL, Wu CC. Supercritical carbon dioxide extraction of aromatic turmerone from *Curcuma longa* Linn. Induces apoptosis through reactive oxygen species-triggered intrinsic and extrinsic pathways in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2012; 60, 9620−9630.

374 Cheng XJ, Liu HG, Liao YK. Lai MX, Liu JY, Lu ZL. Comparisons of volatile components in different parts of three species of Rhizoma Curcumae. Journal of Chinese medicinal materials. 2009; 32(10): 1551-1553.

378 Cheon HJ, Park JG, Kim YS, Kang SS; Cai XF, Lee JJ, Lee SM. Hepatoprotective activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Korean Journal of Pharmacognosy. 2007; 38(2): 139-147.

379 Chéry CC, Herremans S, Van Lierde V, Vanhaecke F, Freitas MC, Jasekera R. Ultra-micro trace element contents in spices from Sri Lanka. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2008; 276(1) 143–147.

382 Chin-Chen ML, Carda-Broch S, Bose D, Esteve-Romero J. Direct injection and determination of the active principles of spices using micellar liquid chromatography. Food Chemistry. 2010; 120(3): 915-920.

393 Choi HR, Choi JS, Han YN, Bae SJ, Chung HY. Peroxynitrite scavenging activity of herb extracts. Phytotherapy Research. 2002; 16(4): 364-367.

394 Choi HY. Isolation and identification of antimicrobial compound from UlGeum (*Curcuma longa* L.). Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. 2009; 38(9): 1202-1209.

399 Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees. Journal of Clinical Rheumatology. 2004; 10(5): 236-245.

401 Chosdu R, Erizal Iriawan T, Hilmy N. The effect of gamma irradiation on curcumin component of *Curcuma domestica*. Radiation Physics and Chemistry. 1995; 4(6): 663-667.

402 Chotchoungchatchai S, Saralamp P, Jenjittikul T, Pornsiripongse S, Prathanturarug S. Medicinal plants used with Thai Traditional Medicine in modern healthcare services: A case study in Kabchoeng Hospital, Surin Province, Thailand. Journal of Ethnopharmacology. 2012; 141(1): 193-205.

406 Chusri S, Settharaksa S, Chokpaisarn J, Limsuwan S, Voravuthikunchai SP. Thai herbal formulas used for wound treatment: a study of their antibacterial potency, anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxicity effects. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2013; 19(7): 671-676.

409 Cohly HHP, Angel MF, Salahudeen AK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin in H2O2-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. Journal of Investigative Medicine. 1996; 24(1): 49–54.

410 Cohly HHP, Asad S, Das SK, Angel MF, Rao M. Effect of antioxidant

(turmeric, turmerin and curcumin) on humanimmunodeficiency virus. International Journal of Molecular Sciences. 2003; 4: 22-33.

413 Cohly HHP, Rao MR, Kanji VK, Patlolla B, Taylor A, Wilson MT, Angel MF, Das SK. Effect of turmeric, turmerin and curcumin on Ca 2+, Na/K + Atpases in concanavalin A-stimulated human blood mononuclear cells. International Journal of Molecular Sciences. 2003; 4: 34-44.

421 Cohly HHP, Rao MR, Kanji VK, Manisundram D, Taylor A, Wilson MT, Angel MF, Das SK. Effect of Turmeric (Chemical Plant Extract) on *in-vitro* Nitric Oxide Synthetase (NOS) Levels in Tissues Harvested from Acute and Chronic Wounds. 1999; 11(3): 70-76.

422 Conteas CN, Panossian AM, Tran TT, Singh HM. Treatment of HIV-associated diarrhea with curcumin. Digestive Diseases and Sciences. 2009; 54: 2188–2191.

430 Naghetini C.C. Caracterização físico-química e atividade antifúngica dos óleos essenciais da cúrcuma. Faculdade de Farmácia, UFMG (Dissertação de Mestrado), 2006. pp.118.

432 Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, Bone KM, Lehmann R, Tiralongo E. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. Phytotherapy Research. 2010; 24: 649–656.

434 Da Silva Filho, C. R. M. ;De Souza, A. G. ;Da Conceição, M. M. ;Da Silva, T. G. ;Silva, T. M. S. ;Ribeiro, A. P. L. Bioactivity evaluation of the turmeric (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) extracts in *Artemia salina* and *Biomphalaria glabrata*. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009; 19(4): 919-923.

438 Dandekar DV, Gaikar VG. Microwave assisted extraction of curcuminoids from *Curcuma longa*. Separation Science and Technology. 2002; 37(11): 2669-2690.

439 Dandekar DV, Gaikar VG. Hydrotropic extraction of curcuminoids from turmeric. Separation Science and Technology. 2003; 38(5): 1185-1215.

441 Dao TT, Nguyen PH, Won HK, Kim EH, Park J, Won BY, Oh WK. Curcuminoids from *Curcuma longa* and their inhibitory activities on influenza A neuraminidases. Food Chemistry. 2012; 134: 21–28.

446 Das, R. Effective mucoadhesive buccal patches: Wound healing activity of curcumin & Centella asiatica extract compared to rhEGF. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011; 3(1): 97-100.

447 Das S, Choudhury BK. Antifungal effect of five plant extracts on the variants of *Trichophyton rubrum*. Biocontrol Science. 1999; 4(2): 83-86.

448 Das SG, Savage GP. Total and Soluble Oxalate Content of Some Indian Spices. Plant Foods for Human Nutrition. 2012; 67:186–190.

450 Dash SK, Rath CC, Ray P, Adhikary SP. Effect of antibiotics and some essential oils on marine vibrios isolated from the Coastal Water of Bay of Bengal at Orissa coast. Journal of Pure and Applied Microbiology. 2007; 1(2): 247-250.

452 David BC, Sudarsanam G. Ethnomedicinal plant knowledge and practice of people of Javadhu hills in Tamilnadu. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2011; S79-S81.

462 Demerdash AEl, Dawidar AM, Keshk EM, Abdel-Mogib M. Gingerdione from the rhizomes of *Curcuma longa*. Chemistry of Natural Compounds. 2012; 48(4): 2012.

466 Deorukhakar SR, Dethe A, Vohra RR, Ghosh R, Chaudhary J, Kadam V. Antiinflammatory activity of a polyherbal formulation. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008; 70(6): 785-787.

468 Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Inhibitory effects of curcumin-free aqueous turmeric extract on benzo[a]pyrene-induced forestomach papillomas in mice. Cancer Letters. 1997: 118: 79-85.

469 Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis. Cancer Letters; 1998: 123: 35-40.

470 Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, Raste AS, Gadre SG, Maru GB. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. Toxicology Letters. 1998; 95: 183–193.

471 Deshpande SS, Maru GB. Effects of curcumin on the formation of benzo[a]pyrene derived DNA adducts in vitro. Cancer Letters. 1995: 96: 71-80.

472 Deshpande UR1, Gadre SG, Raste AS, Pillai D, Bhide SV, Samuel AM. Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. Indian Journal of Experimental Biology. 1998; 36(6):573-577.

473 Deshpande UR, Joseph LJ, Manjure SS, Samuel AM, Pillai D, Bhide SV. Effects of turmeric extract on lipid profile in human subjects. Medical Science Research. 1997; 25(10): 695-698.

474 Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UM, Samuel AM. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. Indian Journal of Experimental Biology. 2002; 40(6): 735-738.

475 Deshpande UR, Joseph LJ, Samuel AM. The role of thyroid in the hypocholesterolaemic effect of tumeric extract. Thyroidology Clinical and Experimental. 2000; 12(2): 25-28.

476 Deshpande UR, Joseph LJ, Samuel AM. Hepatobiliary clearance of labelled mebrofenin in normal and D-galactosamine HCl-induced hepatitis rats and the protective effect of turmeric extract. Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 2003; 47(3) : 332–336.

477 Desrivot J, Waikedre J, Cabalion P, Herrenknecht C, Bories C, Hocquemiller R, Fournet A. Antiparasitic activity of some New Caledonian medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 112: 7–12.

483 Dhanya K, Syamkumar S, Siju S, Sasikumar B. Sequence characterized amplified region markers: A reliable tool for adulterant detection in turmeric powder. Food Research International. 2011; 44: 2889–2895.

485 Dhanya R, Mishra BB, Khaleel KM, Cheruth AJ. Shelf life extension of fresh turmeric (*Curcuma longa* L.) using gamma radiation. Radiation Physics and Chemistry. 2009; 791–795.

498 Dixit D, Srivastava NK, Sharma S. Boron deficiency induced changes in translocation of $^{14}CO_2$-photosynthate into primary metabolites in relation to essential oil and curcumin accumulation in turmeric (*Curcuma longa* L.). Photosynthetica. 2002; 40(1): 109-113.

499 Dixit S, Purshottam SK, Khanna SK, Das M. Surveillance of the quality of turmeric powders from city markets of India on the basis of curcumin content and the presence of extraneous colours. Food Additives and Contaminants. 2009; 26(9): 1227-1231.

500 Dixit VP, Jain P, Joshi SC. Hypolipidaemic effects of *Curcuma longa* L and *Nardostachys jatamansi*, D C in triton-induced hyperlipidamic rats. Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 1988; 32(4): 299-304.

502 Dohare P, Varma S, Ray M. Curcuma oil modulates the nitric oxide system response to cerebral ischemia/reperfusion injury. Nitric Oxide. 2008; 19:1-11.

509 Shytle RD, Bickford PC, Rezai-zadeh K, Hou L, Zeng J, Tan J, Sanberg PR, Sanberg CD, Roschek B Jr, Fink RC, Alberte RS. Optimized turmeric extracts have potent anti-amyloidogenic effects. Current Alzheimer Research. 2009; 6: 564-571.

513 Du ZY, Bao YD, Liu Z, Qiao W, Ma L, Huang ZS, Gu LQ, Chan AS. Curcumin analogs as potent aldose reductase inhibitors. Archiv der Pharmazie. 2006; 339(3): 123-128.

514 Du ZY, Liu RR, Shao WY, Mao XP, Ma L, Gu LQ, Huang ZS, Chan AS. Alpha-glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs. European Journal of Medicinal Chemistry. 2006; 41(2): 213-218.

515 Dua K, Leong NK, Kaur M, Bin LW, Azman K, Gorajana A. Preparation, physicochemical evaluation and antimicrobial potential of topical dosage forms containing natural anti-inflammatory agent, *Curcuma longa*. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. 2012; 10: 452-462.

521 Dung NX, Tuyet NTB, Leclercq PA. Constituents of the leaf oil of *Curcuma domestica* L. from Vietnam. Journal of Essential Oil Research. 1995; 7(6): 701-703.

522 Dunnick JK, Nyska A. The Toxicity and Pathology of Selected Dietary Herbal Medicines. Toxicologic Pathology. 2013; 41: 374-386.

528 Dwivedi P, Narvi SS, Tewari RP. Natural route to a novel nanocomposite biomaterial: An embodiment for the abatement of implant associated infection. International Conference on Nanoscience, Technology and Societal Implications. 2011; 1-4.

538 El Hamss R, Analla M, Campos-Sanchez J, Alonso-Moraga A, Muñoz-Serrano A, Idaomar M. A dose dependent anti-genotoxic effect of turmeric. Mutation Research. 1999; 446:135-139.

541 El-Ansary AK, Ahmed AS, Aly SA. Biochemical studies on the hepatoprotective effect of *Curcuma longa* on some glycolytic enzymes in mice. Journal of Applied Sciences. 2006; 6(15): 2991-3003.

543 El-Ashmawy IM, Ashry KM, El-Nahas AF, Salama OM. Protection by turmeric

and myrrh against liver oxidative damage and genotoxicity induced by lead acetate in mice. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2006; 98, 32-37.

544 El-Banhawey MA, Ashry MA, El-Ansary AK, Aly SA. Effect of *Curcuma longa* or parziquantel on *Schistosoma mansoni* infected mice liver--histological and histochemical study. Indian Journal of Experimental Biology. 2007; 45(10): 877-889.

545 El-Makawy A, Sharaf HA. Cytogenetical and histochemical studies on curcumin in male rats. WIT Transactions on Biomedicine and Health. 2006; 10: 169-180.

548 El-Sayed EM, Abd El-azeem AS, Afify AA, Shabana MH, Ahmed HH. Cardioprotective effects of *Curcuma longa* L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Journal of Medicinal Plants Research. 2011; 5(17): 4049-4058.

549 El-Sayed NM, Ismail KA, Ahmed SAEG, Hetta MH. *In vitro* amoebicidal activity of ethanol extracts of *Arachis hypogaea* L., *Curcuma longa* L. and *Pancratium maritimum* L. on *Acanthamoeba castellanii* cysts. Parasitology Research. 2012; 110(5): 1985-1992.

551 El-Shahat M, El-Abd S, Alkafafy M, El-Khatib G. Potential chemoprevention of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats: myrrh (*Commiphora molmol*) vs. turmeric (*Curcuma longa*). Acta Histochemica. 2012; 114(5): 421-428.

554 Emadi M, Kermanshahi H. Effect of turmeric rhizome powder on the activity of some blood enzymes in broiler chickens. International Journal of Poultry Science. 2007; 6(1): 48-51.

565 Faizal P, Suresh S, Satheesh Kumar R, Augusti KT. A study on the hypoglycemic and hypolipidemic effects of an ayurvedic drug Rajanyamalakadi in diabetic patients. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2009; 24(1) 82-87.

571 Fang HZ, Ren SQ, Shen DF. Comparison of volatile oil chromatographic fingerprints of rhizoma curcumae longae and rhizoma wenyujin concisum. Journal of Chinese medicinal materials. 2006; 29(11): 1179-1182.

582 Ferdinand FJ, Ugoji E, Adenipekun T, Adelowotan O. Evaluation of the antimicrobial properties of unripe banana (*Musa sapientum* L.), lemon grass (*Cymbopogon citratus* S.) and turmeric (*Curcuma longa* L.) on pathogens. African Journal of Biotechnology. 2009; 8 (7): 1176-1182.

583 Ferreira FD, Kemmelmeier C, Arrotéia CC, Da Costa CL, Mallmann CA, Janeiro V, Ferreira FMD, Mossini SAG, Silva EL, Machinski Jr M. Inhibitory effect of the essential oil of *Curcuma longa* L. and curcumin on aflatoxin production by Aspergillus flavus Link. Food Chemistry. 2013; 136: 789-793.

587 Fischer LA, Agner T. Curcumin allergy in relation to yellow chlorhexidine solution used for skin disinfection prior to surgery. Contact Dermatitis. 2004;

589 Fonseca FV, Melo MM, Silva J, Pereira GP, Dantas-Barros AM. Extratos de *Curcuma longa* L. e *Kalanchoe brasiliensis* Camb. no tratamento local do envenenamento por *Bothrops alternatus.* Revista Brasileira de Farmacognosia. 2004; 14(01): 26-29.

602 Funk JL, Oyarzo JN, Frye JB, Chen G, Lantz RC, Jolad SD, Sólyom AM,

Timmermann BN. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis. Journal of Natural Products. 2006a; 69(3): 351-355.

608 Gantait A, Barman T, Mukherjee PK. Validated method for estimation of curcumin in turmeric powder. Indian Journal of Traditional Knowledge. 2011; 10(2): 247-250.

609 Gao C, Ding Z, Liang B, Chen N, Cheng D. Study on the effects of curcumin on angiogenesis. Journal of Chinese medicinal materials. 2003; 26(7): 499-502.

613 Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: Assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2005; 14(1): 120-125.

617 Garg SN, Bansal RP, Gupta MM, Kumar S. Variation in the rhizome essential oil and curcumin contents and oil quality in the land races of turmeric *Curcuma longa* of North Indian plains. Flavour and Fragrance Journal. 1999; 14: 315-318.

618 Garg SN, Mengi N, Patra NK, Charles R, Kumar S. Chemical examination of the leaf essential oil of *Curcuma longa* L. from the North Indian plains. Flavour and Fragrance Journal. 2002; 17: 103-104.

619 Gautam V, Sahni YP. Analgesic activity of *Curcuma longa* on hot plate induced nociception. Indian Veterinary Journal. 2008; 85(10): 1034-1036.

620 Ge F, Shi Q, Tan X, Li Z, Jing X. Technological study on the supercritical-CO2 fluid extraction of *Curcuma longa* oils. Journal of Chinese medicinal materials. 1997; 20(7): 345-350.

624 Ghaisas SD, Bhide SV. In vitro studies on chemoprotective effect of Purnark against benzo(a)pyrene-induced chromosomal damage in human lymphocytes. Cell Biology International. 1994; 18(1): 21-28.

625 Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Ghalaut OS, Dhankhar R, Saharan R. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2012; 18(2) 186–190.

631 Gilani AH, Shah AJ, Ghayur MN, Majeed K. Pharmacological basis for the use of turmeric in gastrointestinal and respiratory disorders. Life Sciences. 2005; 76(26): 3089-3105.

632 Gilda S, Kanitkar M, Bhonde R, Paradkar A. Activity of water-soluble turmeric extract using hydrophilic excipients. LWT - Food Science and Technology. 2010; 43(1): 59-66.

647 Golding BT, Pombo E, Samuel CJ. Turmerones: Isolation from turmeric and their structure determination. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. 1982; 363-364.

