



ARTÍCULO ORIGINAL

Desarrollo y caracterización de un nutraceutico de *Curcuma longa* cosechada en Cuba.

Obtention and characterization of a nutraceutical from *Curcuma longa* harvested in Cuba.

Tania Valdés González¹, Minardo Ochoa Martínez², Silvia Falco Manso², Ana Karla García Herreiz¹, Ernesto Almora Hernández³, Roxana García Cortés³, Vivian Lago Abascal³, Kethia González García⁴, Yasnai Hernández Rivero⁴, Ido Tatsuo⁵

- 1.Laboratorio de Teragnóstico, Hospital Universitario General Calixto García
- 2.Instituto de Investigaciones de la Industria Alimentaria (IIIA).
- 3.Entidad de Ciencia y Técnica (ECTI) Sierra Maestra.
- 4.Instituto de Ciencias del Mar (ICIMAR).
- 5.Universidad de Gachon, Incheon, Corea del Sur

Correspondencia:

Recibido: 2019-04-23 Aprobado: 2019-05-06

RESUMEN

Introducción: *Curcuma longa*, planta que pertenece a la familia Zingiberaceae originalmente se encuentra en Cuba en las regiones montañosas de Pinar del Rio y Santiago de Cuba. Esta planta ha sido empleada desde la antigüedad, fundamentalmente en Asia, como colorante en alimentos, cosmética y medicamento herbario por los beneficios reportados en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades. Para garantizar este efecto, en el proceso de obtención de un nutraceutico es importante preservar el contenido de los metabolitos fundamentales.

Objetivos: establecer un metodología para el desarrollo de un nutraceutico de *Curcuma longa* con Buenas Prácticas en todos sus pasos de obtención, para mantener altos niveles de curcuminoides, polifenoles fundamentales de *Curcuma longa*.

Resultados: Se obtuvo un suplemento nutricional de cápsulas del polvo nutraceutico de *Curcuma longa* cosechada en nuestro país, cumplimentando los procedimientos de Buenas Prácticas en todos sus pasos de obtención desde la fase agrícola hasta el almacenamiento. Se reportan además los parámetros microbiológicos y físico-químicos del producto.

Los curcuminoides son las moléculas que se consideran responsables de la mayoría de las propiedades benéficas de *Curcuma longa*. En las cápsulas nutraceuticas los resultados mostraron un alto contenido del curcuminoides que justifica la capacidad antioxidante encontrada.

Conclusiones: El desarrollo de este nutraceutico que se reporta por primera vez para *Curcuma longa* cosechada en Cuba fue registrado en el Centro Nacional de Derecho de Autor (CENDA) con el número 11748-04-2019. Los resultados su caracterización facilitarán su utilización y la interpretación de los resultados en estudios con pacientes de diferentes patologías para la búsqueda de evidencias científicas en su uso clínico.

Palabras claves: *Curcuma longa*, nutraceutico, antioxidante, productos naturales

SUMMARY

introduction: *Curcuma longa*, plant belonging to the family Zingiberaceae originally found in Cuba in the mountainous regions of Pinar del Rio and Santiago de Cuba. This plant has been used since ancient times, mainly in Asia, as a food coloring, cosmetics and herbal medicine for the benefits reported in the prevention and treatment of various diseases. To guarantee this effect, in the process of obtaining a nutraceutical it is important to preserve the content of the fundamental metabolites.

Goals; establish a methodology for the development of a nutraceutical of *Curcuma longa* with Good Practices in all its steps of obtaining, to maintain high levels of curcuminoids, fundamental polyphenols of *Curcuma longa*.

Results: A nutritional supplement of nutraceutical powder capsules of *Curcuma longa* harvested in our country was obtained, completing the procedures of Good Practices in all its steps of obtaining from the agricultural phase to the storage. The microbiological and physical-chemical parameters of the product are also reported.

Curcuminoids are the molecules that are considered responsible for most of the beneficial properties of *Curcuma longa*. In nutraceutical capsules, the results showed a high content of curcuminoids that justifies the antioxidant capacity found.

Conclusions: The development of this nutraceutical that is reported for the first time for *Curcuma longa* harvested in Cuba was registered in the National Copyright Center (CENDA) with the number 11748-04-2019. The results of its characterization will facilitate its use and the interpretation of the results in studies with patients of different pathologies for the search of scientific evidences in its clinical use.

