

ALCARAVEA (*Carum carvi*)

María Emilia Carretero Accame

La familia de las *Apiaceae* (*Umbeliferae*) comprende mas de 400 géneros y unas 3500 especies. En general se extienden por el hemisferio norte, siendo mayoritariamente herbáceas. Muchas de ellas se emplean por sus propiedades medicinales y como aromatizantes en alimentación, industria farmacéutica y otras industrias, ya que suelen contener una cantidad importante de aceite esencial, sobre todo en los frutos, en conductos esquizógenos. Entre ellas se encuentran algunas tan conocidas como el anís (*Pimpinella anisum*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), eneldo (*Anethum graveolens*), perejil (*Petroselinum crispum*, PAM 331) o alcaravea (*Carum carvi*) de la que nos vamos a ocupar en esta ocasión.



La alcaravea también llamada alcarahueya o comino de prado entre otros nombres, corresponde a la especie *Carum carvi* L. Es una planta herbácea originaria del Mediterráneo oriental que se encuentra en prados, sobre todo de zonas montañosas, en el centro y norte de Europa, tanto espontánea como cultivada (Polonia, Holanda, Hungría, Alemania, etc.) y también en Egipto y Marruecos. Puede alcanzar hasta 1,2 m de altura, sus tallos son estriados, las hojas escasas y estrechas, bi- o tripinnadas; flores pequeñas, blanquecinas o rosadas dispuestas en umbelas; frutos elípticos de entre 3 y 6 mm de longitud, con cinco costillas primarias. La droga está constituida por los frutos (mericarpios libres, glabros, de color pardo, coronados por dos estilopodios redoblados), aunque a veces se hable de semillas, que tienen un olor y sabor característico, aromático y agradable. La Real Farmacopea Española indica que los mericarpos deben contener no menos de 30 ml/kg de aceite esencial, calculado con respecto a la droga anhidra.

La droga contiene aceite esencial (3-7%) en el que se han identificado mas de 41 componentes distintos, siendo mayoritarios los monoterpenos cíclicos carvona (50-65%) y limoneno (hasta un 45%), ambos representan alrededor del 95% de dicho aceite esencial. Contiene además aceite y flavonoides. Las concentraciones de los principales componentes del aceite esencial y de los ácidos grasos varían dependiendo del origen de la planta, si es cultivada o procedente de flora espontánea, del ecotipo y del quimiotipo. La concentración de ácidos grasos varía entre un 2,9 y un 5,7% siendo mayoritario el ácido petroselínico (30-43%) acompañado de ácido linoleico, oleico y palmítico. Entre los flavonoides se han identificado: quercetina-3 glucurónido, isoquercitrina, quercetin 3-O-cafeoil glucósido y kemferol 3 glucósido. Estos compuestos también se han encontrado en las hojas además de glucósidos de isoramnetina en baja concentración.

En medicina tradicional se le atribuyen diferentes actividades, principalmente relacionadas con su eficacia sobre trastornos gastrointestinales: carminativas y antiespasmódicas. En Marruecos se emplean además los frutos por su actividad diurética y antidiabética. En diferentes lugares la alcaravea se utiliza además por sus propiedades antibacterianas.

Algunas de las actividades atribuidas a la droga se han corroborado mediante ensayos farmacológicos realizados *in vitro* e *in vivo*, principalmente con su aceite esencial aunque también se han utilizado extractos obtenidos a partir de los frutos. Igualmente se han publicado ensayos clínicos que parecen demostrar su eficacia en el tratamiento de la dispepsia.

Se han publicado estudios sobre su actividad antiulcerogénica, diurética, antidiabética, hipolipemiante, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, molusquicida, e insecticida.

Respecto a la actividad antiulcerogénica, se ha comprobado su eficacia sobre úlceras inducidas por indometacina en ratas. El extracto acuoso disminuye la secreción ácida e incrementa la secreción de mucina, promueve además la liberación de prostaglandina E₂, disminuyendo la de leucotrienos. El efecto citoprotector parece estar relacionado con su capacidad captadora de radicales libres de oxígeno y principalmente con su contenido en heterósidos flavónicos.