648 Golding BT, Pombo-Villar E. Structures of α- and β-turmerone. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1992; 1519-1524.

649 Golombick T, Diamond T. The potential role of curcumin (diferuloylmethane) in

plasma cell dyscrasias/ paraproteinemia. Biologics: Targets and Therapy. 2008; 2(1): 161–163.

651 Gonda R, Takeda K, Shimizu N, Tomoda M. Characterization of a neutral polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1992; 40(1): 185-188.

652 Gonda R, Tomoda M. Structural features of ukonan C, a reticuloendothelial system-activating polysaccharide from the rhizome of *Curcuma longa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1991; 39(2): 441-444.

654 Gonda R, Tomoda M, Shimizu N, Kanari, M. Characterization of polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1990; 38(2):482-486.

658 Gopalan B, Goto M., Kodama A, Hirose T. Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric (*Curcuma longa*). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2000; 48, 2189-2192.

662 Goto H, Sasaki Y, Fushimi H, Shibahara N, Shimada Y, Komatsu K. Effect of curcuma herbs on vasomotion and hemorheology in spontaneously hypertensive rat. American Journal of Chinese Medicine. 2005; 33(3): 449-457.

663 Goud VK, Polasa K, Krishnaswamy K. Effect of turmeric on xenobiotic metabolising enzymes. Plant Foods for Human Nutrition. 1993; 44: 87-92.

667 Gowda NKS, Malathi V, Suganthi RU. Effect of some chemical and herbal compounds on growth of *Aspergillus parasiticus* and aflatoxin production. Animal Feed Science and Technology. 2004; 116(3-4): 281-291.

670 Green CE, Hibbert SL, Bailey-Shaw YA, Williams LAD, Mitchell S, Garraway E. Extraction, processing, and storage effects on curcuminoids and oleoresin yields from *Curcuma longa* L. grown in Jamaica. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008; 56(10): 3664-3670.

671 Greenlee H, Atkinson C, Stanczyk FZ, Lampe JW. A pilot and feasibility study on the effects of naturopathic botanical and dietary interventions on sex steroid hormone metabolism in premenopausal women. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2007; 16: 1601-1609.

672 Greenway FL, Liu Z, Martin CK, Kai-yuan W, Nofziger J, Rood JC, Yu Y, Amen RJ. Safety and efficacy of NT, an herbal supplement, in treating human obesity. International journal of obesity. 2006; 30: 1737–1741.

677 Gui F, Ma WF, Cai SH, Li XK, Tan Y, Zhou CL, Chen HY. Preliminary study on molecular mechanism of curcumine anti-mouse melanoma. Journal of Chinese medicinal materials. 2008; 31(11): 1685-1689.

678 Gunasekar JJ, Kaleemullah S. Physical properties of boiled turmeric rhizomes at different moisture levels. International Agricultural Engineering Journal. 2003; 12(3-4): 131-142.

706 Haiyee ZA, Saim N, Said M, Illias RMd, Mustapha WAW, Hassan O. Characterization of cyclodextrin complexes with turmeric oleoresin. Food Chemistry. 2009; 114: 459–465.

714 Han G, Liu ZM, Wang XY, Wang YN. Study on effect of different extracts in Curcuma long on stability of curcumin. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2007; 32(10): 915-917.

716 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical gastroenterology and hepatology. 2006; 4: 1502–1506

719 Hara-Kudo Y, Ohtsuka K, Onoue Y, Otomo Y, Furukawa I, Yamaji A, Segawa Y, Takatori K. Salmonella prevalence and total microbial and spore populations in spices imported to Japan. Journal of Food Protection. 2006; 69(10): 2519-2523.

728 Hastak K, Lubri N, Jakhi SD, More C, John A, Ghaisas SD, Bhide SV. Effect of turmeric oil and turmeric oleoresin on cytogenetic damage in patients suffering from oral submucous fibrosis. Cancer Letters. 1997; 116: 265–269.

729 Hata M, Sasaki E, Ota M, Fujimoto K, Yajima J, Shichida T, Honda M. Allergic contact dermatitis from curcumin (turmeric). Contact Dermatitis. 1997; 36(2): 107-108.

733 He XG, Lin LZ, Lian LZ, Lindenmaier M. Liquid chromatography-electrospray mass spectrometric analysis of curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa*). Journal of Chromatography A. 1998; 818: 127-132.

742 Herebian D, Choi JH, Abd El-Aty AM, Shim JH, Spiteller M. Metabolite analysis in *Curcuma domestica* using various GC-MS and LC-MS separation and detection techniques. Biomedical Chromatography. 2009; 23: 951–965.

750 Hirun S, Utama-ang N, Roach PD. Turmeric (*Curcuma longa* L.) drying: an optimization approach using microwave-vacuum drying. Journal of Food Science and Technology. 2014; 51(9): 2127-2133.

752 Hiserodt R, Hartman TG, Ho CT, Rosen RT. Characterization of powdered turmeric by liquid chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 1996; 740: 51-63.

755 Ho JN, Jang JY, Yoon HG, Kim Y, Kim S, Jun W, Lee J. Anti-obesity effect of a standardised ethanol extract from *Curcuma longa* L. fermented with *Aspergillus oryzae* in ob/ob mice and primary mouse adipocytes. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2012; 92(9): 1833-1840.

757 Hoang DM, Trung TN, Hien PTT, Há DT, van Luong H, Lee M, Bae K. Screening of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from some Vietnamese medicinal plants. Natural Product Sciences. 2010; 16(4): 239-244.

770 Hou XL, Takahashi K, Kinoshita N, Qiu, F, Tanaka K, Komatsu K, Azuma J. Possible inhibitory mechanism of Curcuma drugs on CYP3A4 in 1 ,25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells. International Journal of Pharmaceutics. 2007; 337: 169-177.

774 Houssen ME, Ragab A, Mesbah A, El-Samanoudy AZ, Othman GF, Moustafa A, Badria FA. Natural anti-inflammatory products and leukotriene inhibitors as

complementary therapy for bronchial asthma. Clinical Biochemistry. 2010; 43: 887–890.

779 Hu Y, Du Q, Tang Q. Determination of chemical constituents of the volatile oil from *Curcuma longa* by gas chromatography-mass spectrometry. Chinese journal of chromatography / Zhongguo hua xue hui. 1998; 16(6): 528-529.

795 Huerta V, Mihalik K, Beckett K, Maitin V, Vattem DA. Anti-diabetic and anti-energy harvesting properties of common traditional herbs, spices and medicinal plants from india. Journal of Natural Remedies. 2010; 10(2): 123-135.

811 Inoue K, Nomura C, Ito S, Nagatsu A, Hino T, Oka H. Purification of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin by high-speed countercurrent chromatography. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008; 56: 9328–9336.

813 Inta A, Shengji P, Balslev H, Wangpakapattanawong P, Trisonthi CA. comparative study on medicinal plants used in Akha's traditional medicine in China and Thailand, cultural coherence or ecological divergence? Journal of Ethnopharmacology. 2008; 116: 508–517.

815 Iqbal A, Orakzai OK, Ayaz M. Home remedies and traditional eye medicines used for the treatment of common eye ailments in District Swabi. Journal of Postgraduate Medical Institute. 2012; 26(4): 432-438.

821 Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, Britton RG, Jones DJ, Scott EN, Berry DP, Hemingway D, Miller AS, Brown K, Gescher AJ, Steward WP. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration--a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. Cancer Prevention Research. 2013. 6(2):119-128.

825 Islam F, Jahan FI, Seraj S, Malek I, Nazmus Sadat AFM, Monalisa MN, Swarna A, Sanam S, Rahmatullah M. Differences in selection of ailments and medicinal plants by folk medicinal practitioners: A study of practitioners in Barobazar village of Jhenidaha district, Bangladesh. American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture. 2011; 5(2): 292-303.

826 Islam F, Jahan F.I, Seraj S, Malek I, Nazmus Sadat AFM, Bhuiyan MSA, Swarna A, Sanam S, Rahmatullah M. Variations in disease and medicinal plant selection among folk medicinal practitioners: A case study in Jessore district, Bangladesh. American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture. 2011; 5(2): 282-291.

827 Ismail NE, Abdul Samad M, Bustami Effendi TJ, Hazizul Hasan M. Cytotoxicity studies of aqueous extracts of *Curcuma longa* and *Quercus infectoria.* International Conference on Science and Social Research. 2010; 746.

833 Iyer U, Desai P, Venugopal S. Impact of panchratna juice in the management of diabetes mellitus: Fresh vs. processed product. International Journal of Green Pharmacy. 2010; 4(2): 122-128.

836 Jadhav BK, Mahadik KR, Paradkar AR. Development and validation of improved reversed phase-HPLC method for simultaneous determination of curcumin, demethoxycurcumin and bis-demethoxycurcumin. Chromatographia. 2007; 65: 483–488.

844 Jagetia GC, Reddy TK, Malagi KJ, Nayak BS, Naidu MBR, Ravikiran PB, Kamath SU, Shetty PC, Reddy DS. Antarth, a polyherbal preparation protects against the doxorubicin-induced toxicity without compromising its antineoplastic activity. Phytotherapy Research. 2005; 19(9): 772-778.

848 Jain N, Goyal S, Ramawat KG. Evaluation of antioxidant properties and total phenolic content of medicinal plants used in diet therapy during postpartum healthcare in Rajasthan. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012; 3(3): 248-253.

852 Jain V, Prasad V, Pal R, Singh S. Standardization and stability studies of neuroprotective lipid soluble fraction obtained from *Curcuma longa.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2007; 44: 1079-1086.

854 Jajvandian R, Bahary P, Phany A, Mahdavy Shahry N, Dashtizad M. Histopathological study of protective effect of Turmeric against toxicity induced by acetaminophen in broilers. Journal of Medicinal Plants. 2006; 5(18): 36-40.

855 Jaleel CA, Zhao C, Mohamed S, Al-Juburi HJ, Moussa HR, Gomathinayagam M, Panneerselvam R. Alterations in sucrose metabolizing enzyme activities and total phenol content of *Curcuma longa* L. as affected by different triazole compounds.Frontiers of Biology in China. 2009; 4(4): 419–423.

856 Jang HD, Chang KS, Huang YS, Hsu CL, Lee SH, Su MS. Principal phenolic phytochemicals and antioxidant activities of three Chinese medicinal plants. Food Chemistry. 2007; 103: 749–756.

860 Jang S, Lee Y, Hwang SL, Lee MH, Park SJ, Lee IH, Kang S, Roh SS, Seo YJ, Park JK, Lee JH, Kim CD. Establishment of type II 5α-reductase over-expressing cell line as an inhibitor screening model. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2007: 107(3-5): 245–252.

861 Janßen A, Gole Th. Thin-layer chromatographic determination of curcumine (turmeric) in spices. Chromatographia. 1984; 546-549.

864 Jantan IB, Ahmad AS, Ali NAM, Ahmad AR, Ibrahim H. Chemical composition of the rhizome oils of four Curcuma species from Malaysia. Journal of Essential Oil Research. 1999; 11(6): 719-723.

869 Jayakumar M, Eyini M, Lingakumar K, Kulandaivelu G. Changes in proteins and RNA during storage of *Curcuma longa* L. rhizome. Biologia Plantarum. 2001; 44(2): 297-299.

872 Jayaprakasha GK, Jena BS, Negi OS, Sakariah KK. Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil: a byproduct from curcumin production. Zeitschrift für Naturforschung C - A Journal of Biosciences. 2002; 57(9-10): 828-835.

873 Jayaprakasha GK, Negi PS, Anandharamakrishnan C, Sakariah KK. Chemical composition of turmeric oil - A byproduct from turmeric oleoresin industry and its inhibitory activity against different fungi. Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences. 2001; 56(1-2):40-44.

874 Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah KK. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2002; 50(13): 3668-3672.

875 Jeeva S, Femila V. Ethnobotanical investigation of Nadars in Atoor village, Kanyakumari District, Tamilnadu, India. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012; S593-S600.

886 Jiang H, Timmermann BN, Gang DR. Use of liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry to identify diarylheptanoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome. Journal of Chromatography A. 2006; 1111: 21–31.

888 Jiang, J. ;Thyagarajan-Sahu, A. ;Loganathan, J. ;Eliaz, I. ;Terry, C. ;Sandusky, G. E. ;Sliva, D. BreastDefend™ prevents breast-to-lung cancer metastases in an orthotopic animal model of triple-negative human breast cancer. Oncol Rep. 2012;

905 Jose KP, Joy CM. Solar tunnel drying of turmeric (*Curcuma Longa* Linn. Syn. *C. Domestica* Val.) for quality improvement. Journal of Food Processing and Preservation. 2009; 33: 121–135.

907 Joshi JV, Paradkar PH, Jagtap SS, Agashe SV, Soman G, Vaidya AB. Chemopreventive potential and safety profile of a *Curcuma longa* extract in women with cervical low-grade squamous intraepithelial neoplasia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2011; 12: 3305-3311.

913 Jung Y, Lee J, Kim HK, Moon BC, Ji Y, Ryu do H, Hwang GS. Metabolite profiling of Curcuma species grown in different regions using 1H NMR spectroscopy and multivariate analysis. Analyst. 2012; 137: 5597–5606.

915 Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M. Inhibitory effect of Thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. Phytotherapy Research. 2006; 20(1): 79–81.

917 Kadir MF, Bin Sayeed MS, Mia MMK. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by indigenous and tribal people in Rangamati, Bangladesh. Journal of Ethnopharmacology. 2012; 44: 627–637.

920 Kam TS, Wong CY, Kwan PL, Wing FY, Chiu SM, Chan SW, Yuen KS, Chan R. Effects and mechanism of turmeric vasorelaxation of the thoracic aorta in hypercholesterolemic rats. Journal of Medicinal Food. 2012; 15(2): 190-199.

927 Kaneshiro T, Suzui M, Takamatsu R, Murakami A, Ohigashi H, Fujino T, Yoshimi N. Growth inhibitory activities of crude extracts obtained from herbal plants in the Ryukyu Islands on several human colon carcinoma cell lines. Asian Pacific journal of cancer prevention. 2005; 6(3): 353-358.

930 Kang HM, Lee SH, Ryu SY, Son KH, Yang DC, Kwon BM. Screening of inhibitory activity of plant extracts against farnesyl protein transferase. Korean Journal of Pharmacognosy. 2003; 34(1): 91-99.

931 Kang HM, Son KH, Yang DC, Han DC, Kim JH, Baek NI, Kwon BM. Inhibitory activity of diarylheptanoids on farnesyl protein transferase. Natural Product Research. 2004; 18(4): 295-299.

937 Kao L, Chen CR, Chang CMJ. Supercritical CO2 extraction of turmerones from turmeric and high-pressure phase equilibrium of CO2 + turmerones. The Journal of Supercritical Fluids. 2007; 43(2): 276-282.

938 Kapadia GJ, Azuine MA, Tokuda H, Hang E, Mukainaka T, Nishino H, Sridhar R. Inhibitory effect of herbal remedies on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted Epstein-Barr virus early antigen activation. Pharmacological Research. 2002; 45(3): 213-220.

942 Karadaş C, Kara D. Chemometric approach to evaluate trace metal concentrations in some spices and herbs. Food Chemistry. 2012; 130: 196–202.

943 Karim Md R, Haque A, Islam K, Ali N, Salam KA, Saud ZA, Hossain E, Fajol A, Akhand AA, Himeno S, Hossain K. Protective effects of the dietary supplementation of turmeric (*Curcuma longa* L.) on sodium arsenite-induced biochemical perturbation in mice. Bangladesh Medical Research Council bulletin. 2010; 36(3): 82-88.

944 Karioti A, Fani E, Vincieri FF, Bilia AR. Analysis and stability of the constituents of *Curcuma longa* and *Harpagophytum procumbens* tinctures by HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011; 55: 479-486.

956 Kaur C, Kapoor HC. Anti-oxidant activity and total phenolic content of some asian vegetables. International Journal of Food Science and Technology. 2002; 37(2): 153-161.

963 Kermanshahi H, Riasi A. Effect of turmeric rhizome powder (*Curcuma longa*) and soluble NSP degrading enzyme on some blood parameters of laying hens. International Journal of Poultry Science. 2006; 5(5): 494-498.

964 Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. Comparison of the effects of curcuminoid from *Curcuma domestica* Val. rhizome extract and diclofenac sodium on the liver function of patients with osteoarthritis. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy. 2012; 4(5): 62-65.

965 Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cycloxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. Acta Medica Indonesiana. 2012; 44(2): 105-113.

968 Khajehdehi P, Pakfetrat M, Javidnia K, Azad F, Malekmakan L, Nasab MH, Dehghanzadeh G. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor-β and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. Scandinavian journal of urology and nephrology. 2011; 45(5): 365-370.

970 Khajehdehi P, Zanjaninejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, Dehghanzadeh GR. Oral supplementation of turmeric decreases proteinuria, hematuria, and systolic blood pressure in patients suffering from relapsing or refractory lupus nephritis: a randomized and placebo-controlled study. Journal of Renal Nutrition. 2012; 22(1): 50-57.