Key words: *Curcuma longa*, nutraceutical, antioxidant, natural products

INTRODUCCIÓN

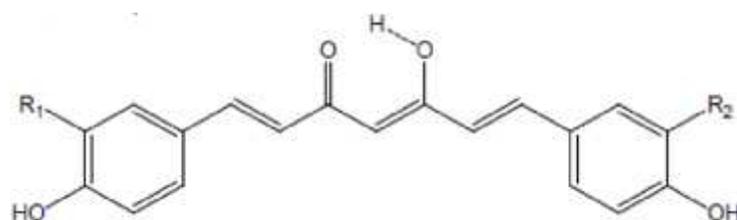
Curcuma longa es la especie más conocida y la más utilizada dentro del género *Curcuma*, aunque existe una amplia diversidad de especies, ubicadas en diferentes latitudes. El mayor país productor de cúrcuma es la India, que produce aproximadamente el 90% de la cúrcuma del mundo. Sangli, ciudad al sur de la India, es uno de los mayores productores de esta planta y cultivan sus rizomas para su empleo como especia (Montaño y Montes, 2004). En Cuba se conoce la cúrcuma en las zonas montañosas de las provincias de Pinar del Río y Santiago de Cuba (Freire y Vistel, 2015). Necesita temperaturas de entre 20 y 30°C y una considerable pluviosidad para prosperar, sobre todo para los siete a diez meses de cultivo. Necesita altos niveles de luz para crecer, por lo que se encuentra en campos abiertos. Crece mejor en suelos francos, fértiles y bien drenados con pH ligeramente ácido (5 a 6) (Ranvindrán y col, 2007). En nuestro país su cultivo se ha extendido nacionalmente a medida que se van conociendo sus diferentes usos y hoy la podemos encontrar en diferentes regiones del país incluyendo la región central donde existen grandes extensiones de cultivo.

Es el rizoma de color anaranjado el que tiene el total protagonismo de la planta en cuanto a sus usos en el mercado o la industria. La cúrcuma es y ha sido utilizada en gastronomía e industria alimentaria, en medicina, cosmética natural y ritos espirituales. La FDA por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos ha declarado la curcumina como "un producto considerado seguro" GRAS por sus siglas en inglés (Generally Regarded as Safe) (Saiz de Cos, 2014), y aceptado como colorante alimenticio y saborizante (Gryniewicz y Slifirski, 2012).

El rizoma de la cúrcuma fue adoptado como producto medicinal por el Comité de Productos Medicinales Herbales (Committee on Herbal Medicinal Products, USA) el 12 de noviembre de 2009 (Saiz de Cos, 2014).

Curcuma longa L ha sido usada en multitud de sistemas de medicina tradicional (China, Hindú y Ayurvédica). Se han reportado efectos medicinales tales como como la reducción de inflamación en caso de artritis (Daily y col, 2016), prevención de aterosclerosis (Boaz y cols 2011), en uso tópico por su capacidad de cicatrización (Blumenthal y col, 2000; Taylor y Leonard, 2011), efectos hepatoprotectores (Farzaei y cols 2018), desórdenes respiratorios y gastrointestinales (Hilani AH y cols 2005), afecciones de la piel como psoriasis o eczemas (Vaughn y cols 2016), prevención de cáncer (Cheng y cols 2001, Esme y cols 2008, Park y cols 2010) y posee una alta capacidad antioxidante (Vistel y col, 2003). La curcumina además tiene una poderosa acción antimicrobiana, inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas, virus y hongos, incluyendo *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida parasilosis* (Srimal y col, 1997). Se ha reportado también que la curcumina pudiera prevenir la acumulación de placas beta-amiloide, lo que se correlaciona con la enfermedad de Alzheimer (Witkin y Li, 2013). Estudios in vivo muestran la capacidad de la curcumina de reducir el estrés, mejorar la irritabilidad y la ansiedad, modular la depresión y los mecanismos de neurotransmisión modificando la señal celular (Hishikawa y col, 2012; Witkin y Li, 2013).