El efecto sobre la diuresis se ha comprobado en ratas. La administración por vía oral de una dosis de 100 mg/kg de un extracto acuoso de frutos, induce un incremento en el volumen de orina excretado, similar al observado tras la administración de furosemida (10 mg/kg). Este aumento del volumen excretado va acompañado por un incremento en la concentración urinaria de Na⁺ y K⁺, al contrario de lo que ocurre con furosemida con el que desciende la eliminación de K⁺, si bien este efecto no se observa tras la administración subcrónica (8 días) ya que el extracto de alcaravea induce un incremento de la diuresis y natriuresis.

Para valorar la eficacia antidiabética del extracto acuoso se emplearon animales (ratas) con diabetes inducida por estreptozotocina. La administración de una dosis de 20 mg/kg redujo los niveles de glucosa en estos animales diabéticos llegando a valores normales de glucemia tras 2 semanas de tratamiento. En ratas no diabéticas la alcaravea en fase aguda o subcrónica no modificó los niveles glucémicos. En el mecanismo de acción antidiabético no parece estar implicada la secreción de insulina ya que no se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas basales de insulina tanto en ratas diabéticas como normoglucémicas.

También se ha estudiado el efecto de la administración oral del extracto acuoso (20 mg/kg) sobre los perfiles lipídicos en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Los resultados de la investigación mostraron que no solo era capaz de reducir la trigliceridemia e hipercolesterolemia en estos animales sino que también lo hacía en ratas normales tras 15 días de tratamiento.

Algunos de los beneficios de los frutos de *Carum carvi* están relacionados con sus propiedades antioxidantes. El aceite esencial de alcaravea ejerce un potente efecto antioxidante debido a la presencia de monoterpenos oxigenados.

Probablemente, en base a esta actividad se han realizado estudios para evaluar su posible eficacia en el proceso canceroso. Por ejemplo, se ha evaluado su capacidad protectora frente a la inducción de cáncer de colon en ratas, observando que en los animales tratados con 60 mg/kg de alcaravea disminuyen los niveles de productos derivados de la peroxidación lipídica (dienos conjugados, hidroperóxidos lipídicos, etc) incrementando las defensas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión etc) y como consecuencia, se observa una disminución en las lesiones histopatológicas de tipo canceroso.

En cuanto a su actividad antimicrobiana, se ha comprobado que el aceite esencial es especialmente efectivo frente a *Bacillus cereus* y *Pseudomonas aeruginosa*. También se ha comprobado que ejerce un efecto bacteriostático sobre *Escherichia coli*, cuando se encuentra en concentraciones del 1% en diferentes matrices alimentarias. De sus componentes, parece ser el carvacrol el más activo frente a este patógeno. El extracto metanólico ejerce además un efecto moderado sobre *Helicobacter pylori*.

Por el contrario, el aceite es inactivo frente a *Lactobacillus*, lo que incrementa su valor como agente conservante para productos alimenticios, pues ejerce un efecto antimicrobiano eficaz sobre microorganismos patógenos sin afectar a la microbiota del aparato digestivo.

El efecto insecticida del aceite esencial se ha comprobado frente a termitas japonesas (*Reticulitermes speratus* Kolbe), indicando que son los componentes fenólicos los que poseen una mayor potencia insecticida. También se ha estudiado su eficacia (>90%) frente a larvas de *Lycoriella ingenua*, parásito causante de importantes pérdidas económicas en la producción de setas y, sobre mosquitos vectores *Aedes aegypti*.

Igualmente se ha verificado un efecto molusquicida principalmente debido a su contenido en limoneno, un inhibidor de la actividad de la fosfatasa alcalina y de la acetilcolinesterasa *in vivo* e *in vitro* sobre *Lymnaea acuminata* (caracol).