972 Khan MGU, Nahar K, Rahman MS, Hasan CM, Rashid MA. Phytochemical and biological investigations of *Curcuma longa*. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. 2009; 8(1): 39-45.

978 Khatun M, Eguchi S, Yamaguchi T, Takamura H, Matoba T. Effect of thermal treatment on radical-scavenging activity of some spices. Food Science and

Technology Research. 2006; 12(3): 178-185.

985 Khouri NA. Evidence that curcuma longa possesses an active hypolipidemic effects in rabbits. Saudi medical journal. 2006; 27(2): 264-266.

987 Khurana A, Ho CT. High performance liquid chromatographic analysis of curcuminoids and their photo-oxidative decomposition compounds in *Curcuma longa* L. Journal of Liquid Chromatography. 1988; 11(11): 2295-2304.

1001 Kim HJ, Jang,YP. Direct analysis of curcumin in turmeric by DART-MS. Phytochemical Analysis. 2009; 5: 372-377.

1004 Kim JA, Son JK, Chang HW, Jahng Y, Kim Y, Na M, Lee SH. Inhibition of mushroom tyrosinase and melanogenesis B16 mouse melanoma cells by components isolated from *Curcuma longa*. Natural Product Communications. 2008; 3(10): 1655-1658.

1005 Kim JE, Kim AR, Chung HY, Han SY, Kim BS, Choi JS. *In vitro* peroxynitrite scavenging activity of diarylheptanoids from *Curcuma longa*. Phytotherapy Research. 2003; 17: 481–484.

1007 Kim JH, Gupta SC, Park B, Yadav VR, Aggarwal BB. Turmeric (*Curcuma longa*) inhibits inflammatory nuclear factor (NF)-κB and NF-κB-regulated gene products and induces death receptors leading to suppressed proliferation, induced chemosensitization, and suppressed osteoclastogenesis. Molecular Nutrition & Food Research. 2012; 56(3): 454-465.

1014 Kim KJ, Yu HH, Cha JD, Seo SJ, Choi NY, You YO. Antibacterial activity of *Curcuma longa* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Phytotherapy Research. 2005; 19(7): 599-604.

1019 Kim TH, Son YK, Hwang KH, Kim MH. Effects of *Angelica keiskei* Koidzumi and turmeric extract supplementation on serum lipid parameters in hypercholesterolemic diet or P-407-induced hyperlipidemic rats. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. 2008; 37(6): 708-713.

1028 Kishore CN, Shrivastava A, Anurekha J. Stability-indicating RP-HPLC determination of Curcumin in Vicco Turmeric cream and Haridrakhand churna. Pharmacognosy Journal. 2010; 2 (6), 90-101.

1029 Kiso Y, Suzuki Y, Oshima Y, Hikino H. Stereostructure of curlone, a sesquiterpenoid of *Curcuma longa* rhizomes. Phytochemistry, 1983; 22(2): 596-597.

1035 Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y. Nematocidal activity of turmeric: Synergistic action of curuminoids. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1993; 41(9): 1640-1643.

1037 Klawitter M, Quero L, Klasen J, Gloess AN, Klopprogge B, Hausmann O, Boos N, Wuertz K. Curcuma DMSO extracts and curcumin exhibit an anti-inflammatory and anti-catabolic effect on human intervertebral disc cells, possibly by influencing TLR2 expression and JNK activity. Journal of Inflammation (Lond). 2012; 9:29.

1041 Kobayashi T, Miyazaki A, Matsuzawa A, Kuroki Y, Shimamura T, Yoshida T, Yamamoto Y. Change in curcumin content of rhizome in turmeric and yellow

zedoary. Japanese Journal of Crop Science. 2010; 79 (1): 10-15.

1042 Kochhar S, Kochhar VK. Identification and characterization of a super-stable Cu-Zn SOD from leaves of turmeric (*Curcuma longa* L.). Planta. 2008; 228(2): 307-318.

1044 Kong Y, Zhang JW. Experimental study on rat model of endometriosis treated with tamoxifen and rhizoma curcumae oil. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition). 2006; 286(1-2): 53-58.

1046 Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients. International immunopharmacology. 2010; 10: 815–818.

1049 Koul A, Sumbali G. Detection of zearalenone, zearalenol and deoxynivalenol from medicinally important dried rhizomes and root tubers. African Journal of Biotechnology. 2008; 7(22), 4136-4139.

1060 Krishnaswamy K, Goud VK, Sesikeran B, Mukundan MA, Krishna TP. Retardation of experimental tumorigenesis and reduction in DNA adducts by turmeric and curcumin. Nutrition and Cancer. 1998; 30(2): 163-166.

1061 Kshirsagar AC, Yenge VB, Sarkar A, Singhal RS. Efficacy of pullulan in emulsification of turmeric oleoresin and its subsequent microencapsulation. Food Chemistry. 2009; 113: 1139–1145.

1063 Kuddus MR, Rumi F, Kaisar MA, Hasan CM, Rashid MA. Trans-isoferulic acid from *Curcuma longa*. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2010; 9 (4): 319-321.

1065 Kulkarni RR, Patki OS, Jog VP, Gandage SG, Patwardhan B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Journal of Ethnopharmacology. 1991; 33: 91-95.

1072 Kumar GS, Shetty AK, Sambaiah K, Salimath PV. Antidiabetic property of fenugreek seed mucilage and spent turmeric in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutrition Research. 2005; 25(11): 1021–1028.

1073 Kumar GS, Vijayalakshmi B, Salimath PV. Effect of bitter gourd and spent turmeric on constituents of glycosaminoglycans in different tissues in streptozotocin induced diabetic rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2006; 286: 53–59.

1075 Kumar P, Padi SS, Naidu PS, Kumar A. Possible neuroprotective mechanisms of curcumin in attenuating 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 2007; 29(1): 19-25.

1082 Kumari P, Gupta MK, Ranjan R, Singh KK, Yadava R. *Curcuma longa* as feed additive in broiler birds and its patho-physiological effects. Indian Journal of Experimental Biology. 2007; 45(3): 272-277.

1092 Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. Journal of alternative and

complementary medicine. 2009; 15(8): 891-897.

1096 Kurien BT, Scofield RH. Curcumin/turmeric solubilized in sodium hydroxide inhibits HNE protein modification-An *in vitro* study. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 110: 368–373.

1097 Kurmudle NN, Bankar SB, Bajaj IB, Bule MV, Singhal RS. Enzyme-assisted three phase partitioning: A novel approach for extraction of turmeric oleoresin. Process Biochemistry. 2011; 46(1): 423-426.

1103 Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). Cancer Letters. 1985; 29: 197-202.

1105 Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. Tumori. 1987; 73(1): 29-31.

1107 Kvist LP, Christensen SB, Rasmussen HB, Mejia K, Gonzalez A. Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. Journal of Ethnopharmacology. 2006;

1108 Lako J, Trenerry VC, Wahlqvist M, Wattanapenpaiboon N, Sotheeswaran S, Premier R. Phytochemical flavonols, carotenoids and the antioxidant properties of a wide selection of Fijian fruit, vegetables and other readily available foods. Food Chemistry. 2007; 101(4): 1727-1741.

1109 Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, Asthana OP, Srimal RC. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. Phytotherapy Research. 2000; 14: 443–447.

1110 Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kumar P, Srimal RC. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. Phytotherapy Research. 1999; 13, 318–322.

1111 Lal MBS, Srinivas CR. Allergic contact dermatitis to turmeric in kumkum. Indian Journal of Dermatology. 2006; 51(3): 200-201.

1113 Lalla JK, Nandedkar SY, Paranjape MH,Talreja NB. Clinical trials of ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris. Journal of Ethnopharmacology. 2001; 78: 99–102.

1115 Lantz RC, Chen GJ, Solyom AM, Jolad SD, Timmermann BN. The effect of turmeric extracts on inflammatory mediator production. Phytomedicine. 2005; 12(6-7): 445-452.

1117 Larhsini M, Oumoulid L, Lazrek HB, Wataleb S, Bousaid M, Bekkouche K, Jana M. Antibacterial activity of some Moroccan medicinal plants. Phytotherapy Research. 2001; 15(3): 250-252.

1118 Leac AE. The composition of turmeric. The Journal of the American Chemical Society. 1904; I210-I211.

1119 Leal PF, Braga MEM, Sato DN, Carvalho JE, Marques MOM, Meireles MAA. Functional properties of spice extracts obtained via supercritical fluid extraction. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003; 51(9): 2520-2525.

1122 Lechtenberg M, Quandt B, Nahrstedt A. Quantitative determination of curcuminoids in Curcuma rhizomes and rapid differentiation of *Curcuma*

domestica Val. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. by capillary electrophoresis. Phytochemical Analysis. 2004; 15: 152–158.

1127 Lee HS. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. Bioresource Technology. 2006; 97: 1372-1376.

1129 Lee HS, Li L, Kim HK, Bilehal D, Li W, Lee DS, Kim YH. The protective effects of *Curcuma longa* Linn. extract on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats via upregulation of Nrf2.Journal of Microbiology and Biotechnology. 2010; 20(9): 1331-1338.

1131 Lee J, Yoon HG, Lee YH, Park J, You Y, Kim K, Jang JY, Yang JW, Jun W. The potential effects of ethyl acetate fraction from *Curcuma longa* L. on lipolysis in differentiated 3T3-L1 adipocytes. Journal of Medicinal Food. 2010; 13(2): 364-370.

1134 Lee KH, Kim BS, Keum KS, Yu HH, Kim YH, Chang BS, Ra JY, Moon HD, Seo BR, Choi NY, You YO. Essential oil of *Curcuma longa* inhibits *Streptococcus mutans* biofilm formation. Journal of Food Science. 2011; 76(9): H226-H230.

1136 Lee KJ, Ma JY, Kim YS, Kim DS, Jin Y. High purity extraction and simultaneous high-performance liquid chromatography analysis of curcuminoids in turmeric. Journal of Applied Biological Chemistry. 2012; 55(1): 61−65.

1137 Lee KK, Kim JH, Cho JJ, Choi JD. Inhibitory effects of 150 plant extracts on elastase activity, and their anti-inflammatory effects. International Journal of Cosmetic Science. 1999; 21(2): 71-82.

1141 Lee SW, Nah SS, Byon JS, Ko HJ, Park SH, Lee SJ, Shin WY, Jin DK. Transient complete atrioventricular block associated with curcumin intake. International Journal of Cardiology. 2011; 150(2): e50-52.

1144 Leela NK, Tava A, Shafi PM, John Sinu P, Chempakam B. Chemical composition of essential oils of turmeric (*Curcuma longa* L.). Acta Pharmaceutica. 2002; 52: 137-141.

1149 Lekshmi PC, Arimboor R, Nisha VM, Menon NA, Raghu KG. *In vitro* antidiabetic and inhibitory potential of turmeric (*Curcuma longa* L) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme. Journal of Food Science and Technology. DOI: 10.1007/s13197-013-0953-7.

1151 Leonel M, Sarmento SBS, Cereda MP. New starches for the food industry: *Curcuma longa* and *Curcuma zedoaria.* Carbohydrate Polymers. 2003; 54(3): 385-388.

1154 Lertsutthiwong P, Noomun K, Jongaroonngamsang N, Rojsitthisak P, Nimmannit U. Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. Carbohydrate Polymers. 2008; 74: 209–214.

1156 Lertsutthiwong P, Rojsitthisak P, Nimmannit U. Preparation of turmeric oil-loaded chitosan-alginate biopolymeric nanocapsules. Materials Science and Engineering C. 2009; 29: 856–860.

1157 Lev E, Amar Z. Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. Journal of Ethnopharmacology. 2002; 82: 131-145.

1162 Li D, Xu J, Xia S, Pu C, Jin S, Liu M. Study on preparation of beta-cyclodextrin inclusion volatile oil from Rhizoma Curcumae. Zhong Yao Cai. 2004; 27(11): 866-869.

1166 Li J, Li F, Pang AZ, Feng XY. Effects of curcuma on different phases of Hela cell cycle. Journal of Jilin University Medicine Edition. 2006; 32 (4): 675-677.

1173 Li L, Fang M, Wang X, Huo J. Clinical observation of Fufangchangtai decoction combined with FOLFOX4 regimen for postoperative colorectal cancers. Chinese-German Journal of Clinical Oncology. 2011; 10(4): P225–P227.

1174 Li L, Fu S, Qing S. Effect of growth period, storage time and varieties on the contents of main active constituents of *Curcuma longa* L. in rhizome. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1999; 24(10): 589-590.

1177 Li M, Zhou X, Zhao Y, Wang DP, Hu XN. Quality assessment of *Curcuma longa* L. by gas chromatography-mass spectrometry fingerprint, Principle Components Analysis and Hierarchical Clustering Analysis. Bulletin of the Korean Chemical Society. 2009; 30(10) 2287-2293.

1179 Li R, Xiang C, Ye M, Li HF, Zhang X, Guo DA. Qualitative and quantitative analysis of curcuminoids in herbal medicines derived from *Curcuma* species. Food Chemistry. 2011; 126(4): 1890-1895.

1182 Li W, Feng JT, Xiao YS, Wang YQ, Xue XY, Liang XM. Three novel terpenoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. Journal of Asian Natural Products Research. 2009; 11(6): 569-575.

1183 Li W, Wang S, Feng J, Xiao Y, Xue X, Zhang H, Wang Y, Liang X. Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. Magnetic Resonance in Chemistry. 2009; 47: 902–908.

1184 Li W, Xiao H, Wang L, Liang X. Analysis of minor curcuminoids in *Curcuma longa* L. by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Chinese Journal of Chromatography (Se Pu). 2009; 27(3): 264-269.

1185 Li X, Shi ZM, Feng P, Wen ZY, Wang XJ. Effect of Qi-protecting powder (Huqi San) on expression of c-jun, c-fos and c-myc in diethylnitrosamine-mediated hepatocarcinogenesis. World Journal of Gastroenterology. 2007; 13(31): 4192-4198.

1187 Li XZ, Zhang YQ. Static and dynamic extraction of turmeric oleoresin by supercritical CO2 fluid. Transaction of Beijing Institute of Technology. 2007; 27(4): 366-369.

1188 Li X-Z, Zhang Y-Q, Liu Y-H, Sun C-L. Study on extraction of curcumin by different methods. Chemistry and Industry of Forest Products. 2006; 26 (4): 83-86.

1194 Li ZX, Ouyang KQ, Jiang X, Wang D, Hu Y. Curcumin induces apoptosis and inhibits growth of human Burkitt's lymphoma in xenograft mouse model. Molecular Cells. 2009; 27(3): 283-289.

1197 Liang T, Chen MJ, Zhou KY, Tang XD, Wang XG.Induction of apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2Z by curcumin. Chinese

journal of cancer. 2004; 23(12): 1651-1654.

1215 Lin HQ, Ho MT, Lau LS, Wong KK, Shaw PC, Wan DCC. Anti-acetylcholinesterase activities of traditional Chinese medicine for treating Alzheimer's disease. Chemico-Biological Interactions. 2008; 13: 231–232.

1224 Lin X, Ji S, Li R, Dong Y, Qiao X, Hu H, Yang W, Guo D, Tu P, Ye M. Terpecurcumins A-I from the rhizomes of *Curcuma longa*: absolute configuration and cytotoxic activity. Journal of Natural Products. 2012; 75: 2121−2131.

1225 Lin X, Xue L, Zhang H, Zhu C. Determination of curcumins in turmeric by micellar electrokinetic capillary chromatography. Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy. 2006; 51(1): 35-42.

1228 Ling J, Wei B, Lv G, Ji H, Li S. Anti-hyperlipidaemic and antioxidant effects of turmeric oil in hyperlipidaemic rats. Food Chemistry. 2012; 130(2): 229-235.

1237 Liu S, Liu Z, Huang J, Tian N, Lu Y, Luo G. Simultaneous determination of three main components in *Curcuma longa* L. by reversed-phase high performance liquid chromatography. Fenxi Huaxue. 2005; 33(3): 309-312.

1241 Liu Y, Nair MG. *Curcuma longa* and *Curcuma mangga* leaves exhibit functional food property. Food Chemistry. 2012; 135(2): 634-640.

1246 Liu ZY, Wang DC, Fu ZD, Liu HY, Liang Z, Cheng DW, Liang JL, Liang JM. Experimental study on antitumor effects of Shen Qi Jin Kang (SQJK). Chinese journal of cancer. Cancer Letters. 2006; 25(8): 983-989.

1250 Lu B, Yu L, Xu L, Chen H, Zhang L, Zeng Y. The effects of radix curcumae extract on expressions of VEGF, COX-2 and PCNA in gastric mucosa of rats fed with MNNG. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2010; 11(3): 313-317.

1255 de Almeida LP. Caracterização de pigmentos da *Curcuma longa* L., avaliação da atividade antimicrobiana e morfogênese *in vitro* na produção de pigmentos curcuminóides e óleos essenciais. Faculdade de Farmácia, UFMG (Tese de Doutorado). 2006. pp. 120.

1267 Madaric A, Kadrabova J, Krajcovicova-Kudlackova M, Valachovicova M, Spustova V, Mislanova C, Kajaba I, Blazicek P. The effect of bioactive complex of quercetin, selenium, catechins and curcumin on cardiovascular risk markers in healthy population after a two month consumption. Bratisl Lek Listy 2013; 114(2): 84-87.