Se ha demostrado que las moléculas más implicadas en la bioactividad de la cúrcuma son los curcuminoides, especialmente la curcumina, compuesto fenólico del metabolismo secundario (Witkin y Li, 2013). Las propiedades medicinales de la cúrcuma se atribuyen a la bioactividad de los componentes producidos en las rutas de su metabolismo secundario: compuestos fenólicos y aceites volátiles (Jayaprakasha y cols 2005). Los compuestos fenólicos son del grupo de los curcuminoides, derivados diarilmetálicos, responsables del color amarillo-anaranjado de la cúrcuma. Los curcuminoides comprenden el 2-9% de la planta, siendo los mayoritarios y más usados comercialmente el diferuloilmetano conocido como curcumina (MW 368) con una proporción del 77%, demetoxicurcumina (MW 338) en proporción del 17% y bisdemetoxicurcumina (MW 308) en un 3% del total de curcuminoides y cuyas estructuras aparecen en la Figura 1 (Taylor y Leonard, 2011). El curcuminóide más importante es la curcumina, polvo cristalino insoluble en agua, pero soluble en etanol y ácido acético (Gryniewicz y Slifirski 2012). Estudios en animales han mostrado que la curcumina se metaboliza rápidamente, se conjuga en el hígado y se excreta por las heces lo que limita su biodisponibilidad (Dulbecco y Savarino, 2013; Gryniewicz y Slifirski, 2012). Existen referencias sobre la conjugación de la curcumina con otros compuestos, que mejoren su absorción y por tanto, su biodisponibilidad y actividad (Witkin y Li, 2013).



Curcumina: R₁= OCH₃, R₂= OCH₃

Demetoxicurcumina: R₁= OCH₃, R₂= OCH₃

Bisdemetoxicurcumina: R₁= H, R₂= H

Figura 1. Estructuras químicas de la curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. (<https://en.wikipedia.org/wiki/Curcumin>)

Un nutracéutico, según definición es un suplemento dietético, presentado en una matriz no alimenticia (píldoras, cápsulas, polvo, etc.), de una sustancia natural bioactiva concentrada presente usualmente en los alimentos y que, tomada en dosis superior a la existente en esos alimentos, presumiblemente, tiene un efecto favorable sobre la salud, mayor que el que podría tener el alimento normal (Luengo-Fernández 2007). El objetivo de este trabajo es describir la obtención un nutracéutico que consiste en cápsulas del polvo nutracéutico de *Curcuma longa* cosechada en Cuba en la región de Artemisa, con Buenas Prácticas en todos sus pasos de obtención. El nutraceutico obtenido ha sido caracterizado desde el punto de vista microbiológico y físico-químico. Además, se ha determinado el contenido de curcumina, metabolito secundario fundamental en el nutraceutico y se ha evaluado su capacidad antioxidante. Los

resultados del presente estudio permitirán diseñar e interpretar mejor los estudios clínicos que se realicen con el nutracéutico de *Curcuma longa* y pondrán a disposición un proceso productivo que permita contar en nuestro país con un nutracéutico de *Curcuma longa* de uso eficaz y seguro.

MATERIALES Y MÉTODOS

II.1 Descripción general del proceso tecnológico para la obtención del nutraceutico de *Curcuma longa*.

La obtención del nutracéutico contó con diferentes pasos que describimos brevemente a continuación:

Siembra y cosecha de la Planta: Durante la siembra de la cúrcuma no se utilizaron fertilizantes. La cosecha se realizó 8 meses después de la siembra. La recolección se realizó de forma manual.

Beneficio: Se limpiaron los rizomas inmediatamente y se quitaron las raíces y tierra adherida a ellos. Se realizan el lavado efectivo de los rizomas con desmane intermedio. Los rizomas se escurrieron en bastidores de acero inoxidable higienizados.

Lasqueado de los rizomas: Los rizomas fueron lasqueados utilizando una lasqueadora especial para este propósito.

Secado: Este secado se realizó en horno con tiro de aire hasta la deshidratación que debe cruji al tacto sin perder propiedades.

Molinado: Se realizó el molinado de los rizomas secos en molino de martillo para obtener el polvo de cúrcuma. La conservación del polvo se realizó en contenedores plásticos sellados herméticamente.

Encapsulado y Envase: Previamente a la preparación de las diferentes formas terminadas se verifican los resultados de los ensayos de calidad para el cumplimiento de los límites de aceptación en las especificaciones del producto final. Para la preparación de capsulas se llenaron las cápsulas con encapsuladoras semi automáticas de 500mg o 1g. Los frascos se envasaron a razón de 90 cápsulas de 1g por frasco o 180 capsulas cápsulas de 500mg. Se controló el peso de 10 cápsulas cada 300 capsulas para comprobar el peso correcto de las mismas.

