



Revista CENIC Ciencias Químicas

ISSN: 1015-8553

ISSN: 2221-2442

Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Sierra Pérez, Roxana de la Caridad; González Canavaciolo,
Víctor Luis; Vicente Murillo, Roxana; Tamame Tirado, Dayana
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL D005, NUEVO INGREDIENTE FARMACÉUTICO
ACTIVO OBTENIDO A PARTIR DE LOS FRUTOS DE *ACROCOMIA CRISPA*
Revista CENIC Ciencias Químicas, vol. 53, núm. 2, 2022, Julio-Diciembre, pp. 252-259
Centro Nacional de Investigaciones Científicas

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181676182005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

LUZEM redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTICULO INVESTIGATIVO

**ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL D005, NUEVO INGREDIENTE FARMACÉUTICO
ACTIVO OBTENIDO A PARTIR DE LOS FRUTOS DE *ACROCOMIA CRISPA***

**STABILITY STUDIES OF D005, NEW ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT OBTAINED
FROM THE FRUITS OF *ACROCOMIA CRISPA***

TRABAJO PRESENTADO EN EL EVENTO CNIC PRONAT 2022



Roxana de la Caridad Sierra Pérez^{a,*} (0000-0002-1156-646X)

Víctor Luis González Canavaciolo^a (0000-0001-5294-8758)

Roxana Vicente Murillo^a (0000-0002-5311-1877)

Dayana Tamame Tirado^a (0000-0003-0083-9116)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC).

* roxana.sierra@cnic.cu

Recibido: 22 de noviembre de 2022;

Aceptado: 28 de noviembre de 2022;

RESUMEN

Los fitofármacos no solo requieren procesos de producción reproducibles y controles de calidad eficientes sino también estudios de estabilidad que garanticen su eficacia y seguridad durante todo su periodo de vida útil. D005 es un nuevo ingrediente activo antioxidante y antiinflamatorio con beneficios sobre el daño pulmonar agudo y el daño renal, que está compuesto principalmente por ácidos grasos libres, extraídos y purificados del aceite de los frutos de la palma corajo (*Acrocomia crispa*), especie cubana endémica de la familia Arecaceae. Teniendo en cuenta el uso potencial de este ingrediente activo, fue necesario determinar su estabilidad. Para ello, muestras de D005 envasado en frascos de vidrio ámbar y vidrio transparente fueron sometidas a condiciones de estrés (oxidación, fotólisis y termólisis), y muestras de D005 envasado en frascos de vidrio ámbar fueron almacenadas en condiciones aceleradas (40°C y 75% HR) durante 12 meses y en condiciones de refrigeración (6 °C y 60 % de HR) y zona climática IV (30°C y 70% HR) durante 36 meses. Los parámetros de calidad del D005: pérdida por secado, densidad relativa, índice de refracción e índice de acidez, cumplieron con los requerimientos de la industria farmacéutica y la concentración de ácidos grasos se encontró dentro del intervalo establecido. Sus principales vías de degradación fueron la fotólisis y la termólisis, y se mantuvo estable durante 12 meses en condiciones de estabilidad acelerada y durante 36 meses en condiciones de refrigeración y de la zona climática IV, siendo el frasco de vidrio ámbar el que mayor protección le ofreció.

Palabras claves: D005, estabilidad, estrés, acelerado, a largo plazo.

ABSTRACT

Phytopharmaceuticals not only require reproducible production processes and efficient quality controls, but also stability studies that guarantee their efficacy and safety throughout their shelf life. D005 is a new antioxidant and anti-inflammatory active ingredient with benefits on acute lung damage and kidney damage, which is mainly composed of free fatty acids, extracted and purified from the oil of the fruits of the corajo palm (*Acrocomia crispa*), an endemic Cuban species of the Arecaceae family. Taking into account the potential use of this active ingredient, it was necessary to determine its stability. For this, samples of D005 packaged in amber glass and transparent glass bottles were subjected to stress conditions (oxidation, photolysis and thermolysis), and samples of D005 packaged in amber glass bottles were stored under accelerated conditions (40°C and 75 % RH) for 12 months and under refrigeration conditions (6°C and 60% RH) and climate zone IV conditions (30°C and 70% RH) for 36 months. The quality parameters of D005: loss on drying, relative density, refractive index, and acid index, fulfilled the requirements of the pharmaceutical industry and the concentration of fatty acids was within the established range. Its main degradation pathways were photolysis and thermolysis, and its remains stable for 12 months under accelerated stability conditions and for 36 months under refrigeration and climatic zone IV conditions, being the glass bottle the one that offered the greatest protection.