1268 Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. Inflammopharmacology. 2013; 21:129–136.

1269 Madhusudhan N, Mahaboob Basha P, Rai P, Ahmed F, Ravi Prasad G. Effect of maternal fluoride exposure on developing CNS of rats: Protective role of *Aloe vera, Curcuma longa* and *Ocimum sanctum*. Indian Journal of Experimental Biology. 2010; 48(8): 830-836.

1274 Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, Chadwick LR. *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. Phytotherapy

Research. 2005; 19(11): 988-991.

1284 Malasoni R, Srivastava A, Pandey RR, Srivastava PK, Dwivedi AK. Development and validation of improved HPLC method for the quantitative determination of Curcuminoids in Herbal Medicament. Journal of Scientific and Industrial Research. 2013; 72(2): 88-91.

1288 Mandal V, Mohan Y, Hemalatha S. Microwave assisted extraction of curcumin by sample-solvent dual heating mechanism using Taguchi L 9 orthogonal design. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008; 46(2): 322-327.

1296 Manosroi J, Dhumtanom P, Manosroi A. Anti-proliferative activity of essential oil extracted from Thai medicinal plants on KB and P388 cell lines. Cancer Letters. 2006; 235: 114–120.

1299 Manzan ACCM, Toniolo FS, Bredow E, Povh NP. Extraction of essential oil and pigments from *Curcuma longa* [L] by steam distillation and extraction with volatile solvents. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003; 51(23): 6802-6807.

1306 Martin RCG, Aiyer HS, Malik D, Li Y. Effect on pro-inflammatory and antioxidant genes and bioavailable distribution of whole turmeric vs curcumin: Similar root but different effects. Food and Chemical Toxicology. 2012; 50(2): 227-231.

1308 Martins AP, Salgueiro L, Gonçalves MJ, Proença da Cunha A, Vila R, Cañigueral S, Mazzoni V, Tomi F, Casanova J. Essential oil composition and antimicrobial activity of three Zingiberaceae from S.Tomé e Príncipe. Planta Medica. 2001; 67(6): 580-584.

1309 Martins RM, Pereira SV, Siqueira S, Salomão WF, Freitas LAP. Curcuminoid content and antioxidant activity in spray dried microparticles containing turmeric extract. Food Research International. 2013; 50(2): 657-663.

1310 Mary Helen PA, Prinitha JSS, Madoen ASM, Jacob A. Phytochemical characterization and antimicrobial activity of oil and solvent extracts of *Curcuma longa*. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2012; 3(3): 49-55.

1311 Jitoe A, Masuda T, Tengah IGP, Dewa NS, Gara IW, Nakatanit N. Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained curcuminoids. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1992; 40: 1337-1340.

1312 Masuda T, Jitoe A, Isobe J, Nakatani N, Yonemori S. Anti-oxidative and anti-inflammatory curcumin-related phenolics from rhizomes of *Curcuma domestica*. Phytochemistry. 1993; 32(6): 1557–1560.

1315 Mata AR, Nelson DL, Afonso RJCF, Glória MBA, Junqueira RG. Identification of volatile compounds of turmeric using solid phase microextraction and gas chromatography coupled to mass spectrometry. Ciência e Tecnologia de Alimentos. 2004; 24(1): 151-157.

1316 Mathuria N, Verma RJ. Aflatoxin induced hemolysis and its amelioration by turmeric extracts and curcumin in vitro. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 2007; 64(2): 165-168.

1322 Maurya S, Singh A, Mishra A, Singh U. P. Taphrina maculans reduces the therapeutic value of turmeric (*Curcuma longa*). Archives of Phytopathology and Plant Protection. 2011; 44(12): 1142-1146.

1328 McCarron M, Mills AJ, Whittaker D, Sunny TP, Verghese J. Comparison of the monoterpenes derived from green leaves and fresh rhizomes of *Curcuma longa* L. from India. Flavour and Fragrance Journal. 1995; 10(6): 355-357.

1336 Melo MM, Habermehl GG, Oliveira NJF, Nascimento EF, Santos MMB, Lúcia, M. Treatment of bothrops alternatus envenomation by C*urcuma longa* and C*alendula officinalis* extracts and ar-turmerone. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia. 2005; 57(1): 7-17.

1341 Menghini L, Genovese S, Epifano F, Tirillini B, Ferrante C, Leporini L. Antiproliferative, protective and antioxidant effects of artichoke, dandelion, turmeric and rosemary extracts and their formulation. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2010; 23(2): 601-610.

1346 Mikage M. Yoshimitsu M, Matsuo A, Kawahara K, Kakiuchi N. Evaluation of the crude drugs by means of colorimeter. Part 5. Correlation between the color and curcumin content of turmeric. Natural Medicines. 2003; 57(6): 246-249.

1351 Mishra NK, Allan JJ. Evaluation of anti-inflammatory activity and potency of herbal formulation consists of different proportions of *Curcuma longa* and *Boswellia Serrata* by using cotton pellet granuloma and xylene induced mice ear edema model. International Journal of PharmTech Research. 2010; 2(3): 1855-1860.

1357 Miyakoshi M, Yamaguchi Y, Takagaki R, Mizutani K, Kambara T, Ikeda T, Zaman MS, Kakihara H, Takenaka A, Igarashi K. Hepatoprotective effect of sesquiterpenes in turmeric. Biofactors, 2004; 21(1-4): 167-170.

1360 Mohammad BA. Antileishmanial effects of traditional herbal extracts against cutaneous leishmaniosis *in vivo*. Advances in Environmental Biology. 2011; 5(10): 3188-3195.

1361 Mohammad P, Nosratollah Z, Mohammad R, Abbas A, Javad R. The inhibitory effect of *Curcuma longa* extract on telomerase activity in A549 lung cancer cell line. African Journal of Biotechnology. 2010; 9(6): 912-919.

1365 Mohanty I, Arya DS, Gupta SK. Effect of *Curcuma longa* and *Ocimum sanctum* on myocardial apoptosis in experimentally induced myocardial ischemic-reperfusion injury. BMC Complementary and Alternative Medicine 2006; 6: art. no. 3, pp. 12.

1366 Mohanty I, Singh AD, Dinda A, Joshi S, Talwar KK, Gupta SK. Protective effects of *Curcuma longa* on ischemia-reperfusion induced myocardial injuries and their mechanisms. Life Sciences. 2004; 75(14): 1701-1711.

1374 Moshi MJ, Kagashe GAB, Mbwambo ZH. Plants used to treat epilepsy by Tanzanian traditional healers. Journal of Ethnopharmacology. 2005; 97: 327–336.

1376 Mostert MA, Schoeman AS, Van Merwe MD. Isolation, characterization and insect growth inhibitory activity of major turmeric constituents and their derivatives against *Schistocerca gregaria* (Forsk) and *Dysdercus koenigii*

(Walk). Pest Management Science. 2000; 56: 1086-1092.

1394 Musaiger AO, Al-Jedah JH, D'Souza R. Occurrence of contaminants in foods commonly consumed in Bahrain. Food Control. 2008; 19(9): 854–861.

1410 Naganuma M, Saruwatari A, Okamura S, Tamura H. Turmeric and curcumin modulate the conjugation of 1-naphthol in Caco-2 cells.Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2006; 29(7): 1476-1479.

1414 Naidu MM, Shyamala BN, Manjunatha JR, Sulochanamma G, Srinivas P. Simple HPLC method for resolution of curcuminoids with antioxidant potential. Journal of Food Science. 2009; 74(4): C312-C318.

1416 Naito M, Wu X, Nomura H, Kodama M, Kato Y, Kato Y, Osawa T. The protective effects of tetrahydrocurcumin on oxidative stress in cholesterol-fed rabbits. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2002; 9(5): 243-250.

1418 Nakayama R, Tamura Y, Yamanaka H, Kikuzaki H, Nakatani N. Two curcuminoid pigments from *Curcuma domestica*. Phytochemistry. 1993; 33(2): 501-502.

1420 Nampoothiri SV, Praseetha EK, Venugopalan VV, Nirmala Menon A. Process development for the enrichment of curcuminoids in turmeric spent oleoresin and its inhibitory potential against LDL oxidation and angiotensin-converting enzyme. International Journal of Nutrition and Food Sciences. 2012; 63(6): 696-702.

1427 Nath AK, Thappa DM. Kumkum-induced dermatitis: an analysis of 46 cases. Clinical and Experimental Dermatology. 2007; 32(4): 385–387.

1429 Natta L, Orapin K, Krittika N, Pantip B. Essential oil from five Zingiberaceae for anti food-borne bacteria. International Food Research Journal. 2008; 15(3): 337-346.

1434 Naz S, Ilyas S, Parveen Z, Javed S. Chemical analysis of essential oils from turmeric (*Curcuma longa*) rhizome through GC-MS. Asian Journal of Chemistry. 2010; 22(4) 3153-3158.

1435 Neamsuvan O, Tuwaemaengae T, Bensulong F, Asae A, Mosamae K. A survey of folk remedies for gastrointestinal tract diseases from Thailand's three southern border provinces. Journal of Ethnopharmacology. 2012; 144: 11–21.

1436 Negi OS, Jayaprakasha GK, Rao LJM, Sakariah KK. Antibacterial activity of turmeric oil: A byproduct from curcumin manufacture. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1999; 47(10): 4297-4300.

1439 Nemade N, Chopda MZ, Mahajan RT. Comparative bioefficacy of antioxidant potential of fourteen indigenous wound healing plants. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011; 3(4): 73-77.

1441 Neogi U, Saumya R, Irum B. In vitro combinational effect of bio-active plant extracts on common food borne pathogens. Research Journal of Microbiology. 2007; 2(5): 500-503.

1443 Ng TP, Niti M, Yap KB, Tan WC. Curcumins-rich curry diet and pulmonary function in asian older adults. PLoS One. 2012; 7(12): e51753.

1444 Nhujak T, Saisuwan W, Srisa-art M, Petsom A. Microemulsion electrokinetic chromatography for separation and analysis of curcuminoids in turmeric samples. Journal of Separation Science. 2006; 29: 666–676.

1447 Niamsa N, Sittiwet C. Antimicrobial activity of *Curcuma longa* aqueous extract. Journal of Pharmacology and Toxicology. 2009; 4: 173-177.

1448 Niederau C, Göpfert E. The effect of extracts from Schollkraut and Curcuma on upper abdominal pain due to dysfunction of the biliary system: Results of a placebo- controlled, double-blind study. Medizinische Klinik. 1999; 8(15): 425-430.

1450 Nieman DC, Cialdella-Kam L, Knab A. M, Shanely RA. Influence of red pepper spice and turmeric on inflammation and oxidative stress biomarkers in overweight females: a metabolomics approach. Plant Foods for Human Nutrition. 2012; 67:415–421.

1471 Odugbemi TO, Akinsulire OR, Aibinu I. E, Fabeku PO. Medicinal plants useful for malaria therapy in Okeigbo, Ondo State, Southwest Nigeria. African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines. 2007; 4(2): 191-198.

1474 Ohshiro M, Kuroyanagi M, Ueno A. Structures of sesquiterpenes from Curcuma longa. Phytochemistry. 1990; 29(7): 2201-2205.

1485 O'Mahony R, Al-Khtheeri H, Weerasekera D, Fernando N, Vaira D, Holton J, Basset C. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. World Journal of Gastroenterology. 2005; 11(47): 7499-7507.

1487 Oonmetta-aree J, Suzuki T, Gasaluck P, Eumkeb G. Antimicrobial properties and action of galangal (*Alpinia galanga* Linn.) on Staphylococcus aureus. LWT - Food Science and Technology. 2006; 39(10): 1214–1220.

1490 Orlovskaya TV, Chelombit'ko VA. Carbohydrates from *Curcuma longa*. Chemistry of Natural Compounds. 2006; 42(4): 389-390.

1496 Pack SH, Kim GJ, Jeong MS, Yum SK. Ar-Turmerone and β-atlantone induce internucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia HL-60 cells. Archives of Pharmacal Research. 1996; 19(2): 91-94.

1502 Pal A, Pal AK. Studies on the genotoxicity of turmeric extracts in bacterial system. International Journal of Antimicrobial Agents. 2000; 16(4): 415-417.

1514 Pande C, Chanotiya CS. Constituents of the leaf oil of *Curcuma longa* L. from Uttaranchal. Journal of Essential Oil Research. 2006; 18(2): 166-167.

1516 Pandey KP, Mishra RK, Kamran A, Mishra P, Bajaj AK, Dikshit A. Studies on antidermatophytic activity of waste leaves of *Curcuma longa* L. Physiology and Molecular Biology of Plants. 2010; 16(2): 177-185.

1521 Pandya K, Solanki B, Maniar K, Gurav N, Bhatt S. Natural herbal supplements - an assessment of their nutritional value and their phytochemical constituents. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2011; 2(2): 419-438.

1524 Paolinelli ST, Reen R, Moraes-Santos T. *Curcuma longa* ingestion protects in vitro hepatocyte membrane peroxidation. Brazilian Journal of Pharmaceutical

Sciences. 2006; 42(3): 429-435.

1525 Paramasivam M, Poi R, Banerjee H. Quantitative determination of curcuminoids in turmeric powder by HPTLC technique. Current Science. 2008; 95(11): 1529-1531.

1526 Paramasivam M, Poi R, Banerjee H, Bandyopadhyay A. High-performance thin layer chromatographic method for quantitative determination of curcuminoids in *Curcuma longa* germplasm. Food Chemistry. 2009; 113: 640–644.

1532 Pari L, Saravanan R. Antidiabetic effect of diasulin, a herbal drug, on blood glucose, plasma insulin and hepatic enzymes of glucose mretabolism hyperglycaemic rats. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2004; ;6(4): 286-292.

1533 Pari L, Saravanan R. Role of Diasulin, an herbal formulation on antioxidant status in chemical induced diabetes. International Journal of Pharmacology, 2006; 2: 110-115.

1542 Park KT, Choi SM, Kim DJ, Byeon SW, Park YD, Kang JG, Cho SY, Kim JM. Constituent analysis of turmeric (*Curcuma longa* L) extract and its reaction with m-chloroperoxybenzoic acid. Journal of the Korean Chemical Society. 2009; 53(3): 377-381.

1544 Park SY, Kim DS. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease. Journal of Natural Products. 2002; 65(9): 1227-1231.

1549 Pashine L, Singh JV, Vaish AK, Ojha S. K, Mehdi A. Effect of turmeric (*Curcuma longa*) on overweight hyperlipidemic subjects: Double blind study. Indian Journal of Community Health. 2012; 24(2): 113-117.

1555 Pathania V, Gupta AP, Singh B. Improved HPTLC method for determination of curcuminoids from Curcuma longa. Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies. 2006; 29(6): 877-887.

1557 Patil AR, Gaikar VG. Purification and recovery of curcuminoids from *Curcuma longa* extract by reactive sorption using polymeric adsorbent carrying tertiary amine functional group. Industrial & Engineering Chemistry Research. 2011; 50: 7452–7461.

1558 Patil SB, Naikwade NS, Kondawar MS, Magdum CS, Awale VB. Traditional uses of plants for wound healing in the Sangli district, Maharashtra. International Journal of PharmTech Research. 2009; 1(3): 876-878.

1562 Paulucci VP, Couto RO, Teixeira CCC, Freitas LAP. Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2013; 23(1): 94-100.

1579 Péret-Almeida L, Naghetini CC, Nunan, EA, Junqueira RG, Glória, MBA. Atividade antimicrobiana in vitro do rizoma em pó, dos pigmentos curcuminóides e dos óleos e dos essenciais da *Curcuma longa* L. Ciencia e Agrotecnologia. 2008; 32(3): 875-881.

1581 Phansawan B, Poungbangpho S. Antioxidant capacities of *Pueraria mirifica*, *Stevia rebaudiana* Bertoni, *Curcuma longa* Linn., *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees. and *Cassia alata* Linn. for the development of dietary

supplement. Natural Science. 2007; 41: 548-554.

1583 Phattanawasin P, Sotanaphun U, Sriphong L. Validated TLC-image analysis method for simultaneous quantification of curcuminoids in *Curcuma longa*. Chromatographia. 2009; 69: 397–400.

1594 Plummer SM, Hill KA, Festing MF, Steward WP, Gescher AJ, Sharma RA. Clinical development of leukocyte cyclooxygenase 2 activity as a systemic biomarker for cancer chemopreventive agents. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2001; 10(12): 1295-1299.

1602 Pothitirat W, Gritsanapan W. Variation of bioactive components in *Curcuma longa* in Thailand. Current Science. 2006; 91(10): 1397-1400.

1602 Pothitirat W, Gritsanapan W. Variation of bioactive components in *Curcuma longa* in Thailand. Current Science. 2006; 91(10): 1397-1400.

1603 Pothitirat W, Gritsanapan W. Variability of curcuminoids: Antioxidative components in ethanolic turmeric extract determined by UV and HPLC methods. Acta Horticulturae. 2008; 786: 175-184.

1605 Pozharitskaya ON, Ivanova AS, Shikov NA, Makarov VG. Separation and free radical-scavenging activity of major curcuminoids of *Curcuma longa* using HPTLC-DPPH method. Phytochemistry Analysis. 2008; 19: 236–243.