Etiquetado: Cada etiqueta estuvo identificada con el número de lote y la fecha de vencimiento. El nombre del lote estuvo compuesto por dos letras y cinco números, las letras identifican la presentación del producto, CC (capsulas de Cúrcuma). Los números identifican el año y un consecutivo del lote, los dos primeros números muestran el año en curso: ejemplo (Lote: CC 18001) Primer lote de Polvo de Cúrcuma envasado en cápsula, producido en el año 2018.

Almacenamiento: La fecha de vencimiento del producto es de 1 año a partir de envasado el frasco. Aunque los datos de estabilidad obtenidos hasta el momento confirman que es posible utilizarlo por 2 años.

Caracterización general del nutracéutico

Ensayos microbiológicos

Fueron realizados análisis de coliformes totales, levadura y hongos según las normas cubanas para alimentos (NC 1004: 2014 y NC 1096: 2015).

Ensayos físico-químicos

Características Organolépticas: El nutracéutico fue analizado acorde a su color, textura y olor característicos.

Determinación de humedad y de composición nutricional: La Espectroscopia Infraroja Cercana (NIRS) es un método rápido y no destructivo que puede utilizarse además como método de control (Roggo Y y cols 2007, Tanaka K y cols 2008). En nuestra investigación utilizamos el modo productos vegetales para la evaluación de los diferentes componentes a estudiar.

Determinación de microelementos: Se realizó mediante Espectrometría de Absorción Atómica con llama de aire acetileno para Hierro, Cadmio, Cobre, Plomo, Zinc, Niquel, Magnesio y Manganeso y Fotometría de Llama para Sodio y Potasio.

Determinación cualitativa de curcuminoides: La técnica de Cromatografía de Placa delgada (TLC) es la más comúnmente utilizada para la rápida identificación de los curcuminoides (Forgács y Cserhádi, 2002, Pathania V y cols 2006). En este trabajo se prepararon extractos en diferentes solventes orgánicos y se determinó la presencia de curcuminoides mediante cromatografía en capa delgada por espectrometría de masas con equipo Quick Mass ESI-MS (Jiang A y cols, 2006).

Concentración de polifenoles y curcuminoides en los extractos: El procedimiento para la determinación de los polifenoles fue el referido en Miranda y Cuéllar (2000). La determinación de curcumina se realizó por método espectrofotométrico con un patrón de referencia curcumina estándar (García-Herreizy Valdés-González, 2018).

Actividad antioxidante

La actividad antioxidante se evaluó mediante la determinación de la actividad secuestradora del radical $\text{-difenil-}\beta\text{-picrilhidrazilo}$ (DPPH) mediante el método de Brand-Williams, con algunas modificaciones (Brand-Williams W. y cols. 1995).

III. RESULTADOS Y DISCUSION

III.1 Obtención del nutracéutico de *Curcuma longa*.

El método diseñado para la obtención del nutracéutico consistió de múltiples pasos (Figura 2) con Buenas Prácticas desde la fase agrícola hasta el almacenamiento. Esta metodología resultó ser adecuada para garantizar la calidad que se requiere para su uso en investigaciones clínicas.



Figura 2. Diferentes etapas del proceso investigativo para la obtención del nutrécúico. A) Cultivo de *Curcuma longa*, región de Artemisa. B) Beneficio y lavado de *Curcuma longa*. C) Polvo nutrécúico seco y molinado. D) Pre- envase a granel del polvo nutrécúico. E-F) Encapsulado y envase final

Caracterización general del nutrécúico

Ensayos microbiológicos

Los resultados de los ensayos microbiológicos son indicadores muy importantes de las Buenas Prácticas de un proceso productivo y de la seguridad de un nutrécúico. Las determinaciones realizadas en tres lotes diferentes del nutrécúico de *Curcuma longa* obtenido por nosotros mostraron un nivel de microorganismos por debajo de los límites que admiten las normas cubanas (Tabla I).