Keywords: D005, stability, stress, accelerated, long term.

INTRODUCCION

El D005 es un nuevo ingrediente farmacéutico activo obtenido a partir de los frutos maduros, secos y molidos, de la palma corajo (*Acrocomia crispata*). Este ingrediente farmacéutico activo está compuesto mayoritariamente por una mezcla de ácidos grasos libres entre ocho y dieciocho átomos de carbono, donde los ácidos láurico, oleico y mirístico son los componentes mayoritarios. El D005 presenta efectos antioxidantes, antiinflamatorios y ejerce beneficios sobre el daño pulmonar agudo y el daño renal (González, 2013; Sierra, 2015; Pérez, 2017; Oyarzábal, 2019 y 2021; Rodríguez, 2020).

La seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos no solo está influenciada por sus propiedades intrínsecas sino también por su estabilidad, y esta a su vez depende de factores ambientales (temperatura, humedad y luz), la composición, los procesos de fabricación del producto y la naturaleza y propiedades del envase utilizado. Teniendo en cuenta la posible utilización de este ingrediente farmacéutico activo en el tratamiento de patologías como las antes mencionadas, fue necesario estudiar su estabilidad para determinar su tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento en las cuales mantiene sus especificaciones de calidad. Para ello, según se indica en la Regulación No. 24/2000 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED, 2000), muestras de D005 envasado en frascos de vidrio ámbar y vidrio transparente fueron sometidas a condiciones de estrés y muestras de D005 envasado en frascos de vidrio ámbar fueron almacenadas en condiciones de estabilidad acelerada y a largo plazo, tanto en refrigeración como en la zona climática IV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se emplearon los lotes S-140614, S-150814 y S-220914 de D005, obtenidos en el Centro de Productos Naturales perteneciente al Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

Ensayo de estrés: muestras del lote S-220914, envasadas en frascos de vidrio ámbar y en frascos de vidrio transparente, fueron sometidas a oxidación con H₂O₂ al 30 %; a fotólisis mediante exposición al sol, a la luz de una lámpara fluorescente y a luz ultravioleta (254 nm), en ambos casos a temperatura ambiente durante 7 días; así como a termólisis a 110 ± 2 °C y 180 ± 2 °C durante 7 días.

Ensayo acelerado: muestras de los lotes: S-140614, S-150814 y S-220914 de D005, envasadas en frascos de vidrio ámbar, se colocaron en una desecadora que contenía una disolución saturada de cloruro de sodio que a su vez se colocó dentro de una estufa a 40 ± 2 °C y 75 ± 5 % de humedad relativa (HR). Los muestreos se realizaron al inicio, al mes y a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses.

Ensayo a largo plazo: muestras de los lotes: S-140614, S-150814 y S-220914 de D005, envasadas en frascos de vidrio ámbar, se colocaron bajo condiciones de refrigeración (6 ± 2 °C y 60 ± 5 % de HR) y de la zona climática IV (30 ± 2 °C y 70 ± 5 % de HR). Los muestreos se realizaron al inicio y a los 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses.

A las muestras sometidas a condiciones de estrés se le observaron las características organolépticas y se les determinó la concentración total de ácidos grasos. La concentración total de ácidos grasos se determinó según Sierra y col. (2014), mediante el método del patrón interno para lo cual se utilizó ácido tridecanoico (C_{13:0}) y se empleó un cromatógrafo de gases (Shimadzu, Japón), con detector de ionización por llama (DILL) acoplado a una computadora personal con software especializado para el procesamiento de los datos. Los resultados de la concentración total de ácidos grasos en las muestras sometidas a las diferentes condiciones de estrés se compararon estadísticamente con la concentración total de ácidos grasos determinada para la muestra sin degradar mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas para lo cual se fijó una *p* = 0,05 (SPSS, IBM Corp).

