

## Five-year Stability Studies by GC and GC-MS of D-003 (a Mixture of C<sub>24:0</sub> to C<sub>36:0</sub> Fatty Acids) Alone and in 5 mg Film-coated Tablets

David Marrero DELANGE \*, Ernesto Méndez ANTOLÍN, Victor L. González CANAVACIOLO,  
Miriam Cora MEDINA, Eduardo A. Rodríguez LEYEZ, Abilio Laguna GRANJA & Roxana SIERRA

Center of Natural Products, CNIC, P.O. Box 6414, Playa, Havana, Cuba

**SUMMARY.** D-003, a product with cholesterol-lowering and antioxidant effects, is a mixture of very high molecular weight aliphatic acids (C<sub>24:0</sub> to C<sub>36:0</sub>) purified from sugar cane (*Saccharum officinarum*, L.) wax, where octacosanoic acid is the major component. The stability of D-003 as such and in 5 mg film-coated tablets was determined following ICH guidelines. Validation studies of the GC method demonstrated good linearity ( $r > 0.9994$ , RSDs of the response factors and of the slopes  $< 5$  and  $2\%$ , respectively), high accuracy (recoveries from  $98.9$  to  $100.6\%$ ) and precision (RSD  $< 2\%$  for repeatability and reproducibility). Specifications such as content, color, tablet weight, hardness, disintegration time, and microbiological content were assessed. Stress testing included acid hydrolysis, thermolysis, oxidation and photolysis. In addition, accelerated studies (12 months) under drastic conditions:  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $75\%$  of relative humidity (RH) as well as long-term studies (60 months) at conditions of Climatic Zones IV ( $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $70\%$  RH) and II ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $60\%$  RH) were also conducted using three batches of AI and tablets. No significant changes or trends neither on the content nor on other specifications were found in any study. Overall, D-003 is very stable as such and in 5 mg film-coated tablets, with a shelf life of 5 years in climatic conditions of Zones IV and II.

**RESUMEN.** “Estudios de Estabilidad por CG y CG-EM durante Cinco Años de D-003 (una Mezcla de Ácidos Grasos C<sub>24:0</sub> to C<sub>36:0</sub>) Solo y en Forma de Tabletas Revestidas de 5 mg”. El D-003 es nuevo producto con efectos reductores del colesterol y antioxidantes. Se trata de una mezcla de ácidos grasos alifáticos de alto peso molecular (C<sub>24:0</sub> a C<sub>36:0</sub>) purificados de la cera de caña de azúcar (*Saccharum officinarum*, L.), donde el ácido octacosanoico es el componente mayoritario. Se determinó la estabilidad del D-003 en estado natural y en forma de tabletas recubiertas de 5 mg, siguiendo las guías de la ICH. Los estudios de validación de los métodos por CG demostraron una buena linealidad ( $r > 0,9994$ ; CVs de los factores de respuesta y de las pendientes  $< 5$  y  $2\%$ , respectivamente), elevada exactitud (recobrados desde  $98,9$  a  $100,6\%$ ) y precisión (CV  $< 2\%$  para la repetibilidad y la reproducibilidad). Se analizaron las especificaciones siguientes: contenido de D-003, color, peso de la tableta, dureza, tiempo de desintegración y contenido microbiológico. Los ensayos de estrés incluyeron hidrólisis ácida, termólisis, oxidación y fotólisis. Además, se llevaron a cabo estudios acelerados (12 meses) bajo condiciones drásticas:  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $75\%$  de humedad relativa (RH), así como estudios a largo plazo (60 meses) utilizando tres lotes de IA y tabletas en las condiciones de las Zonas Climáticas IV ( $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $70\%$  HR) y II ( $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $60\%$  HR). En ninguno de los estudios se encontraron cambios significativos o tendencias, ni en el contenido de D-003 ni en las otras especificaciones. En general, el D-003 IA es muy estable así como las tabletas recubiertas con dosis de 5 mg, con un período de vencimiento de al menos 5 años en las condiciones climáticas de las Zonas II y IV.

**KEY WORDS:** D-003; GC; Octacosanoic acid, Stability studies; Tablets; Very long chain fatty acids.

**PALABRAS CLAVE:** Ácido octacosanoico, Ácidos grasos de elevado peso molecular, CG, D-003, Estudios de estabilidad, Tabletas.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: david.marrero@cnic.edu.cu or david\_delange@yahoo.com