Tabla I. Resultados de microbiología de tres lotes de polvo nutrécúico

Lote/ Muestra	Resultados microbiológicos (UFC/g)				
	Microorganismos a 300 C	Coliformes totales a 450 C	Coliformes	Hongos filam .	Levaduras
L-1	$5,1 \times 10^3$	10	10	$3,2 \times 10^3$	10
L-2	$2,4 \times 10^3$	10	10	$2,2 \times 10^3$	10
L-3	$2,5 \times 10^3$	10	10	$1,7 \times 10^3$	10

UFC- Unidades formadoras de colonias.

Ensayos físico – químicos

Características organolépticas: El nutraceutico mostro su color amarillo- naranja y olor picante confirmando las características organolépticas de un polvo nutraceutico de *Curcuma longa* obtenido con calidad.

Determinación de humedad y de composición nutricional: Los valores de humedad por debajo del 10% son importantes para garantizar la estabilidad por largo tiempo. La Tabla II muestra que en los lotes evaluados los resultados de humedad estuvieron por debajo de este límite. Además la determinación de los valores nutricionales los valores más altos son de almidón, fibra, proteína y escasa grasa.

Tabla II. Valores de humedad y composición nutricional de tres lotes de nutraceutico

	Humedad	Proteína	Grasa	Fibra	Ceniza	Almidón
Lote 1	9,29	13,70	2,24	14,10	6,96	41,79
Lote 2	7,51	14,86	2,72	12,42	6,05	39,69
Lote 3	8,23	15,85	1,19	13,97	7,62	37,83

Determinación de microelementos: Los microelementos juegan un rol importante en la salud. Los resultados indican la presencia de numerosos microelementos, aunque que la mayor concentración es de de Potasio, Magnesio y Hierro.

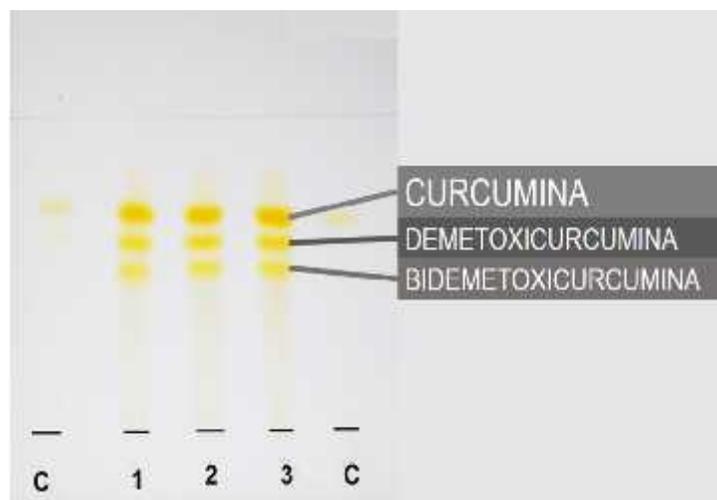
La concentración de Cadmio y Plomo por debajo de los límites establecidos son indicadores de calidad pues estos elementos en altas concentraciones son nocivos (Tabla III).

Tabla III. Valores de microelementos presentes en el nutraceutico.

Elemento	Conc. Promedio (ug/g)	Elemento	Conc. Promedio (ug/g)
Na	131,79±3,51	Ni	0,76±2,26
K	26663±573,95	Fe	431±4,88
Cd	<2,5	Cu	5,09±0,35
Pb	<12,5	Mg	2693±44,32
Zn	22,72±2	Mn	21,96±0,94

Determinación cualitativa de curcuminoides: Los curcuminoides son los polifenoles más abundantes en *Curcuma longa* y la identificación de estos metabolitos son importantes para confirmar que estamos en presencia de esta especie de cúrcuma (Figura 3).

Fig.3 Cromatografía de placa delgada para la identificación de curcuminoides en tres extractos del nutraceutico en diferentes solventes orgánicos. Donde (1) es el extracto en etanol, (2) es el extracto en metanol y (3) es el extracto en acetona. C: solución de referencia de curcumina.



El análisis de los resultados obtenidos por TLC para los curcuminoides presentes en la planta medicinal se muestran en la Tabla IV.

Tabla IV. identificación de los curcuminoides observados en la TLC.