Respecto a los ensayos clínicos, aunque no son muy numerosos, se han realizado diferentes ensayos para valorar la eficacia de la alcaravea en el tratamiento de la dispepsia. En algunos de ellos se emplearon preparados que contenían no solo extractos obtenidos a partir de estos frutos sino también de otras plantas como manzanilla, menta, regaliz o melisa. Uno de ellos, el más reciente, controlado frente a placebo, se realizó sobre 120 pacientes con dispepsia funcional que fueron distribuidos aleatoriamente en 4 grupos. A todos se les sometió a tres tratamientos de 4 semanas consecutivas cada uno de ellos. Los dos primeros tratamientos se fijaron con anterioridad y el tercero se ajustó a la mejoría de la sintomatología derivada del tratamiento en los dos periodos precedentes. La valoración de los síntomas se realizó de acuerdo con la escala de valoración de síntomas gastrointestinales (GIS) que incluye, entre otras variables, cambios en la intensidad del dolor y la percepción de sensación de presión, pesadez y saciedad. En los grupos tratados con el preparado se apreció una mejoría significativa respecto al placebo. A las 8 semanas de tratamiento, en el 43% de los pacientes tratados desaparecieron los síntomas mientras que en el grupo placebo solo un 3% manifestó no padecerlos.

En el Departamento de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Universitario de Bergmannsheil en Alemania, también se realizó un ensayo para valorar el efecto del aceite esencial de alcaravea sobre la motilidad gastroduodenal de voluntarios sanos. Se observó que la administración intraduodenal de 50 mg de dicho aceite esencial, mediante la utilización de preparados con cubierta entérica, disminuía significativamente la amplitud de las contracciones duodenales durante las fases I y II de los complejos motores (mioeléctricos) migratorios (MMC) o complejos motores interdigestivos (IDMC) y en la fase III del MMC en el corpus gástrico. Es decir, actúan localmente en el estómago y duodeno produciendo relajación de la musculatura lisa por lo que puede resultar eficaz en el tratamiento del malestar gastrointestinal consecuencia del reflujo gastroesofágico.

También son varios los ensayos clínicos realizados para valorar los efectos relajantes de musculatura lisa gastrointestinal de preparados que contienen aceites esenciales de alcaravea y menta. En uno de ellos, realizado sobre 96 pacientes se valoró la eficacia de un preparado con cubierta entérica formulado con una mezcla de 90 mg de aceite esencial de menta y 50 mg de aceite esencial de alcaravea mostrando una reducción de la sintomatología dos veces mayor que en el grupo placebo. No solo se redujo el dolor sino también la sensación de pesadez y sensación de saciedad. El preparado fue bien tolerado por los pacientes.

En otro ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado se comparó la eficacia de este preparado frente al agente procinético cisaprida. Se realizó durante cuatro semanas sobre 118 pacientes con dispepsia funcional. 60 recibieron el preparado con alcaravea y 58 cisaprida. Los resultados, valorados según escalas normalizadas, mostraron eficacia similar en ambos tratamientos. La reducción de la sintomatología también se apreció en pacientes con *Helicobacter pylori* y con dolor epigástrico intenso al inicio del tratamiento.

Por último, en otro ensayo se valoró la eficacia de este mismo preparado con cubierta entérica, para reducir el dolor en 236 pacientes con dispepsia no ulcerosa (por alteración en la motilidad o dispepsia esencial/idiopática sola o en combinación con el síndrome de colon irritable)

observando resultados muy positivos y buena tolerabilidad. Similares resultados se observaron en el ensayo realizado por May *et al* en el año 1996 con 45 pacientes.