1606 Pradeep YN, Raju BK, Reema R. Evaluation of the wound healing effect of a polyherbal formulation. Pharmacologyonline. 2009; 3: 136-141.

1609 Prakash O, Singh GN, Singh RM, Mathur SC, Bajpai M, Yadav S. Protective effect of a herbal formula against carbontetrachloride induced hepatotoxicity. International Journal of Pharmacology. 2008; 4(4): 282-286.

1611 Prakash SK. Status of HIV-1 proviral dna with the treatment of poly phytochemical molecules. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2010; 1(2): 1-17.

1615 Prasad J, Vijay VK. Open sun drying of *Tinospora cordifolia, Curcuma longa* L. and *Zingiber officinale*. Thermal analysis. Food Science and Technology International. 2005; 11(6):409–416.

1620 Prathapan A, Lukhman M, Arumughan C, Sundaresan A, Raghu KG. Effect of heat treatment on curcuminoid, colour value and total polyphenols of fresh turmeric rhizome. International Journal of Food Science and Technology. 2009; 44(7): 1438–1444.

1621 Price LC, Buescher RW. Decomposition of turmeric curcuminoids as affected by light, solvent and oxygen. Journal of Food Biochemistry. 1996; 20(2): 125-133.

1622 Price LC, Buescher RW. Kinetics of alkaline degradation of the food pigments curcumin and curcuminoids. Journal of Food Science. 1997; 62(2): 267-269.

1625 Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, Hungspreugs K. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2001; 2(1): 208-215.

1629 Punjani BL, Kumar V. Traditional medicinal plant remedies to treat cough and asthmatic disorders in the Aravalli ranges in North Gujarat, India. Journal of Natural Remedies. 2002; 2/2: 173-178.

1635 Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Lehner M, Skórzewska A, Turzyńska D, Sobolewska A, Plaznik A, Widy-Tyszkiewicz E. The influence of the long-term administration of *Curcuma longa* extract on learning and spatial memory as well as the concentration of brain neurotransmitters and level of plasma corticosterone in aged rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2010; 95(3): 351-358

1640 Qin NY, Yang FQ, Wang YT, Li SP. Quantitative determination of eight components in rhizome (Jianghuang) and tuberous root (Yujin) of *Curcuma longa* using pressurized liquid extraction and gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2007; 43(2): 486-492.

1645 Quiles JL, Mesa MD, Ramírez-Tortosa CL, Aguilera CM, Battino M, Gil A, Ramírez-Tortosa MC. *Curcuma longa* extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002; 22(7): 1225-1231

1648 Račková L, Košťálová D, Bezáková L, Fialová S, Bauerová K, Tóth J, Štefek M, Vanko M, Holkovă I, Obložnský M. Comparative study of two natural antioxidants, curcumin and *Curcuma longa* extract. Journal of Food and Nutrition Research. 2009; 48(3): 148–152.

1653 Rahmatullah M, Ishika T, Rahman M, Swarna A, Khan T, Monalisa MN, Seraj S, Mou SM, Mahal MJ, Biswas KR. Plants prescribed for both preventive and therapeutic purposes by the traditional healers of the bede community residing by the turag river, dhaka district. American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture. 2011; 5(3): 325-331.

1654 Rai PK, Jaiswal D, Mehta S, Rai DK, Sharma B, Watal G. Effect of *Curcuma longa* freeze dried rhizome powder with milk in STZ induced diabetic rats. Indian. Journal of Clinical Biochemistry. 2010; 25(2): 175-181.

1656 Raina VK, Srivastava SK, Syamsundar KV. Rhizome and leaf oil composition of *Curcuma longa* from the lower Himalayan region of northern India. Journal of Essential Oil Research. 2005; 17(5): 556-559.

1662 Rajnarayana K, Ajitha M, Gopireddy G, Giriprasad VS. Comparative antioxidant potential of some fruits and vegetables using DPPH method. International Journal of Pharmacy and Technology. 2011; 3(1): 1952-1957.

1664 Rakhimov DA, Abdullaeva AA, Zhauynbaeva KS, Bekchanov KhN. Carbohydrates from the aerial and subterranean parts of *Curcuma longa*. Chemistry of Natural Compounds. 2010; 46(5): 785-786.

1668 Ramachandran C, Resek AP, Escalon E, Aviram A, Melnick SJ. Potentiation of gemcitabine by Turmeric Force™ in pancreatic cancer cell lines. Oncology Reports. 2010; 23(6): 1529-1535.

1673 Ramirez Bosca A, Carrion Gutierrez MA, Soler A, Puerta C, Diez A, Quintanilla E, Bernd A, Miquel J. Effects of the antioxidant turmeric on lipoprotein

peroxides: Implications for the prevention of atherosclerosis. Age. 1997; 20: 165-168.

1674 Ramirez Boscá A, Soler A, Carrión-Gutiérrez MA, Pamies Mira D, Pardo Zapata J, Diaz-Alperi J, Bernd A, Quintanilla Almagro E, Miquel J. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. Mechanisms of Ageing and Development. 2000; 114: 207–210.

1677 Ramirez-Bosca A, Soler A, Gutierrez M. AC, Alvarez JL, Almagro EQ. Antioxidant *Curcuma* extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. Age. 1995; 18, 167-169.

1679 Ramos A1, Visozo A, Piloto J, García A, Rodríguez CA, Rivero R. Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology. 2003; 87(2-3): 241-246.

1681 Rani PU, Naidu MU, Raju GA, Shobha G, Rao TR, Shobha JC, Kumar TV. Multicentric, placebo-controlled, randomised double-blind evaluation of a new herbal cream in vagial infections. Ancient Science of Life. 1995; 14(4): 212-224.

1682 Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. Bioresource Technology. 2010; 101(12): 4676–4689.

1692 Rao KVK, Schwartz AS, Nair HK, Aalinkeel R, Mahajan S, Chawda R, Nair MPN. Plant derived products as a source of cellular growth inhibitory phytochemicals on PC-3M, DU-145 and LNCaP prostate cancer cell lines. Current Science. 2004; 87(11): 1585-1588.

1698 Rasmussen HB, Christensen SB, Kvist LP, Karazmi A. A simple and efficient separation of the curcumins, the antiprotozoal constituents of *Curcuma longa*. Planta Medica. 2000; 66: 396-398.

1700 Rasyid A, Rahman ARA, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2002; 11(4): 314–318.

1706 Ravindranath V, Satyanarayana MN. An unsymmetrical diarylheptanoid from *Curcuma longa*. Phytochemistry, 1980; 19: 2031-2032.

1707 Rawal RC, Shah BJ, Jayaraaman AM, Jaiswal V. Clinical evaluation of an Indian polyherbal topical formulation in the management of eczema. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2009; 15(6):669-672.

1710 Reddy ACP, Lokesh BR. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. Food and Chemical Toxicology. 1994; 32(3): 279-283.

1720 Revathy S, Elumalai S, Benny M, Antony B. Evaluation of curcuminoids in turmeric rhizome (*Curcuma longa* L.) collected from different places in India. Biosciences Biotechnology Research Asia. 2011; 8(1): 259-264.

1722 Ribeiro DI, Alves MS, Faria, MGI, Svidzinski, TIE, Nascimento IA, Ferreira, FBP, Ferreira, Gilberto A, Gazim ZC. Determinação da atividade antifúngica

dos óleos essenciais de *Curcuma longa* L. (Zingiberacea) e de *Achillea millefolium* (Asteraceae) cultivadas no noroeste do Paraná. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. 2010; 14(2): 103-109.

1723 Richmond R, Pombo-Villar E. Gas chromatography-mass spectrometry coupled with pseudo-Sadtler retention indices, for the identification of components in the essential oil of *Curcuma longa* L. Journal of Chromatography A. 1997; 760: 307-308.

1725 Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, Gylys KH, Badmaev V, Heath DD, Apostolova LG, Porter V, Vanek Z, Marshall GA, Hellemann G, Sugar C, Masterman DL, Montine TJ, Cummings JL, Cole GM. Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. Alzheimer's Research & Therapy. 2012; 4(5): 43.

1729 Rohini S, Mehta A, Mehta P, Shukla K. Anthelmintic activity of rhizome extracts of *curcuma longa* and *zingiber officinale* (zingiberaceae). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011; 3(2): 236-237.

1731 Romson S, Sunisa S, Worapong U. Stability of antioxidant and antibacterial properties in heated turmeric-chili paste and its ingredients. International Food Research Journal. 2011; 18: 397-404.

1734 Roth GN, Chandra A, Nair MG. Novel bioactivities of *Curcuma longa* constituents. Journal of Natural Products. 1998; 61(4): 542-545.

1749 Sacchetti G, Maietti S, Muzzoli M, Scaglianti M, Manfredini S, Radice M, Bruni R. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. Food Chemistry. 2005; 91:621–632.

1750 Sachs M, von Eichel J, Asskali F. Wound management with coconut oil in Indonesian folk medicine. Chirurg. 2002; 73: 387–392.

1761 Saikia AP, Ryakala VK, Sharma P, Goswami P, Bora U. Ethnobotany of medicinal plants used by Assamese people for various skin ailments and cosmetics. Journal of Ethnopharmacology. 2006; 106: 149–157.

1769 Salmén R, Fjærtoft PB, Malterud KE. Sudan Red G as an adulterant in turmeric (*Curcuma longa* L.). Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung. 1987; 184: 33-34.

1770 Samal PK, Dangi JS, Meena KP. Ethnopharmacological studies of traditional hepatoprotective medicinal plants used by the tribals of Bilaspur districts. International Journal of Pharmacy and Technology. 2011; 3(2): 1971-1987.

1771 Samanta L, Panigrahi J, Bhanja S, Chainy GB. Effect of Turmeric and its Active Principle Curcumin on T3-Induced Oxidative Stress and Hyperplasia in Rat Kidney: A Comparison. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2010; 25(4): 393-739.

1774 Sanagi MM, Ahmad UK, Smith, RM. Application of supercritical fluid extraction and chromatography to the analysis of turmeric. Journal of Chromatographic Science. 1993; 31(1): 20-25.

1784 Sannia A. Phytotherapy with a mixture of dry extracts with herato-protective

effects containing artichoke leaves in the management of functional dyspepsia symptoms. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2010; 56(2): 93-99.

1786 Santos MMB, Melo MM, Jacome DO, Ferreira KM, Habermehl GG. Avaliação das lesões locais de cães envenenados experimentalmente com B*othrops alternatus* após diferentes tratamentos. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2003; 55(5): 639-644.

1790 Saravanan R, Pari L. Antihyperlipidemic and antiperoxidative effect of Diasulin, a polyherbal formulation in alloxan induced hyperglycemic rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2005; 5(14): 1-10.

1791 Sarhan R, Abd El-Azim SA, Motawi TMK, Hamdy MA. Protective effect of turmeric, Ginkgo biloba, silymarin separately or in combination, on iron-induced oxidative stress and lipid peroxidation in rats. International Journal of Pharmacology. 2007; 3(5): 375-584.

1793 Sarwat SZK, Ahmad N. Screening of potential medicinal plants from district sawat specific for controlling women diseases. Pakistan Journal of Botany. 2012; 44(4): 1193-1198.

1797 Sathisha AD, Lingaraju HB, Prasad KS. Evaluation of antioxidant activity of medicinal plant extracts produced for commercial purpose. E-Journal of Chemistry. 2011; 8(2), 882-886.

1800 Prasad NS1, Raghavendra R, Lokesh BR, Naidu KA. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2004; 70(6):521-852.

1801 Savithramma N, Sulochana Ch, Rao KN. Ethnobotanical survey of plants used to treat asthma in Andhra Pradesh, India. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 113: 54–61.

1806 Schallreuter KU, Rokos H. Turmeric (curcumin): A widely used curry ingredient, can contribute to oxidative stress in Asian patients with acute vitiligo. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2006; 72(1): 57-59.

1814 Seenappa M, Kempton AG. Application of a minicolumn detection method for screening spices for aflatoxin. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 1980; 15(3): 219-231.

1816 Sekeroglu N,Kaya DA, Inan M, Kirpik M. Essential oil contents and ethnopharmacological characteristics of some spices and herbal drugs traded in Turkey. International Journal of Pharmacology. 2006; 2(2): 256-261.

1818 Selvam R, Subramanian L, Gayathri R, Angayarkanni N. The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*). Journal of Ethnopharmacology. 1995; 47: 59-67.

1821 Sen AR, Sen Gupta P, Chose Dastidar, N. Detection of *Curcuma zedoaria* and *Curcuma aromatica* in *Curcuma longa* (Turmeric) by thin-layer chromatography. Analyst. 1974; 99: 153-155.

1824 Senthilvel G, Austin A, Jegadeesan M, Thirugnanasambantham P, Narayanan N, Viswanathan S. Effect of a polyherbal formulation (Diarun plus) on the glycemic status modified by physiological means in non-diabetic mice and rats. International Journal of Pharmacology. 2007; 3: 175-178.

1830 Shah GM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan AA. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. African Journal of Biotechnology. 2009; 8(9): 1959-1964.

1844 Sharma KK, Kotoky J, Kalita JC, Sarma GC. Traditional use of medicinal plants for anti-ringworm therapy in some parts of Kamrup District of Assam, a North Eastern State of India. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2012; 2(S1): S316-S319.

1845 Sharma M, Sharma R. Synergistic antifungal activity of *curcuma longa* (turmeric) and *zingiber officinale* (ginger) essential oils against dermatophyte infections. Journal of Essential Oil Bearing Plants. 2011; 14(1): 38-47.

1846 Sharma MC, Sharma S, Kohli DV. Some plant extracts used in pharmacologically activity of anxiolytics, antidepressant, analgesic, and anti-inflammatory activity. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2010; 5(1): 223-227.

1847 Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, Pirmohamed M, Marnett LJ, Gescher AJ, Steward WP. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral *Curcuma* extract in patients with colorectal cancer. Clinical Cancer Research. 2001; 7(7): 1894-900.

1852 Sharma S, Sharma MC, Kohli DV, Chaturvedi SC. Combinatorial effect and evaluations of pharmacological, phytochemical studies of combination in three herbal drugs in 95% absolute ethanolic extract. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2010; 5(1): 215-218.

1853 Sharma S, Sharma MC, Kohli DV, Chaturvedi SC. Pharmacological studies and evaluations of combination in herbal drug leaves and rhizome extracts. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2010; 5(1): 219-222.

1855 Sharma UK, Pegu S, Hazarika D, Das A. Medico-religious plants used by the Hajong community of Assam, India. Journal of Ethnopharmacology. 2012; 143(3): 787–800.

1856 Sheeja E, Kuldeep V, Edwin J, Showkat A, Anwar D. Estimating curcumin and 3-acetyl-11-keto-β-boswellic acid in a marketed herbal product using HPTLC. Indian Drugs. 2011: 48(2): 43-47.

1882 Shrivastava SM, Kumar S, Chaudhary M. Time-kill curve studies of Ampucare against *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* and *Proteus vulgaris*. Research Journal of Medicinal Plant. 2009; 3(3): 116-122.

1888 Shukla Y, Arora A, Taneja P. Antimutagenic potential of curcumin on chromosomal aberrations in Wistar rats. Mutation Research. 2002; 515(1-2): 197-202.

1911 Singh G, Kapoor IP, Singh P, de Heluani CS, de Lampasona MP, Catalan CA. Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.). Food and Chemical Toxicology. 2010; 48(4): 1026-1031.

1912 Singh G, Maurya S, Marimuthu P, Murali HS, Bawa AS. Antioxidant and antibacterial investigations on essential oils and acetone extracts of some spices. Natural Product Radiance. 2007; 6(2): 114-121.

1913 Singh G, Singh OP, Maurya S. Chemical and biocidal investigations on essential oils of some Indian curcuma species. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. 2002; 45: 75-81.

1922 Singh P, Vishwakarma SP, Singh U, Shukla M, Singh R, Singh RK, Singh RB, Wilson DW, Singh RL. Quantification and evaluation of antioxidant activity of some bioactive phytochemicals in different medicinal plants. The Open Nutraceuticals Journal. 2012; 5, 179-186.

1923 Singh R, Chandra R, Bose M, Luthra PM. Antibacterial activity of *Curcuma longa* rhizome extract on pathogenic bacteria. Current Science. 2002; 83(6): 737-740.

1924 Singh RP, Jain DA. Antibacterial activity of alcoholic and aqueous extracts of some medicinal plants. International Journal of PharmTech Research. 2011; 3(2): 1103-1106.

1925 Singh RP, Jain DA. Evaluation of antimicrobial activity of volatile oil and total curcuminoids extracted from turmeric. International Journal of ChemTech Research. 2011; 3(3): 1172-1178.

1928 Singh V, Sinha HV, Gupta R. Barriers in the management of asthma and attitudes towards complementary medicine. Respiratory Medicine. 2002; 96(10): 835-840.

1939 Smith RM, Witowska BA. Comparison of detectors for the determination of curcumin in turmeric by high-performance liquid chromatography. The Analyst. 1984; 109: 259-261.