Banda	Rf obtenido	Descripción y Rf de referencia *	Color de la banda	Componente identificado
B1	0,37	Debajo de Dimetoxicurcumina	Intensa en la Curcuma longa L.	Amarillo intenso Bisdimetoxicurcumina
B2	0,54	Debajo y cercana a curcumina	Se define bien en Curcuma L.	Amarillo ocre Dimetoxicurcumina
B3	0,62		Amarillo naranja intenso	Curcumina
Curcumina		0,62	Amarillo-naranja intenso	

En la evaluación de los pigmentos presentes en la planta en estudio, en la Tabla III se identifica la curcumina, por la correspondencia en Rf y color con la banda obtenida para la solución de referencia empleada. Una mancha muy cercana y debajo corresponde a la dimetoxicurcumina, que se define con cierta intensidad, y otra de Rf 0.3 la que resulta particularmente intensa. Estos dos últimos elementos son característicos de *Curcuma longa*. La presencia de curcumina (367.2), demetoxicurcumina (337.2) y bidemeticurcumina (307.2) fue además confirmada por Espectrometría de Masa (Figura 4).

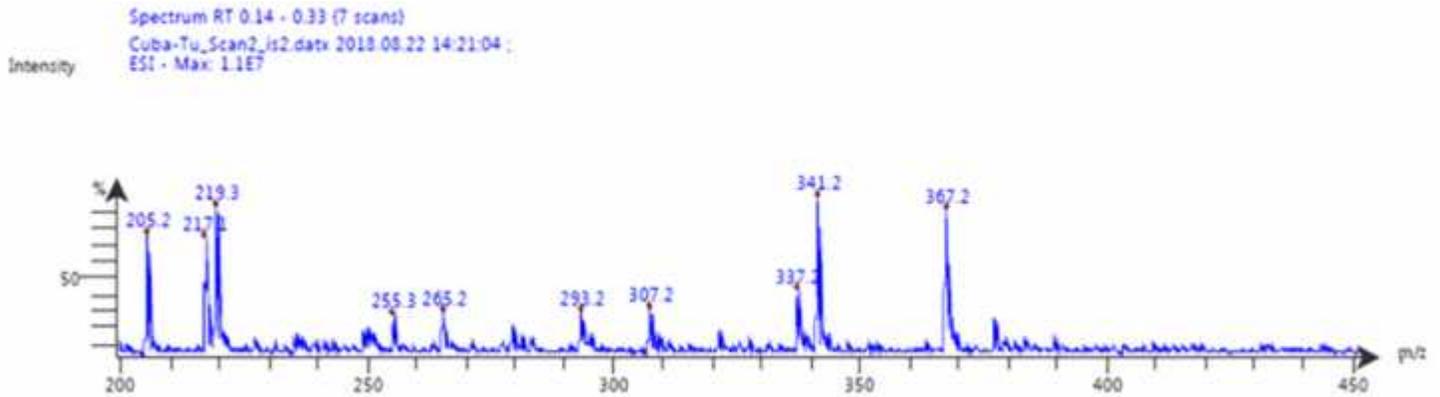


Fig. 4 Espectro obtenido por ESI- MS donde se observan los picos correspondientes a los curcuminoides CC es curcumina, DC es demetoxicurcumina y BC es bide metoxicurcumina.

Concentración de polifenoles y curcuminoides en los extractos: El contenido de curcumina se determinó en el espectrofotómetro a una longitud de onda () de 420nm, pues tiene el máximo de absorción, y coincide con las referencias de la literatura (Geethanjali y col, 2016) y su concentración es alta lo cual nos indica la calidad del nutraceutico. El nutraceutico presenta además alto contenido de polifenoles (Tabla V).

Tabla V. Valores de polifenoles y curcuminoides en el nutraceutico

Contenido de Curcumina (%)	Concentracion de polifenoles (mg/g de extracto)
5.9±0.1	627.7±56.3