La posología recomendada por ESCOP para uso interno para adultos y niños mayores de 10 años, es de 1,5 a 6 g diarios de frutos o bien, una infusión preparada con 1 a 5 g de droga recién triturada en 150 ml de agua hirviendo. Dejar unos 10-15 minutos, filtrar y consumir una taza recién preparada, entre 1 y 3 veces al día. También se pueden utilizar dosis equivalentes de otros preparados. En niños de 4 a 10 años de 1 a 4 g droga/día; niños de 1 a 4 años de 1 a 2 g droga/día; niños menores de 1 año 1g droga/día. En cuanto al aceite esencial puede administrarse por vía interna en niños de mas de 4 años 3-6 gotas/día; niños de 1 a 4 años 2-4 gotas/día y niños menores de 1 año 1-2 gotas/día. Por vía tópica se utiliza el aceite esencial interpuesto al 10% en un aceite, por ejemplo el de oliva.

Se trata de una planta bien tolerada, no existiendo estudios que indiquen toxicidad. Únicamente hay que tener en cuenta la sensibilidad a Umbelíferas o a Compuestas. Los estudios sobre mutagenicidad han resultado negativos.

Se ha comprobado experimentalmente que determinados extractos de alcaravea pueden producir interacciones farmacocinéticas positivas con algunos antibióticos. En concreto se ha comprobado en ratas Wistar que el extracto butanólico incrementa los niveles plasmáticos (Cmax y AUC) de rifampicina, pirazinamida e isoniazida. Mas aún, se ha observado que tras la administración del extracto junto a un antibiótico es posible reducir hasta un 40% la dosis de este último para alcanzar los índices de biodisponibilidad correspondientes a las dosis que se utilizan normalmente. Parece ser que en este efecto está involucrado el incremento de la permeabilidad en intestino delgado inducido por el extracto de alcaravea.

Los frutos de alcaravea están indicados (ESCOPE) en afecciones espasmódicas gastrointestinales, flatulencia e hinchazón. También en cólicos de gases en niños.

La alcaravea se emplea en alimentación para aromatizar carnes, patatas, quesos, etc., pero no solo por mejorar su sabor sino también para favorecer la digestión de alimentos flatulentos. También se utiliza para preparar algunas bebidas alcohólicas. El aceite esencial se emplea en industria farmacéutica y en cosmética en pastas de dientes, cremas, jabones y perfumes. Por otra parte, la carvona aislada del aceite esencial es utilizada como antifúngico en algunos cultivos de alimentos vegetales.

Otras especies del género *Carum* poseen igualmente actividad a distintos niveles. Así por ejemplo, los frutos de la especie tropical *Carum copticum* (L.) Sprague ex Turrill (= *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague ex Turrill), conocida en la India como *omum* o *ajowain*, se emplean como especia en alimentación y son también utilizados en la medicina tradicional hindú por sus propiedades diuréticas, antieméticas, analgésicas, antiasmáticas y carminativas. Se ha descrito además actividad antibacteriana, antifúngica, antihelmíntica, antihipertensiva, antiespasmódica, broncodilatadora y protectora hepática. En Irán también se emplean tradicionalmente para tratar la flatulencia, dispepsia, cólicos y diarrea, así como para aliviar el dolor reumático, neurálgico y de cabeza.

Estos frutos contienen taninos, saponinas, alcaloides, flavonoides, lípidos y aceite esencial (3-4%) constituido por timol (50%), gamma-terpineno, *p*-cimeno y carvacrol entre otros componentes.

Diversos ensayos han corroborado algunas de las actividades atribuidas por la medicina tradicional. Uno de los mas antiguos demostró que el extracto acuoso induce efectos colinomiméticos produciendo contracción de músculo liso. En trabajos publicados a partir del año 2000, se ha determinado actividad relajante en anillos traqueales de cobaya. Este efecto broncodilatador puede deberse a diversos mecanismos entre ellos inhibición de receptores histamínicos H1. El carvacrol que se encuentra en el aceite esencial parece ser el principal responsable de este efecto relajante. Del mismo modo, los frutos de *omum* han mostrado un potente efecto antitusivo en cobaya, similar al de la codeína. Aunque el mecanismo de acción no se conoce, si se sabe que no se debe a su propiedad broncodilatadora y también se sabe que el carvacrol no posee efecto antitusivo.