1940 Smitha S, Dhananjaya BL, Dinesha R, Srinivas L. Purification and characterization of a 34 kDa antioxidant protein (*β*-turmerin) from turmeric (*Curcuma longa*) waste grits. Biochimie. 2009; 91(9): 1156-1162.

1941 Sogi DS, Sharma S, Oberoi DPS, Wani I. A. Effect of extraction parameters on curcumin yield from turmeric. Journal of Food Science and Technology. 2010; 47(3): 300-304.

1947 Sonawane SD, Nirmal AS, Patil NA, Pattan SR. Development and validation of HPTLC method to detect curcumin and Gallic acid in polyherbal formulation. Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies. 2011; 34(20): 2664-2673.

1948 Song EK, Cho H, Kim JS, Kim NY, An NH, Kim JA, Lee SH, Kim YC. Diarylheptanoids with free radical scavenging and hepatoprotective activity in vitro from *Curcuma longa*. Planta Medica. 2001; 67(9): 876-877.

1951 Song P1, Lysvand H, Yuhe Y, Liu W, Iversen OJ. Expression of the psoriasis-associated antigen, Pso p27, is inhibited by Traditional Chinese Medicine. Journal of Ethnopharmacology. 2010; 127(1): 171-174.

1952 Soni A, Dwivedi VK, Chaudhary M, Malik K, Naithani V, Shrivastava SM. Plasma cytokines and trace element level in severe burn rat model-with special reference to wound healing potential of ampucare. Research Journal of Immunology. 2010; 3(1): 22-30.

1957 Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL.

Potential for Interactions Between Dietary Supplements and Prescription Medications. American Journal of Medicine. 2008; 121(3): 207-211.

1958 Sookkongwaree K, Geitmann M, Roengsumran S, Petsom A, Danielson UH. Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora*. Pharmazie. 2006; 61(8): 717–721.

1960 Sotanaphun U, Phattanawasin P, Sriphong L. Application of Scion image software to the simultaneous determination of curcuminoids in turmeric (*Curcuma longa*). Phytochemical Analysis. 2009; 20(1): 19-23.

1961 Soudamini KK, Unnikrishnan MC, Sukumaran K, Kuttan R. Mutagenicity and anti-mutagenicity of selected spices. Indian Journal of Physiology and Pharmacology. 1995; 39(4): 347-353.

1963 Souza CRA, Osme SF, Glória MBA. Stability of curcuminoid pigments in model systems. Journal of Food Processing and Preservation. 1997; 21(5): 353-363.

1964 Souza, CRA,Glória MBA.Chemical analysis of Turmeric from Minas Gerais, Brazil and comparison of methods for flavour free oleoresin. Brazilian Archives of Biology and Technology. 1998; 41(2): 218-224.

1975 Srinivas C, Prabhakaran KV. Haridra (*curcuma longa*) and its effect on abhisayanda (conjunctivitis). Ancient Science of Life. 1989; 8(3-4): 279-282.

1978 Srinivasan D, Nathan S, Suresh T, Lakshmana Perumalsamy P. Antimicrobial activity of certain Indian medicinal plants used in folkloric medicine. Journal of Ethnopharmacology. 2011; 74(3): 217-220.

1991 Su HCF, Horvat R, Jilani G. Isolation, purification, and characterization of insect repellents from *Curcuma longa* L. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1982; 30: 290-292.

1993 Su SL, Wu QN, Ouyang Z, Wu DK, Chen J. Study on the SFE condition for curcumin in *Curcuma longa*. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2004; 29(9): 859-860.

1994 Subhadhirasakul S, Wongvarodom S, Ovatlarnporn C. The content of active constituents of stored sliced and powdered preparations of turmeric rhizomes and zedoary (bulb and finger) rhizomes. Songklanakarin Journal of Science and Technology. 2007; 29(6): 1527-1536.

2000 Sukandar EY, Permana H, Adnyana IK, Sigit JI, Ilyas RA, Hasimun P, Mardiyah D. Clinical study of turmeric (*Curcuma longa* L.) and Garlic (*Allium sativum* L.) extracts as antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent in type-2 diabetes-dyslipidemia patients. International Journal of Pharmacology. 2010; 6(4): 456-463.

2001 Sumazian Y, Syahida A, Hakiman M, Maziah M. Antioxidant activities, flavonoids, ascorbic acid and phenolic contents of Malaysian vegetables. Journal of Medicinal Plants Research. 2010; 4(10): 881-890.

2007 Sun M, Yang Y, Li H, Su B, Lu Y, Wei Q, Fan T. The effect of curcumin on bladder cancer cell line EJ *in vitro*. Journal of Chinese medicinal materials. 2004; 27(11): 848-850.

2009 Sun X, Gao C, Cao W, Yang X, Wang E. Capillary electrophoresis with

amperometric detection of curcumin in Chinese herbal medicine pretreated by solid-phase extraction. Journal of Chromatography A. 2002; 962: 117–125.

2010 Sun X, Zhang K, Ji X, Wang Y, Zidichouski J, Tong Y, Gao H, Zhang J, Wang Z. Screening of pancreatic lipase and α-glucosidase inhibitors from Chinese dietary herbs. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2012; 37(9): 1319-1323.

2022 Suresh D, Manjunatha H, Srinivasan K. Effect of heat processing of spices on the concentrations of their bioactive principles: Turmeric (*Curcuma longa*), red pepper (*Capsicum annuum*) and black pepper (*Piper nigrum*). Journal of Food Composition and Analysis. 2007; 20(3–4): 346–351.

2029 Suroowan S, Mahomoodally F. Complementary and alternative medicine use among Mauritian women. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2013; 19: 36-43.

2030 Surwase VS, Laddha KS, Kale RV, Hashmi SI, Lokhande SM. Extraction and isolation of turmerone from turmeric. Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry. 2011; 10(5): 2173-2179.

2032 Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, Krishna TP, Krishnaswamy K, Reddy GB. Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2005; 46(6): 2092-2099.

2033 Suryanarayana P, Satyanarayana A, Balakrishna N, Kumar PU, Bhanuprakash RG. Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. Medical Science Monitor. 2007; 13(12): 286-292.

2039 Szente L, Mikuni K, Hashimoto H, Szejtli J. Stabilization and solubilization of lipophilic natural colorants with cyclodextrins. Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry. 1998; 32: 81–89.

2046 Takahashi M, Asikin Y, Takara K, Wada K. Screening of medicinal and edible plants in Okinawa, Japan, for enhanced proliferative and collagen synthesis activities in NB1RGB human skin fibroblast cells. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2012; 76(12): 2317-2320.

2048 Ishii T, Matsuura H, Kaya K, Vairappana CS. A new bisabolane-type sesquiterpenoid from *Curcuma domestica*. Biochemical Systematics and Ecology. 2011; 39: 864–867.

2051 Tanaka K, Kuba Y, Sasaki T, Hiwatashi F, Komatsu K. Quantitation of curcuminoids in curcuma rhizome by near-infrared spectroscopic analysis. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008; 56(19): 8787-8792.

2052 Tang M, Larson-Meyer DE, Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. The American journal of clinical nutrition. 2008; 87:1262–1267.

2059 Tangjang S, Namsa ND, Aran C, Litin A. An ethnobotanical survey of medicinal plants in the Eastern Himalayan zone of Arunachal Pradesh, India. Journal of Ethnopharmacology. 2011; 134: 18–25.

2065 Taylor SJ, McDowell IJ. Determination of the curcuminoid pigments in turmeric (*Curcuma domestica* Val) by reversed-phase high-performance liquid chromatography. Chromatographia. 1992; 34(1/2): 73-77.

2069 Terada H, Noguchi S, Maruyama Y, Kato H, Tamura Y, Oka H. Analytical method for carbamate pesticides in processed foods by LC/MS/MS. Journal of the Food Hygienic Society of Japan. 2008; 49(3): 125-135.

2072 Thamlikitkul V, Bunyapraphatsara N, Dechatiwongse T, Theerapong S, Chantrakul C, Thanaveerasuwan T, Nimitnon S, Boonroj P, Punkrut W, Gingsungneon V. Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. 1989; 72(11): 613-620.

2078 Thankamma A, Radhika LG, Soudamini C. Detection and estimation of *Curcuma longa* in ayurvedic preparations. Ancient Science of Life. 1995; XV(1): 43-52.

2080 Thapliyal R, Deshpande SS, Maru GB. Mechanism(s) of turmeric-mediated protective effects against benzo(a)pyrene-derived DNA adducts. Cancer Letters. 2002; 175(1): 79-88.

2091 Thongrakard V, Tencomnao T. Modulatory effects of Thai medicinal plant extract on proinflammatory cytokines-induced apoptosis in human keratinocyte HaCat cells. African Journal of Biotechnology. 2010; 9(31): 4999-5003.

2093 Thongson C, Davidson PM, Mahakarnchanakul W, Weiss J. Antimicrobial activity of ultrasound-assisted solvent-extracted spices. Letters in Applied Microbiology. 2004; 39(5): 401-406.

2096 Tian YM, Zhou D, Zhang W, Cheng C G. Comparison and correlative analysis of trace elements in five kinds of *Radix curcumae*. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi/Spectroscopy and Spectral Analysis. 2008; 28(9): 2192-2195.

2099 Tiveron AP, Melo PS, Bergamaschi K. B, Vieira TMFS, Regitano-d'Arce MAB, Alencar SM. Antioxidant activity of Brazilian vegetables and its relation with phenolic composition. International Journal of Molecular Sciences. 2012; 13, 8943-8957.

2101 Tiwari M, Agrawal R, Pathak AK, Rai AK, Rai GK. Laser-induced breakdown spectroscopy: An approach to detect adulteration in turmeric. Spectroscopy Letters. 2013; 46(3): 155-159.

2121 Tuntipopipat S, Judprasong K, Zeder C, Wasantwisut E, Winichagoon P, Charoenkiatkul S, Hurrell R, Walczyk T. Chili, but not turmeric, inhibits iron absorption in young women from an iron-fortified composite meal. The Journal of nutrition. 2006; 136: 2970–2974.

2123 Tushar BS, Sarma GC, Rangan L. Ethnomedical uses of Zingiberaceous plants of Northeast India. Journal of Ethnopharmacology. 2010; 132: 286–296.

2126 Uehara S, Yasuda I, Takeya K, Itokawa H. Comparison of the commercial turmeric and its cultivated plant by their constituents. Japanese Journal of Pharmacognosy. 1992; 46(1): 55-61.

2131 Umamaheswari S, Mainzen PPS. Antihyperglycaemic effect of 'Ilogen-Excel', an ayurvedic herbal formulation in streptozotocin-induced diabetes mellitus. Acta Poloniae Pharmaceutica. 2007; 64(1): 53-61.

2132 Usharani P, Mateen AA, Naidu MUR, Raju YSN, Chandra N. Effect of NCB-02, Atorvastatin and Placebo on Endothelial Function, Oxidative Stress and

Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, 8-Week Study. Drugs in R and D. 2008; 9 (4): 243-250.

2134 Uthayarasa K, Pathmanathan K, Jeyadevan JP, Jeyaseelan EC. Antibacterial activity and qualitative phytochemical analysis of medicinal plant extracts obtained by sequential extraction method. International Journal of Integrative Biology. 2010; 10(2): 76-81.

2136 Vaijayanthimala J, Prasad NR, Anandi C, Pugalendi KV. Anti-dermatophytic activity of some Indian medicinal plants. Journal of Natural Remedies. 2004; 4/1: 26-31.

2138 Vaishnavi C, Kaur S, Kaur M. Bactericidal activity of kitchen spices and condiments on enteropathogens. Natural Product Radiance. 2007; 6(1): 40-45.

2140 Van Dau N, Ham NN, Khac DH, Lam NT, Son PT, Tan NT, Van DD, Dahlgren S, Grabe M, Johansson R, Lindgren G, Stjernström N. The effects of a traditional drug, turmeric (*Curcuma longa*), and placebo on the healing of duodenal ulcer. 1998; 5(1): 29-34.

2144 Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JÁ, Normolle DP, Djuric Z, Brenner DE. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2008; 17(6): 1411-1417.

2145 Vattem DA, Lester CE, DeLeon RC, Jamison BY, Maitin V. Dietary supplementation with two Zingiberaceae spices ginger and turmeric modulates innate immunity parameters in *Lumbricus terrestris*. International Journal of Shoulder Surgery. 2012; 3(1):37-45.

2146 Vattem DA, Mihalik K, Crixell SH, McLean RJC. Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors. Fitoterapia. 2007; 78: 302–310.

2147 Velayudhan KC, Dikshit N, Abdul Nizar M. Ethnobotany of turmeric (*Curcuma longa* L.). Indian Journal of Traditional Knowledge. 2012; 11(4): 607-614.

2154 Verma SC, Jain CL. Solvent polarity based microwave-assisted extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. Rhizome and their quantitative determination by HPLC-PDA Method. International Journal of Pharmaceutical Research. 2011; 3(4): 41-47.

2159 Vilela CAA, Artur PO. Drying of *Curcuma longa* L. in different shapes. Ciencia e Tecnologia de Alimentos. 2008; 28(2): 387-394.

2161 Vimala S, Norhanom AW, Yadav M. Anti-tumour promoter activity in Malaysian ginger rhizobia used in traditional medicine. British Journal of Cancer. 1999; 80(1-2): 110-116.

2163 Vishwakarma AK, Maurya OP, Nimisha, Srivastava D. Formulation and evaluation of transdermal patch containing turmeric oil. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012; 4(5): 358-361.

2164 Viswanathan V, Kesavan R, Kavitha KV, Kumpatla S. A pilot study on the effects of a polyherbal formulation cream on diabetic foot ulcers. Indian journal of medical research. Supplement. 2011; 134:168-173.

2170 Vyas AP, Rastogi PK, Jaiswal V, Dave D. HERBAVATE an alternative approach for the management of eczema? Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2010; 7(1): 16.

2171 Vyas N, Keservani RK, Gavatia NP, Jain S, Argal A. Effect of *Tamarindus indica* and its polyherbal formulation on radiation induced alopecia. International Journal of PharmTech Research. 2010; (2): 1543-1546.

2172 Vyas N, Keservani RK, Nayak A, Jain S, Singhal M. Effect of *Tamarindus Indica* and *Curcuma Longa* on stress induced Alopecia. Pharmacologyonline. 2010; 1: 377-384.

2173 Vyas P, Chandola HM, Ghanchi F, Ranthem S. Clinical evaluation of Rasayana compound as an adjuvant in the management of tuberculosis with anti-Koch's treatment. Ayu. 2012; 33(1): 38-43.

2174 Wadankar GD, Malode SN, Sarambekar SL. Traditionally used medicinal plants for ound healing in the Washim district, Maharashtra (India). International Journal of PharmTech Research. 2011; 3(4): 2080-2084.

2175 Waghmare PF, Chaudhari AU, Karhadkar VM, Jamkhande AS. Comparative evaluation of turmeric and chlorhexidine gluconate mouthwash in prevention of plaque formation and gingivitis: a clinical and microbiological study. Journal of Contemporary Dental Practice. 2011; 12(4): 221-224.

2178 Wakte PS, Sachin BS, Patil AA, Mohato DM, Band TH, Shinde DB. Optimization of microwave, ultra-sonic and supercritical carbon dioxide assisted extraction techniques for curcumin from *Curcuma longa*. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. 2011; 79: 50–55.

2180 Wandhare MD, Deokate UA, Khadabadi SS, Hadke SP, Deore SL. Comparative estimation of (α + β) boswellic acid and curcumin from marketed herbal antirheumatic tablets. Asian Journal of Chemistry. 2010; 22(8): 5883-5890.

2188 Wang J, Lv B, Ni G, Ma L, Xu Y. Effects of common turmeric on the growth of transplanted and expression of cyclooxygenase-2 in nude mice implanted with human gastric cancer cells. Chinese Journal of Gastroenterology. 2006; 11(5): 277-280.

2194 Wang LY, Zhang M, Zhang CF, Wang ZT. Diaryl derivatives from the root tuber of *Curcuma longa*.Biochemical Systematics and Ecology. 2008; 36(5-6): 476–480.

2195 Wang LY, Zhang M, Zhang CF, Wang ZT. Alkaloid and sesquiterpenes from the root tuber of *Curcuma longa*. Yao Xue Xue Bao. 2008; 43(7): 724-727.

2210 Wang YZ, Guo CY, Zhong HG, Zhang WN, Wang DL, Wang X, Dong FH. In vivo effects of Pain Relieving Plaster on closed soft tissue injury in rabbit ears. 2008; 8(51): 7p.

2214 Watanabe T, Mazumder TK, Yamamoto A, Nagai S, Terabe S. Separation and determination of curcuminoids in turmeric samples by miceller electrokinetic chromatography with a high molecular mass surfactant. Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi. 2000; 47(10): 780-786.

2217 Wattanapitayakul SK, Chularojmontri L, Herunsalee A, Charuchongkolwongse

S, Niumsakul S, Bauer JA. Screening of antioxidants from medicinal plants for cardioprotective effect against doxorubicin toxicity. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2005; 96(1): 80-87.

2219 Weeraphan C, Srisomsap C, Chokchaichamnankit D, Subhasitanont P, Hatairaktham S, Charoensakdi R, Panichkul N, Siritanaratkul N, Fucharoen S, Svasti J, Kalpravidh RW. Role of curcuminoids in ameliorating oxidative modification in β-thalassemia/Hb E plasma proteome. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2013; 24(3): 578-585.