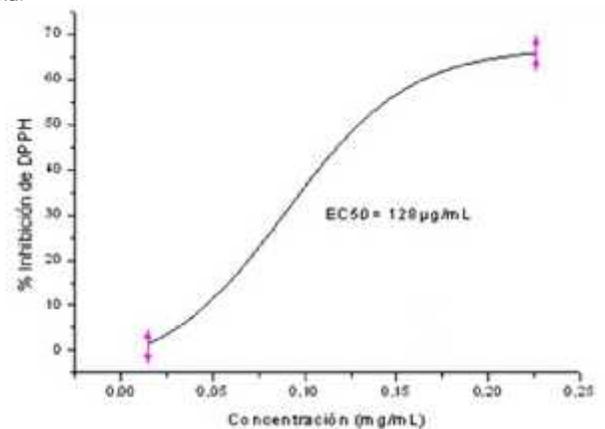
Actividad antioxidante

La capacidad de secuestro de radicales libre constituye uno de los criterios primarios de actividad antioxidante (Guerra, 2001, Silva AM y cols 2000). En este sentido, los extractos de Curcuma longa fueron evaluados en cuanto a su capacidad de secuestrar el radical DPPH in vitro. En la Figura 5 se observan las curvas concentración-respuesta del porcentaje de inhibición de este radical para el nutraceutico. Como se puede constatar, la actividad antioxidantes es alta pues a una concentración de 128 ug/ml es capaz de reducir el radical libre DPPH a la mitad de su valor inicial.

CONCLUSIONES

En este trabajo se obtuvo un nutraceutico de Curcuma longa que atendiendo a los parámetros microbiológicos y físico-químicos reúne los requisitos calidad de Buenas Prácticas en todos sus pasos de obtención. El nutraceutico tiene altos contenido de polifenoles y curcumina que justifica su gran capacidad antioxidante in vitro, medido por la capacidad de secuestrar el radical DPPH. Los resultados obtenidos contribuirán a la mejor comprensión de los estudios clínicos en los que se emplee este suplemento nutricional de Curcuma longa y con ello contribuirá a expandir el uso seguro y eficaz en nuestro país, tan necesario en momentos donde la Medicina Natural y Tradicional y los derivados de productos naturales cobran gran valor.

Fig.5 Capacidad secuestradora del radical DPPH para el nutraceutico de Curcuma longa. Se muestra el porcentaje de inhibición del radical en función al logaritmo de la



concentración. Los gráficos y los valores de EC50 fueron generados mediante el software GraphPrism 5.

AGRADECIMIENTOS

A Isolina Valdes Peña, de la cooperativa Vicente Pérez Noa de Artemisa, por su trabajo en la siembra y cosecha de Cúrcuma. A la DraC. Concepción Campa Huergo y DrC. Lydia Margarita Tablada Romero por su apoyo imprescindible en la realización de este trabajo. A la MsC. Dra Yamilé Valdés González por su importantes apoyo desde el Departamento de Docencia del Hospital Calixto Garcia. Al Lic. Lázaro Armando Martínez Fernández por la edición de fotografías, al referencista Lic. Lazaro Yunier Durán y al DrC. Luis Bell por la esmerada revisión de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Eds. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Austin, TX: American Botanical Council; Newton, MA: Integrative Medicine Communications. 2000.
2. Boaz M, Leibovitz E, Bar Dayan Y, Wainstein J (2011). Functional foods in the treatment of type 2 diabetes: olive leaf extract, turmeric and fenugreek, a qualitative review. *Func Foods Health Dis* 1 (11): 472-81.
3. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. (1995). Use a of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Sci.Tecnol.* 28(1):25-30.

4. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, and cols. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 21(4B):2895-900.
5. Daily JW, Yang M, Park S, Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2016 Aug 1; 19(8): 717–729.
6. Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2013; 19(48): 9256-9270.
7. Esme, H., Cemek, M., Sezer, M., Saglam, H., Demir, A., Melek, H. y Unlu, M. (2008) High levels of oxidative stress in patients with advanced lung cancer. *Respirology*, 13, 112-116.
8. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny F, Ilias M, Ericsson CB, Rozita N, Syed MN, Roja R, and Mohammad A. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective Nutrients. 2018 Jul; 10(7): 855
9. Forgács, E. and Cserháti, T. Thin-layer chromatography of natural pigments: new advances. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* 2002;25:1521-1541.
10. Freire RA, Vistel M. *Rev. Cubana Quím.* 2015 Enero-Abril, 27(1).
11. Garcia- Herreiz AK, Valdés-González T. Determinación de curcuminoides en cápsulas de nutraceutico de *Curcuma longa* L., especie que crece en Cuba. Tesis de Licenciatura en Farmacia. Hospital Universitario General Calixto Garcia- IFAL, 2018
12. Geethanjali A, Lalitha P, Jannathul M. Analysis of Curcumin Content of Turmeric Samples from Various States of India. *International Journal of Pharma And Chemical Research.* 2016; (2):52-56.
13. Gryniewicz, G. y Slifirski, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABP).* 2012; 59 (2):201-212.
14. Guerra JIE. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *AnMed Interna.* (2001), 18(6):326-35.
15. Hilani AH, Shah AJ, Ghayur MN, Majeek K Pharmacological basis for the use of turmeric in gastrointestinal and respiratory disorders. *Life Sci.* 2005 May 13;76(26):3089-105.
16. Hishikawa N, Takahashi Y, Amakusa Y, Tanno Y, Tuji Y, Niwa H, Murakami N, Krishna IK. Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ayu.* 2012;33(4):499-504.
17. Jiang A, Somogyi A, Jacobsen NE, Timmermann BN, Gang DR. Analysis of curcuminoids by positive and negative electrospray ionization and tandem mass spectrometry. *Rapid Communication in Mass Spectrometry.* 2006; 20(6): 1001-1012.
18. Jayaprakasha GK, Jaganmohan Rao L, Sakariah KK. Chemistry and biological activities of *Curcuma longa*. *Trends in Food Science and Technology.* 2005;16(12): 533-548.
19. Luengo-Fernández E Alimentos funcionales y nutraceuticos. 2007 Sociedad Española de Cardiología
20. Miranda M, Cuéllar A. Manual de prácticas de laboratorio Farmacognosia y Productos Naturales. 1ra. ed. La Habana, Cuba: Editorial Félix Varela, 2000:41-49.
21. Montaña, C. M. y Montes L. M. Evaluación sistémica de las potencialidades empresariales a partir de la *Curcuma longa* L. en el Departamento de Caldas. Universidad Nacional de Colombia, Sede Manizales; 2004.
22. NORMA CUBANA NC 1004: 2014. GUÍA GENERAL PARA LANUMERACIÓN DE LEVADURAS Y MOHOS
23. NORMA CUBANA NC 1096: 2015 MÉTODO HORIZONTAL PARA LA ENUMERACIÓN DE COLIFORMES TERMOTOLERANTES
24. Park J. and Contreas C.N, (2010). Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2(4): 169–176.
25. Pathania V, Gupta AP, Singh B. Improved HPTLC method for determination of curcuminoids from *Curcuma longa* L. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies.* 2006; 29: 877-887.
26. Ranvindran PN, Nirmal Babu K, Sivaraman K. Turmeric. The genus *Curcuma*. Editorial Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles. Editorial CRC Press, 2007.
27. Roggo Y, Chalus P, Maurer L, Lema C, Edmond A, Jent N. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2007; 44(3): 683-700.
28. Saiz de Cos, P. Reduca (Biología). *Cúrcuma I (Curcuma longa L.) Serie Botánica.* 2014, 7 (2): 84-99,
29. Silva AM, Borges F, Guimaraes C, Lima J, Matos C, Reis S. Phenolic acids and derivatives: studies on the relationship among structure, radical scavenging activity, and physicochemical parameters. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48(6):2122-2126.
30. Srimal RC. Turmeric: a brief review of medicinal properties. *Fitoterapia.* 1997; 68(6): 483-493.
31. Tanaka K, Kuba Y, Sasaki T, Hiwataishi F, Komatsu K. Quantitation of curcuminoids in curcumarhizome by near-infrared spectroscopic analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2008; 56(19): 8787-8792.
32. Taylor R, Leonard M. Curcumin for Inflammatory Bowel Disease: A Review of Human Studies. *Alternative Medicine Review.* 2011; 16(2): 152-156. Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytother Res.* 2016 Aug;30(8):1243-64.
33. Vasant L, Frawley D, "Curcuma longa L.", el Poder energético y curativo del mundo vegetal: Guía Ayurvédica de hierbas y plantas, Barcelona, Ediciones Apóstrofe. 1997, 205-206.
34. Vistel Vigo, M.; Ríos Silveira, I.; Freire González, A. y Silveira García, D. *Curcuma longa* L. 2003.
35. Witkin JM, y Li X. Curcumin, an active constituent [sic] of the ancient medicinal herb *Curcuma longa* L.: some uses and the establishment and biological basis of medical efficacy. *CNS NeuroIDisord Drug Targets.* 2013; 12(4):1-11.