Igualmente un trabajo realizado en diferentes animales de experimentación (conejo, cobaya, ratón y rata) ha puesto de manifiesto que el extracto acuoso-metanólico de frutos de *Carum copticum*, posee un efecto espasmogénico (sobre íleon de cobaya), espasmolítico (aorta y yeyuno de conejo, tráquea de cobaya), hipotensor y broncodilatador. También presenta actividad protectora hepática frente a la intoxicación inducida por CCl₄ y paracetamol. También se ha estudiado el efecto de diversas plantas empleadas como especias sobre la secreción ácida gástrica en ratas anestesiadas. El extracto acuoso de *Carum copticum* incrementó dicha secreción por un mecanismo colinérgico.

Un ensayo en ratón ha demostrado que el extracto etanólico del fruto posee un evidente efecto analgésico, mediado por una parte por su acción parasimpaticomimética y también de tipo opioide.

Se ha estudiado la actividad antibacteriana del aceite esencial de *Carum copticum* junto a los procedentes de otras seis Umbelíferas, utilizadas todas ellas como especias, frente a diversas bacterias patógenas para el hombre. Los de *C. copticum*, comino y eneldo, fueron activos sobre todas las bacterias estudiadas y resultaron igual o mas eficaces que algunos antibióticos utilizados como referencia. También el aceite esencial combinado con otros ha demostrado tener actividad antifúngica.

Estudios muy recientes con extractos procedentes de esta droga han demostrado que posee actividad captadora de radicales libres y capacidad antioxidante y antimutagénica, dosis dependiente.

En lo que respecta a ensayos clínicos son muy pocos los publicados. Uno de ellos por ejemplo se ha llevado a cabo con pacientes asmáticos y ha permitido comprobar, para esta droga, un efecto broncodilatador relativo pero comparable al conseguido con teofilina a las concentraciones ensayadas. En cualquier caso, se requieren mas ensayos clínicos, rigurosos y bien diseñados.

Los frutos de “black caraway” (*Carum bulbocastanum*), contienen un aceite esencial constituido por mas de cincuenta componentes entre los que destacan: dilapiol (44,6%) y beta-germacreno (14,1%) y una oleorresina con los mismos componentes del aceite esencial mas sitosterol y estigmasterol. En ambos casos los ensayos para evaluar su actividad antioxidante han dado unos resultados claramente positivos, lo que permite que puedan ser utilizados como conservantes alimenticios.

Por otra parte, el aceite esencial y la oleorresina obtenidos de *Carum nigrum* podrían ser utilizados como aditivo en alimentación y en diversos preparados farmacéuticos, ya que ambos productos han mostrado poseer actividad antioxidante y además el aceite esencial ha demostrado actividad antibacteriana frente a *Bacillus cereus* y *Pseudomonas aeruginosa* y, antifúngica frente a *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp. y otros hongos.

Mediante cromatografía de gases y técnicas de resonancia se ha comprobado que el aceite esencial obtenido por hidrodestilación contiene como compuestos mayoritarios: dilapiol (29,9%), germacreno B (21,4%), beta-cariofileno (7,8%), beta-selineno (7,1%) y notoapiol (5,6%). Por su parte la oleorresina está constituida principalmente por dilapiol (30,7%), timol (19,1%), notoapiol (15,2%) y gamma-elemeno (8%).

También ha demostrado poseer actividad antibacteriana frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas y, antifúngica, el aceite esencial obtenido de las partes aéreas de *Carum montanum* (Coss. et Dur.) Benth. et Hook. El componente mayoritario de dicho aceite esencial es el notoapiol.