2220 Weerasekera D, Fernando N, Bogahawatta LBAE, Rajapakse-Mallikahewa R, Naulla DJ. Bactericidal effect of selected spices, medicinal plants and tea on *Helicobacter pylori* strains from Sri Lanka. Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka. 2008; 36(1): 91-94.

2229 Wichitnithad W, Jongaroonngamsang N, Pummangura S, Rojsitthisak P. A simple isocratic HPLC method for the simultaneous determination of curcuminoids in commercial turmeric extracts. Phytochemical Analysis. 2009; 20(4): 314-319.

2231 Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. Nutrition journal. 2010; 9(43): 1-5.

2238 Wojcikowski K, Stevenson L, Leach D, Wohlmuth H, Gobe G. Antioxidant capacity of 55 medicinal herbs traditionally used to treat the urinary system: A comparison using a sequential three-solvent extraction process. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2007; 13(1): 103–109.

2239 Wojcikowski K, Wohlmuth H, Johnson DW, Rolfe M, Gobe G. An *in vitro* investigation of herbs traditionally used for kidney and urinary system disorders: Potential therapeutic and toxic effects. Nephrology. 2009; 14, 70–79.

2243 Wongcharoen W, Jai-Aue S, Phrommintikul A, Nawarawong W, Woragidpoonpol S, Tepsuwan T, Sukonthasarn A, Apaijai N, Chattipakorn N. Effects of curcuminoids on frequency of acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. American Journal of Cardiology; 2012; 110(1): 40-44.

2247 Wu J, Ban L, Wang Y. Separation of curcumine (a functional food colourant material) from *rhizoma curcuma longae* by aqueous two-phase systems. Applied Mechanics and Materials. 2012; 217(219): 961-964.

2254 Wu YH, Wei YC, Tai YS, Chen KJ, Li HY. Clinical outcomes of traditional Chinese medicine compound formula in treating sleep-disordered breathing patients. American Journal of Chinese Medicine. 2012; 40(1):11-24.

2255 Wu ZH, Cao YL, Gao CJ. A novel compound from *Curcuma longa*. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 2010; 41(8): 1234-1235.

2259 Wu ZZ, Huang,XR, Qi MX,Yan J, Hu YH. Study on the mechanism of proliferative inhibition of arsenic trioxide and *rhizoma curcumae* on lens epithelial cell by MTT assay. Ophthalmology in China. 2006: 15(1): 46-49.

2263 Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia ZH, Kong LD. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the

mouse forced swimming test. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 110: 356–363.

2264 Xia X, Pan Y, Zhang WY, Cheng G, Kong LD. Ethanolic extracts from *Curcuma longa* attenuates behavioral, immune, and neuroendocrine alterations in a rat chronic mild stress model. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2006; 29(5): 938-944.

2270 Xiao YC, Lei J, Liu M, Yu M, Ran J, Xie J, Li W, Huang J. Three new bisabolocurcumin ethers from the rhizomes of *Curcuma longa* L. Helvetica Chimica Acta. 2012; 95: 327-332.

2271 Xiao YC, Xie J,Yu M, Liu M, Ran J, Xi, Z, Li W, Huang J. Bisabocurcumin, a new skeleton curcuminoid from the rhizomes of *Curcuma longa* L. Chinese Chemical Letters. 2011; 22(12): 1457–1460.

2278 Xu K, Luo HY, Li LN. Clinical study on comprehensive treatment of primary liver cancer mainly with chinese medicinal perfusion/ embolization. Chinese journal of integrated traditional and Western medicine. 2005; 25(4): 299-302.

2288 Yadav R, Jain GC. Post-coital contraceptive efficacy of aqueous extract of *Curcuma longa* rhizome in female albino rats. Pharmacologyonline. 2010; 1: 507-517.

2292 Yan SW, Asmah R. Comparison of total phenolic contents and antioxidant activities of turmeric leaf, pandan leaf and torch ginger flower. International Food Research Journal. 2010; 17: 417-423.

2326 York DA, Thomas S, Greenway FL, Liu Z, Rood JC. Effect of an herbal extract Number Ten (NT) on body weight in rats. Chinese Medicine. 2007; 2: 10.

2327 Yoshida H, Okumura N, Nishimura Y., Kitagishi Y, Matsuda S. Turmeric and curcumin suppress presenilin 1 protein expression in Jurkat cells. Experimental and Therapeutic Medicine. 2011; 2: 629-632.

2329 You BM, Wang ZZ, Hu JH. Technology of extraction and isolation of curcumin from *Curcuma longa* L. Pharmaceutical Care and Research. 2006; 6(4), 277-279.

2331 Youn YN, Lim E, Lee N, Kim YS, Koo MS, Choi SY. Screening of Korean medicinal plants for possible osteoclastogenesis effects in vitro. Genes & Nutrition. 2008; 2(4): 375-380.

2335 Yu L, Suzuki H. Effects of tsao-ko, turmeric and garlic on body fat content and plasma lipid glucose and liver lipid levels in mice (A comparative study of spices). Food Science and Technology Research. 2007; 13(3): 241-246.

2340 Yu ZF, Kong LD, Chen Y. Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. Journal of Ethnopharmacology. 2002; 83: 161-165.

2344 Yue GG, Chan BC, Hon PM, Kennelly EJ, Yeung SK, Cassileth BR, Fung KP, Leung PC, Lau CB. Immunostimulatory activities of polysaccharide extract isolated from *Curcuma longa*. International Journal of Biological Macromolecules. 2010; 47(3): 342-347.

2345 Yue GG, Chan BC, Hon PM, Lee MY, Fung KP, Leung PC, Lau CB. Evaluation of in vitro anti-proliferative and immunomodulatory activities of compounds isolated from *Curcuma longa*. Food and Chemical Toxicology. 2010; 48(8-9):

2011-2020.

2347 Yuliana ND, Iqbal M, Jahangir M, Wijaya CH, Korthout H, Kottenhage M, Kim HK, Verpoorte R. Screening of selected Asian spices for anti obesity-related bioactivities. Food Chemistry. 2011; 126: 1724–1729.

2351 Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to *Curcuma longa* in restraint-stressed rats. European Journal of Pharmacology. 2007; 572: 23–31.

2352 Zahid Ashraf M, Hussain ME, Fahim M. Antiatherosclerotic effects of dietary supplementations of garlic and turmeric: Restoration of endothelial function in rats. Life Sciences. 2005; 77: 837–857.

2354 Zaibunnisa AH, Norashikin S, Mamot S, Osman H. An experimental design approach for the extraction of volatile compounds from turmeric leaves (*Curcuma domestica*) using pressurised liquid extraction (PLE). Food Science and Technology. 2009; 42(1): 233–238.

2356 Zan CH, Rahmat A, Akim AM, Alitheen NBM, Othman F, Lian GEC. Anti-proliferative effects of pandan leaves (*Pandanus amarylfolius*), kantan flower (*Etlingera elatior*) and turmeric leaves (*Curcuma longa*). Nutrition and Food Science. 2011; 41(4): 238-241.

2360 Zeng,Y, Qiu F, Takahashi K, Liang J, Qu G, Yao X. New sesquiterpenes and calebin derivatives from *Curcuma longa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2007; 55(6) 940-943.

2363 Zhan PY, Zeng XH, Zhang HM, Li HH. High-efficient column chromatographic extraction of curcumin from *Curcuma longa*. Food Chemistry. 2011; 129: 700–703.

2364 Zhan X, Xu Y, Xie D. Empirical studies on the effect of aromatic turmeric oil for inhibiting proliferation of hepatoma and gastric carcinoma cells using bioluminescence assay. Chinese Journal of Clinical Oncology. 2007; 34(1): 30-33.

2369 Zhang J, Jinnai S, Ikeda R, Wada M, Hayashida S, Nakashima K. A simple HPLC-fluorescence method for quantitation of curcuminoids and its application to turmeric products. Analytical sciences. 2009; 25(3): 385-388.

2371 Zhang JS, Guan J, Yang FQ, Liu HG, Cheng XJ, Li SP. Qualitative and quantitative analysis of four species of *Curcuma* rhizomes using twice development thin layer chromatography. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008; 48: 1024–1028.

2372 Zhang KS, Li GC, He YW, Yi YM, Liao SL, Wang Z, Du J. Curcumin inhibiting the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase induced by IFN-gamma in cancer cells. Zhong Yao Cai. 2008; 31(8): 1207-1211.

2374 Zhang L, Yang ZY, Li N, Hong ZQ, Zhang AZ. Effects of Huoxue Huayu Tang on expression of transforming growth factor beta-1 mRNA and protein as well as cartilaginous ossification in rat fracture healing. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 2006; 10(31): 40-42.

2375 Zhang LG, Wang FX, Ni LJ, Wang YL, Yang YJ, Wang CM. Extraction

technology optimization and quality analysis of volatile oil in *Rhizoma Curcumae*. Zhong Yao Cai. 2012; 35(3): 471-475.

2383 Zhang YH, Zhang D, Wang Y, Cai DF, Sun J. Determination of curcuminoids in Turmeric by HPLC. Chinese Pharmaceutical Journal. 2009; 44(18): 1423-1425.

2386 Zhang ZX, Wu LL, Chen M. Effect of lixu jieyu recipe in treating 75 patients with chronic fatigue syndrome. Chinese journal of integrated traditional and Western medicine. 2009; 29(6): 501-505.

2392 Zhao ZD, Huang ZS. Study on effects of curcumin on expressions of PDGF-BB, PDGFRbeta and ERK1 of HSC. Journal of Chinese medicinal materials. 2009; 32(5): 732-735.

2395 Zheng LD, Tong QS, Wu CH. Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism. Chinese journal of cancer. 2002; 21(12): 1296-1300.

2399 Zhong MY, Quan SC, Hu JH. Simultaneous determination of curcumin and piperine in turmeric capsule by HPLC method. Pharmaceutical Care and Research. 2006; 6(1): 54-56.

2401 Zhou G, Niu JZ, Wang JF, Chen WT, Liu TX, Li YS, Li ZH. Experimental study on effect of curcumin on inhibiting injury of free radical in pulmonary fibrosis rats. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2006; 31(8): 669-672.

2402 Zhou G, Wang JF, Niu JZ, Lu YS, Chen WT, Li ZH, Lin TX. Experimental study on protective effects of curcumin on exaggerated extracellular matrix accumulation of pulmonary fibrosis rats. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2006; 31(7): 570-573.

2404 Zhou H, Wong YF, Cai X, Liu ZQ, Jiang ZH, Bian ZX, Xu HX, Liu L. Suppressive effects of JCICM-6, the extract of an anti-arthritic herbal formula, on the experimental inflammatory and nociceptive models in rodents. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2006; 29(2): 253-260.

2405 Zhou QM, Su SB, Zhang H, Lu YY. Regulation of protein kinases on signal pathway in breast cancer cell MCF-7 by curcumin. Journal of Chinese medicinal materials. 2009; 32(5): 728-732.

2409 Zhu Y-E, Zhu X-P. Determination of curcumol in *Rhizoma Curcumae* by GC. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2006; 31(5): 389-390.

2412 Zuanon LAC, Malacrida CR, Telis VRN. Production of Turmeric Oleoresin Microcapsules by Complex Coacervation with Gelatin-Gum Arabic. Journal of Food Process Engineering. 2013; 36: 364–373.

2414 Zwaving JH, Bos R. Analysis of the essential oils of five curcuma species. Flavour and Fragrance Journal. 1992; 7(1): 19-22.

2420 Avasarala S, Zhang F, Liu G, Wang R, London SD, London L. Curcumin Modulates the Inflammatory Response and Inhibits Subsequent Fibrosis in a Mouse Model of Viral-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. PLoS ONE. 2013; 8(2): e57285.

2421 Babu MR, Gangadharappa H, Venkateshappa C, Bharath S. Evaluation of oxidative/nitrosative stress markers in non-SN regions of post-mortem

Parkinson's disease brain: Neuroprotection by natural antioxidant. Movement Disorders. 2012; 27: S38.

2429 Bisht SS, Ramani Priya K, Mishra R, Panda A, Praveen B. Antimicrobial properties of few plants used in traditional system of medicine. International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy. 2012; 3(4): 563-564.

2430 Boominathan U, Sivakumaar PK. A liquid chromatography method for the determination of curcumin in PGPR inoculated *Curcuma longa* L. plant. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2012; 3(11): 4438-4441.

2434 Chakarapani A, Nagalingam S, Shanmugasundaram D, Sasikumar CS, Michael M, Raja A, Guhathakurta S, Cherian KM. Antioxidant potential assessment of hypoglycemic poly herbal formulation using human peripheral blood lymphocyte: An in vitro study. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012; 4(3): 439-442.

2438 Chen YQ, Xu QM, Li XR, Yang SL, Zhu-Ge HX. In vitro evaluation of schistosomicidal potential of curcumin against *Schistosoma japonicum*. Journal of Asian Natural Products Research. 2012; 14(11): 1064-1072.

2439 Cheppudira B, Greer A, Mares A, Fowler M, Garza T, Petz L, Loyd D, Clifford J. The anti-inflammatory and analgesic activity of curcumin in a rat model of full thickness thermal injury. Journal of Pain. 2013; 14(4): S52.

2442 Daneshyar M, Kermanshahi H, Golian A. The effects of turmeric supplementation on antioxidant status, blood gas indices and mortality in broiler chickens with T3-induced ascites. British Poultry Science. 2012; 53(3): 379-385.

2443 Das PK, Mondal AK. The dye yielding plants used in traditional art of 'Patchitra' in Pingla and Mat Crafts in Sabang with prospecting proper medicinal value in the paschim Medinipur District, West Bengal, India. International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research. 2012; 1(2): 158-171.

2447 DiSilvestro RA, Joseph E, Bomser J. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. Nutrition Journal. 2012; 11(1): art. no. 79.

2451 Frye J, Timmermann B, Funk J. Turmeric inhibits parathyroid hormone-related protein (PTHrP) secretion from human rheumatoid synoviocytes. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2012; 12(1): P55.

2457 Haque MMA. Culinary remedies as a source of antipyretic agents in the Kingdom of Saudi Arabia: Explorative studies among the Bangladeshi workers on knowledge and uses. European Journal of Integrative Medicine. 2012; 4: 187.

2458 Hismionullullari SE, Hismionullullari AA, Sunay FB, Paksoy S, Can M, Aksit H, Karaca O, Yavuz MT, Seyrek K, Yavuz O. The Protective effect of curcumin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. Cell Membranes and Free Radical Research. 2012; 4(1): 65.

2462 Joo JK, Shin JH, Hur JY, Lee TH, Kim KH, Cheong JH, Lee KS. Curcumin suppresses COX-2 expression through inhibition of the transcription factor CDX1 and AKT signaling in endometriotic stromal cells. Journal of Endometriosis. 2012; 4(3): 155.

2464 Kalekar SA, Munshi RP, Bhalerao SS, Thatte UM. Insulin sensitizing effect of 3 Indian medicinal plants: An *in vitro* study. Indian Journal of Pharmacology, 2013; 45(1): 30-33.

2469 Kim SW, Ha KC, Choi EK, Jung SY, Kim MG, Kwon DY, Yang HJ, Kim MJ, Kang HJ, Back HI, Kim SY, Park SH, Baek HY, Kim YJ, Lee JY, Chae SW. The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: A randomised controlled study. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2013; 13: 58.

2470 Kizhakkedath R. Efficacy and tolerability of an essential oil formulation containing oil of *Boswellia serrata* and *Curcuma longa* in patients with acute soft tissue injuries: A randomized, open label, pilot study. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2013; 5(1): 356-359.

2477 Kumar R, Nanda I, Das S, Kumar A, Ali M, Nath A, Singh JK. Bioremedial impact of *Curcuma longa* on uterus of pesticide exposed mice. International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy. 2012; 3(4): 552-555.

2478 Kumaravel M, Sankar P, Latha P, Benson CS, Rukkumani R. Antiproliferative effects of an analog of curcumin in Hep-2 cells: A comparative study with curcumin. Natural Product Communications. 2013; 8(2): 183-186.

2513 Prasad R, Kant V, Kumar D, Gopal A, Ahanger AA, Kurade NP, Tandan SK. Evaluation of wound healing potential of curcumin in excision wound model in rats. Wound Repair and Regeneration. 2012; 20(2): A35.

2525 Salama SM, Abdulla MA, AlRashdi AS, Ismail S, Alkiyumi SS, Golbabapour S. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2013; 13(56): art. no. 56.

2532 Selvam RM, Singh AJAR, Kalirajan K. Antifungal activity of different natural dyes against traditional products affected fungal pathogens. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012; 2(3): S1461-S1465.

2534 Shahwar D, Raza MA, Bukhari S, Bukhari G. Ferric reducing antioxidant power of essential oils extracted from *Eucalyptus* and *Curcuma* species. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012; 2(3): S1633-S1636.

2537 Singh AG, Kumar A, Tewari DD. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Terai forest of western Nepal. Journal of ethnobiology and ethnomedicine. 2012; 8(19): art. no. 19.