Bibliografía

- Al-Bataina BA, Maslat AO, Al-Kofahil MM. Element analysis and biological studies on ten oriental spices using XRF and Ames test. *J Trace Elem Med Biol* 2003, 17(2): 85-90.
- Boskabady MH, Shaikhi J. Inhibitory effect of *Carum copticum* on histamine (H1) receptors of isolated guinea-pig tracheal chains. *J Ethnopharmacol* 2000, 69(3): 217-27.
- Boskabady MH, Ramazani M, Tabei T. Relaxant effects of different fractions of essential oil from *Carum copticum* on guinea pig tracheal chains. *Phytother Res* 2003, 17(10): 1145-9.

- Boskabady MH, Jandaghi P, Kiani S, Hasanzadeh L. Antitussive effect of *Carum copticum* in guinea pigs. *J Ethnopharmacol* 2005, **97**(1): 79-82.
- Boskabady MH, Alizadeh M, Jahanbin B. Bronchodilatory effect of *Carum copticum* in airways of asthmatic patients. *Therapie* 2007, **62**(1): 23-9.
- Chaityasit D, Choochote W, Rattanachanpichai E *et al*. Essential oils as potential adulticides against two populations of *Aedes aegypti*, the laboratory and natural field strains, in Chiang Mai province, northern Thailand. *Parasitol Res* 2006, **99**(6): 715-21.
- Dashti-Rahmatabadi MH, Hejazian SH, Morshedi A, Rafati A. The analgesic effect of *Carum copticum* extract and morphine on phasic pain in mice. *J Ethnopharmacol* 2007, **109**(2): 226-8.
- De Martino L, De Feo V, Fratianni F, Nazzaro F. Chemistry, antioxidant, antibacterial and antifungal activities of volatile oils and their components. *Nat Prod Commun* 2009, **4**(12): 1741-50.
- Devasankaraiah G, Hanin I, Haranath PS, Ramanamurthy PSV. Cholinomimetic effects of aqueous extracts from *Carum copticum* seeds. *Br J Pharmacol* 1974, **52**(4): 613-4.
- Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2004, **94**(1): 143-8.
- Freise J, Köhler S. Peppermint oil-caraway oil fixed combination in non-ulcer dyspepsia--comparison of the effects of enteric preparations. *Pharmazie* 1999, **54**(3):210-5.
- Gilani AH, Jabeen Q, Ghayur MN *et al*. Studies on the antihypertensive, antispasmodic, bronchodilator and hepatoprotective activities of the *Carum copticum* seed extract. *J Ethnopharmacol* 2005, **98**(1-2): 127-35.
- Hawrelak JA, Cattley T, Myers SP. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern Med Rev* 2009, **14**(4): 380-4.
- Kamaleeswari M, Nalini N. Dose-response efficacy of caraway (*Carum carvi* L.) on tissue lipid peroxidation and antioxidant profile in rat colon carcinogenesis. *J Pharm Pharmacol*, **58**(8): 1121-30.
- Kapoor IP, Singh B, Singh G *et al*. Chemistry and antioxidant activity of essential oil and oleoresins of black caraway (*Carum bulbocastanum*) fruits: Part 69. *J Sci Food Agric* 2010, **90**(3): 385-90.
- Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Kenawy SA *et al*. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung* 2001, **51**(7): 545-53.
- Kumar P, Singh VK, Singh DK. Kinetics of enzyme inhibition by active molluscicidal agents ferulic acid, umbelliferone, eugenol and limonene in the nervous tissue of snail *Lymnaea acuminata*. *Phytother Res* 2009, **23**(2): 172-7.
- Kunzemann J, Herrmann K. Isolation and identification of flavon(ol)-O-glycosides in caraway (*Carum carvi* L.), fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.), anise (*Pimpinella anisum* L.), and coriander (*Coriandrum sativum* L.), and of flavon-C-glycosides in anise. I. Phenolics of spices. *Z Lebensm Unters Forsch* 1977, **164**(3): 194-200.
- Lahlou S, Tahraoui A, Israili Z, Lyoussi B. Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. *J Ethnopharmacol* 2007, **110**(3): 458-63.
- Laribi B, Kouki K, Mougou A, Marzouk B. Fatty acid and essential oil composition of three Tunisian caraway (*Carum carvi* L.) seed ecotypes. *J Sci Food Agric* 2010, **90**(3): 391-6.
- Laouer H, Meriem el K, Prado S, Baldovini N. An antibacterial and antifungal phenylpropanoid from *Carum montanum* (Coss. et Dur.) Benth. et Hook. *Phytother Res* 2009, **23**(12): 1726-30.
- Lemhadri A, Hajji L, Michel JB, Eddouks M. Cholesterol and triglycerides lowering activities of caraway fruits in normal and streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2006, **106**(3): 321-6.
- Madisch A, Heydenreich CJ, Wieland V *et al*. Treatment of functional dyspepsia with a fixed peppermint oil and caraway oil combination preparation as compared to cisapride. A multicenter, reference-controlled double-blind equivalence study. *Arzneimittelforschung* 1999, **49**(11): 925-32.
- Madisch A, Holtmann G, Mayr G *et al*. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion* 2004; **69**(1): 45-52.
- Mahady GB, Pendland SL, Stoia A *et al*. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res* 2005, **19**(11): 988-91.
- May B, Köhler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, **14**(12): 1671-7.
- May B, Kuntz HD, Kieser M, Köhler S. Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittelforschung* 1996, **46**(12): 1149-53.
- Micklefield G, Jung O, Greving I, May B. Effects of intraduodenal application of peppermint oil (WS(R) 1340) and caraway oil (WS(R) 1520) on gastroduodenal motility in healthy volunteers. *Phytother Res* 2003, **17**(2): 135-40.
- Park IK, Kim JN, Lee YS *et al*. Toxicity of plant essential oils and their components against *Lycoriella ingenua* (Diptera: Sciariidae). *J Econ Entomol* 2008, **101**(1): 139-44.
- Sachin BS, Monica P, Sharma SC *et al*. Pharmacokinetic interaction of some antitubercular drugs with caraway: implications in the enhancement of drug bioavailability. *Hum Exp Toxicol* 2009, **28**(4): 175-84.
- Satyanarayana S, Sushruta K, Sarma GS *et al*. Antioxidant activity of the aqueous extracts of spicy food additives--evaluation and comparison with ascorbic acid in in-vitro systems. *J Herb Pharmacother* 2004, **4**(2):1-10.
- Seidler-Lozykowska K, Baranska M, Baranski R, Krol D. Raman analysis of caraway (*Carum carvi* L.) single fruits. Evaluation of essential oil content and its composition. *J Agric Food Chem* 2010, **58**(9): 5271-5.
- Seo SM, Kim J, Lee SG, *et al*. Fumigant antitermitic activity of plant essential oils and components from Ajowan (*Trachyspermum ammi*), Allspice (*Pimenta dioica*), caraway (*Carum carvi*), dill (*Anethum graveolens*), Geranium (*Pelargonium graveolens*) and Litsea (*Litsea cubeba*) oils against Japanese termite (*Reticulitermes speratus* Kolbe). *J Agric Food Chem* 2009, **57**(15): 6596-602.
- Singh G, Kapoor IP, Pandey SK *et al*. Studies on essential oils: part 10; antibacterial activity of volatile oils of some spices. *Phytother Res* 2002, **16**(7): 680-2.
- Singh G, Marimuthu P, de Heluani CS, Catalan CA. Antioxidant and biocidal activities of *Carum nigrum* (seed) essential oil, oleoresin, and their selected components. *J Agric Food Chem* 2006, **54**(1): 174-81.

- **Vasudevan K, Vembar S, Veeraraghavan K, Haranath PS.** Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J Gastroenterol* 2000, **19**(2): 53-6.
- **Zahin M, Ahmad I, Aqil F.** Antioxidant and antimutagenic activity of *Carum copticum* fruit extracts. *Toxicol in Vitro* 2010, **24**(4): 1243-9.