2541 Singla V, Mouli VP, Choudhary BN, Verma P, Garg SK, Ahuja V. Evaluation of efficacy and safety of curcumin enema in patients with distal ulcerative colitis-a pilot study. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012; 27: 203.

2580 Ahmad N, Ahmad FJ, Ahmad S, Iqbal Z, Shamim M, Khar RK. Isolation of curcuminoids by flash chromatography and quantification by UPLC-MS/MS Q-TOF. Planta Medica. 2011; 77(5): 93.

2584 Basu PP, Krishnaswamy N, Shah NJ, Nair T, Farhat S, Ang L. Turmeric enema: A novel therapy for *C. difficile* colitis (CDAD): A randomized, double blinded, placebo controlled prospective clinical trial. International Journal of Infectious Diseases. 2011; 15: S39.

2585 Bhadauria M, Nirala SK, Shukla S. Curcumin ameliorates hepatic abnormalities induced by combined consumption of high fat diet and alcohol: A molecular mechanism. Hepatology International. 2011; 5(1): 177.

2593 Ganpati KS, Bhaurao SS, Iranna KK, Dilip CR, Nilkanth YP. Comparative studies on curcumin content in fresh and stored samples of turmeric rhizomes. International Research Journal of Pharmacy. 2011; 2(4): 127-129.

2595 Govind P. Active principles and median lethal dose of *Curcuma Longa* Linn. International Research Journal of Pharmacy. 2011; 2(5): 239-241.

2600 Hamedi S, Memariani Z, Mobli M, Bozorgi M. Popular medicinal plants in Iran for the treatment of GI disorders. Planta Medica. 2011; 77(12): PF40.

2602 Hasan ST, Eastwood M, Zingg JM, Meydani M. Curcumin inhibits atherosclerosis by suppressing accumulation of lipids in macrophages in LDLr-/- mice. FASEB Journal. 2011; 25: 339.4.

2603 Himesh S, Sharan OS, Mishra K, Govind N, Singhai AK. Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic extract of *Curcuma longa*. International Research Journal of Pharmacy. 2011; 2(4): 180-184.

2606 Huang S, Han X, Xu B. Curcumin induces apoptosis by suppressing protein phosphatase 5 leading to activation of JNK cascade. FASEB Journal. 2011; 25: 943.11.

2612 Karami M, Alimon AR, Sazili AQ, Goh YM, Ivan M. Effects of dietary antioxidants on the quality, fatty acid profile, and lipid oxidation of longissimus muscle in Kacang goat with aging time. Meat science. 2011; 88(1): 102-108.

2613 Karamustafa SD, Mansour N, Bickle Q, Tasdemir D. *In vitro* screening of selected medicinal plants against *Schistosoma mansoni* larvae. Planta Medica. 2011; 77(12): PF46.

2616 Kim IS, Yang MR, Lee OH, Kang SN. Antioxidant activities of hot water extracts from various spices. International Journal of Molecular Sciences. 2011; 12(6): 4120-4131.

2653 Shin JH, Park CM, Min KH, Noh KH, Song YS. Tumeric extracts ameliorate inflammatory mediators through MAPKs and Akt inactivations in LPS stimulated RAW 264.7 cell line. FASEB Journal. 2011; 25: 595.

2655 Sindhu S, Chempakam B, Leela NK, Suseela Bhai R. Chemoprevention by essential oil of turmeric leaves (*Curcuma longa* L.) on the growth of Aspergillus flavus and aflatoxin production. Food and Chemical Toxicology. 2011; 49(5): 1188-1192.

2656 Singh S, Sharman M, Martins R. Protective effects of curcuminoids against beta amyloid toxicity. Alzheimer's and Dementia. 2011; 7(4): S473.

2658 Skulas-Ray AC, Teeter DL, Morgan TL, Lambert JD, Gu Y, Kris-Etherton PM, West SG. A high antioxidant spice blend attenuates human postprandial lipemia *in vivo* and potently inhibits pancreatic lipase *in vitro*. FASEB Journal. 2011; 25: 339.

2659 Soni Hardik, K, Gandhi Vishal J, Bhatt Surendra B, Shah Urvashi D, Shah Vaishali N. Evaluation of safety and efficacy of polyherbal fairness cream.

International Research Journal of Pharmacy. 2011; 2(1): 99-103.

2661 Sumanth M, Vakili SA. Comparison of anti cancer activity of *Curcuma longa* with *Mentha piperita* using Ehrlich ascite carcinoma in Swiss albino mice. Latin American Journal of Pharmacy. 2012; 31(10): 1509-1512.

2663 Taner G, Tokacnull M, Ozkardes AB, Aydin S, Basaran N. Protective effects of curcumin on DNA damage induced by bile duct ligation. Toxicology Letters. 2011; 205: S111.

2672 Wright LE, Guise TA, Mohammad KS, Funk JL. Curcuminoids decrease osteolytic breast cancer bone metastases. Endocrine Reviews. 2011; 32(3).

2679 Adaramoye O, Medeiros IA. Involvement of Na+-Ca2+ exchanger in the endothelium-independent vasorelaxation induced by *Curcuma longa* L. in rat mesenteric artery. Journal of Smooth Muscle Research, 2008; 44 (5): 151-158.

2688 Mollik AH, Rahman A, Ahmed F, Jahan R, Rahmatullah M, Chowdhury MH, Rahman MTU, Khatun A. An ethnopharmacological survey of Jamalpur Sadar area, Jamalpur district, Bangladesh used for treatment of nullhard to curenull diseases. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2010; 83(5): 22.

2699 Bruck J, Glocova I, Ghashghaeinia M, Rocken M, Ghoreschi K. Curcumin protects from autoimmune disease by modulating DC and inhibiting Th1/Th17 responses. Experimental Dermatology. 2010; 19(2): 191.

2720 Haque Mollik A. Plants are popularly used by alternative medicinal practitioners of Kishoreganj District, Bangladesh to treat various body pains including rheumatoid arthritis. Atherosclerosis Supplements. 2010; 11(2): 170.

2721 Haque Mollik A. Effect of plants on the treatment of rheumatoid arthritis: A pragmatic randomized ethnomedicinal survey in Faridpur District of Bangladesh. Atherosclerosis Supplements. 2010; 11(2): 196.

2726 Hendarto HHH, Kuswojo HHK, Saadi, AAS, Ramelan WWR, Sudiana IKIKS. The role of curcumin supplementation on implant growth and fertilization result of experimental endometriosis in mice. Fertility and Sterility. 2010; 94(4): S205.

2727 Hwa JS, Kim FJ, Kumar B, Koul S, Meacham R, Koul H. Curcumin targets RelA (P65) Stability to inhibit constitutive NF-kappa B activation and induces apoptosis in human renal cell carcinoma. Journal of Urology. 2010; 183(4): e31-e32.

2729 Jackson SJT, Venema RC, Murphy LL, Singletary KW, Young AJ. Curcumin modulates hemeoxygenase-1, ENOS, and endothelial cell cycle progression. FASEB Journal. 2010; 24.

2737 Khanobdee K, Wongprasert K, Kitiyanant Y. *In vitro* protection against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and cell death in ARPE-19 cells by Curcumin. Planta Medica, 2010; 76(12): P198.

2766 Mollik AH. A preliminary study on the efficacy of medicinal plants from Modhupur National Park used against all forms of cancer. Respirology. 2009; 14: A277.

2767 Mollik AH. Beideyes in Satkhira district of bangladesh: Their knowledge on common vascular innovations and possible role in primary health care.

Respirology. 2009; 14: A272.

2768 Mollik AH. Effects of medicinal plants on the treatment of viral diseases: A pragmatic randomized ethnomedicinal survey in Nilphamari district of Bangladesh. Respirology, 2009; 14: A179.

2770 Mollik AH, Faruque R, McField R, Chowdhury A, Thapa KK, Islam T. Pharmacoepidemiology, current controversies and opportunities a comparative study of medicinal plants used against gastrointestinal disorders in two districts of Bangladesh. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2010; 107: 468-469

2772 Mollik AH, Faruque R, Sen D, Badruddaza, Islam T, Rahman S. Some medicinal plants used against insulin secretion by the alternative medicinal practitioners in Dhaka city of Bangladesh. Diabetes and Vascular Disease Research. 2010; 7(1): 85.

2773 Mollik M. Effect of plants on the treatment of rheumatoid arthritis: A pragmatic randomized ethnomedicinal survey in Lakshmipur district of Bangladesh. Journal of Pain. 2010; 11 (4): S14.

2775 Mollik M, Faruque M, Shadique M, Islam M. Some plant species used against viral diseases by the folk medicinal practitioners in Norail district of Bangladesh. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 65: 639-640.

2776 Mollik M, Hossain A, McField R, Thapa K. Traditional healers in Chapai-Nawabganj district of Bangladesh: Their knowledge on asthma and possible role in primary health care. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 65: 217-218.

2778 Mollik MAH. Living knowledge of the healing plants: Ethno-phytotherapy in the rural communities from the Sundarbans areas of Bangladesh. European Journal of Integrative Medicine. 2010; 2(4): 260.

2779 Mollik MAH. The effect of medicinal plants on sexually transmitted infections and cancer: Results from a cross-sectional study in Habiganj district of Bangladesh. European Journal of Integrative Medicine. 2010; 2(4): 220-221.

2786 Nergard CS, Myhr K. Hepatic adverse events associated with the use of herbal drugs in norway (nullthe Fortodol casenull). Drug Safety. 2009; 32(10): 897-898.

2803 Phaechamud T, Sotanaphun U. Dissolution of curcuminoids from solid dispersion using different carriers. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2010; 1(3): 198-206.

2834 Swanson C, Finlay D, Laughlin LT, Robinson M. Biomarker analysis confirms the antioxidant and antiinflammatory activity of a colorless turmeric extract *in vitro*. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 62(3): AB23.

2841 Tara F, Golmakani N, Rabiei Motlagh E, Assili J, Shakeri M. The effects of turmeric (*Curcuma longa* L) ointment on healing of episiotomy site in primiparous women. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009; 107: S493-S494.

2854 Yang J, Jang JY, Jeon HL, Lee J, Jun WJ, Hwang KT, Lee YY. The Ethanol Extract from Fermented *Curcuma long* L. Increases Expression of LPL on Lipolysis of Differentiated 3T3-L1 Adipocytes. FASEB Journal. 2010; 24: lb255.

2859 Zhao J, Zhang JS, Yang B, Lv GP, Li SP. Free radical scavenging activity and characterization of sesquiterpenoids in four species of curcuma using a TLC bioautography assay and GC-MS analysis. Molecules. 2010; 15(11): 7547-7557.

2874 Asghari G, Mostageran A, Shebli M. Essential oil components of turmeric leaves and rhizome cultivated in Iran. Planta Medica. 2009; 75(9): PI10.

2875 Atjanasuppat K, Wongkham W, Meepowpan P, Kittakoop P, Sobhon P, Bartlett A, Whitfield PJ. *In vitro* screening for anthelmintic and antitumour activity of ethnomedicinal plants from Thailand. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 123(3): 475-482.

2876 Attarpour Yazdi MM. Antibacterial activity of *Curcuma longa* extract against bacteria isolated from infected burn wounds. Planta Medica. 2009; 75(9): PJ156.

2877 Avula B, Wang YH, Smillie TJ, Khan IA. Quantitative determination of curcuminoids from roots of curcuma longa, curcuma species and dietary supplements by UPLC-UV-MS method. Planta Medica. 2009: 75(4): 437.

2910 Hota D, Mittal N, Joshi R, Chakrabarti A. Evaluation of antihyperalgesic effect of curcumin on formalin induced orofacial pain in rat. Pain Practice. 2009; 9: 48-49.

2911 Hutton TS, Deleon RC, Lester C, Maitin V, Crixell S, Vattem DA. Effect of dietary phytochemicals on peroxide induced oxidative stress in *Lumbricus terrestris*. The FASEB Journal. 2009; 23(S1): 718.7 .

2912 Hwa JS, Kumar B, Koul S, Khandrika L, Kim FJ, Koul HK. Curcumin, the principal component of the popular Indian curry spice turmeric, induces apoptosis of human renal cancer cells: Involvement of nuclear factor-kB signaling. Journal of Urology. 2009; 181(4): 157-158.

2920 Kim HJ, Suh YT, Jang YP. Chemotype discrimination of *Curcuma* species by DART-MS. Planta Medica. 2009; 75(9): PG51.

2924 Kumar P, Singla A, Hedroug O, Liu H, Annaba F, Saksena S, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Curcumin down-regulates Niemann-Pick C1-like 1 expression in intestinal epithelial cells. Gastroenterology. 2009; 136(5): A567-A568.

2930 Lee J, Jeung J, Oh M, Lee B, Choi D. Curcumin attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in murine asthma model. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009; 123(2): S56.

2932 Li QM, Zhang CM, Zhang M, Shu GM, Tang XM, Xia YL, Lei J.L. Study on growth and dry substance accumulation of *Curcuma longa*. Zhongguo Zhongyao Zazhi. 2008; 33(6): 621-623.

2935 Lin J, Chen A. Glucose induces hepatic stellate cell activation i*n vitro*, which is eliminated by curcumin by suppressing gene expression of glucose transporter-2. Gastroenterology. 2009; 136(5): A418.

2949 Menozzi A, Pozzoli C, Poli E, Martelli M, Martelli L, Zullian C, Bertini S. Effects of oral curcumin on indomethacin-induced small intestinal damage in rats. Drug Discoveries & Therapeutics. 2009; 3(2): 71-76.

2954 Mollik AH, Mozammel Haq W, Chandra Bachar S, Jahan R, Rahmatullah M. Anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* (turmeric) rhizome when administered topically in gel form. Planta Medica. 2009; 75(9): PH31.

2956 Mollik AH, Islam T, Khatun A, Hossan S, Nasrin D, Jahan R, Rahmatullah M. Medicinal plants used against syphilis and gonorrhea by traditional medicinal practitioners of Bangladesh. Planta Medica. 2009; 75(9): PH40.

2957 Mollik AH, Hossan S, Jahan R, Rahmatullah M. Some medicinal plants used in Bangladesh in traditional medicinal treatment of various forms of cancer. Planta Medica. 2009; 75(9): PE77.

2968 Penniston KL, Nakada SY, Knight J, Hinsdale ME, Holmes RP. Ingestion of commercial supplements may provide clinically significant amounts of oxalate. Journal of Urology. 2009; 181(4): 521.

2972 Rawat N, McAdam E, Alhamdani A, Cronin JG, Lewis PD, Griffiths P, Manson JM, Caplin S, Brown TH, Baxter J, Jenkins GJ. Oral curcumin suppresses NF-(kappa)B activity in Barrett's esophagus: A pilot study. Gastroenterology. 2009; 136 (5): A297.

2975 Ryan JL, Marsh L, Ling M, Williams J, Okunieff P, Morrow GR, Pentland AP. Curcumin improves radiation dermatitis in breast cancer patients: Interim analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of Investigative Dermatology, 2009; 129: S51.

2980 Shimouchi A, Nose K, Takaoka M, Hayashi H, Kondo T. Effect of dietary turmeric on breath hydrogen. Digestive Diseases and Sciences. 2009; 54(8): 1725-1729.

2983 Srinivasan N, Subramaniam D, Varman A, Ramanujam RP, Houchen CW, Anant S. Curcumin suppresses intestinal epithelial response to *Clostridium difficile* infection: Role of cell signaling pathways. Gastroenterology. 2009; 136(5): A631.

2990 Suphim B, Prawan A, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V. Curcumin inhibits cholangiocarcinoma cell growth by modulation of the cellular Status Redox. Drug Metabolism Reviews. 2009; 41: 49-50/.

3010 Zaidi SF, Yamamoto T, Ahmed K, Kondo T, Usmanghani K, Kadowaki M, Sugiyama T. Curcumin down-regulates activation-induced cytidine deaminase (AID) in H. pylori-infected gastric epithelial cells. Gastroenterology. 2009; 136(5): A546.

3011 Zaidi SFH, Yamada K, Kadowaki M, Usmanghani K, Sugiyama T. Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. Journal of Ethnopharmacology. 2009; 121 (2): 286-291.

3067 Ng TP, Chiam PC, Lee T, Chua HC, Lim L, Kua EH. Curry consumption and cognitive function in the elderly. American Journal of Epidemiology. 2006; 164(9): 898-906.

3094 Tayyem RF, Heath DD, Al-Delaimy WK, Rock CL. Curcumin content of turmeric and curry powders. Nutrition and Cancer. 2006; 55(2): 126-131.

3166 Raina VK, Srivastava SK, Jain N, Ahmad A, Syamasundar KV, Aggarwal KK. Essential oil composition of *Curcuma longa* L. cv. Roma from the plains of northern India. Flavour and Fragrance Journal. 2002; 17(2): 99-102.

3197 Alam MK, Choudhury N, Chowdhury NA, Youssouf QM. Decontamination of spices by gamma radiation. Letters in Applied Microbiology. 1992; 14(5): 199-202.

3198 Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. [Internet]. Bula do Medicamento Motore® (*Curcuma longa*). [acesso em 26 de março de 2015]. Disponível em: http://www.ache.com.br/Downloads/BulaRapida.aspx?ProductId=445/.