A las muestras de los ensayos acelerado y a largo plazo, se les observaron las características organolépticas y se les determinaron las pérdidas por secado (PS), la densidad relativa (DR), el índice de refracción (IR), y el índice de acidez (IA) según USP 40 (2017), y la concentración total de ácidos grasos según Sierra y col. (2014). Los resultados de la concentración total de ácidos grasos en cada muestreo se compararon estadísticamente con la obtenida en el tiempo inicial mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas para lo cual se fijó una *p* = 0,05 (SPSS, IBM Corp).

Teniendo en cuenta los resultados de la caracterización del D005, según Sierra y col. (2015), se establecieron como criterios de aceptación de los estudios de estabilidad:

- Características organolépticas: líquido oleoso traslúcido de color ámbar y olor agradable.
- Pérdidas por secado: < 1 %
- Densidad relativa: 0,886 - 0,918
- Índice de refracción: 1,440 - 1,456
- Índice de acidez: 342 – 447

- Concentración total de ácidos grasos: ≥ 95 % de la concentración determinada al inicio del estudio, o sea, $\geq 87,49$ % para el lote S-100614; $\geq 91,48$ % para el lote S-150814 y $\geq 89,96$ % para el lote S-220914.

El ensayo de límite microbiano se realizó al inicio, a los 12, 24 y 36 meses, en el Laboratorio de Microbiología, Dirección de Calidad y Asuntos Regulatorios, del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, según se indica en la USP-40 (2017).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ensayo en condiciones de estrés

El olor de las muestras se mantuvo sin alteración durante todo el estudio, sin embargo, la coloración disminuyó en todas las muestras sometidas a fotólisis por luz solar y por luz UV independientemente del envase utilizado, así como en las muestras envasadas en frascos de vidrio transparente y sometidas a termólisis a 180 °C. Como consecuencia de lo anterior, la concentración total de ácidos grasos en estas muestras también se vio afectada significativamente (Tabla 1 y 2). Lo dicho anteriormente evidencia que el frasco de vidrio ámbar ofrece una mejor protección que el frasco de vidrio transparente y corrobora lo planteado por otros autores sobre las afectaciones que produce la exposición de los aceites a las radiaciones y a las elevadas temperaturas y sus consecuencias sobre los ácidos grasos que los componen (Delgado, 2004). Como resultado de estos procesos de degradación de los aceites se pueden formar peróxidos e hidroperóxidos, cetonas, aldehídos, otros ácidos carboxílicos e hidrocarburos (Delgado, 2004; Arango, 2011), lo cual pudiera ser comprobado en estudios posteriores.

Tabla 1. Contenido total de ácidos grasos en el D005 sometido a condiciones de estrés

Tratamiento	Condiciones	Envase	AG (%)	DE	$p_{calculada}$
Sin tratamiento	-	FVA	94,7	0,7	-
Oxidación	H ₂ O ₂	FVA	94,2	0,3	0,35
		FVT	93,8	0,9	0,33
Fotólisis	Luz UV (254 nm)	FVA	93,9	0,5	0,33
		FVT	92,2*	0,4	0,04
	Luz Solar	FVA	94,2	0,7	0,37
		FVT	92,5	0,3	0,05
	Luz fluorescente	FVA	94,6	0,4	0,84
		FVT	94,5	0,3	0,70
Termólisis	110 °C	FVA	95,6	0,5	0,31
		FVT	93,2	0,5	0,09
	180 °C	FVA	93,4	1,1	0,26
		FVT	82,7*	0,5	0,01

TA: Temperatura ambiente, UV: ultravioleta FVA: Frasco de vidrio ámbar,

FVT: Frasco de vidrio transparente, AG: ácidos grasos,

* Diferencias significativas ($p_{calculada} < p_{fijada}$) con respecto a la muestra no tratada ($p_{fijada} = 0,05$).

Tabla 2. Composición individual de ácidos grasos del D005 almacenado en condiciones de estrés (%)

Tratamiento	Condiciones	Envase	C _{8:0}	C _{10:0}	C _{12:0}	C _{14:0}	C _{16:1}	C _{16:0}	C _{18:1}	C _{18:0}
Sin tratamiento	-	FVA	1,2	2,6	37,5	12,2	0,1	7,8	30,0	3,2
Oxidación	H ₂ O ₂	FVA	1,2	2,7	37,2	12,3	0,1	7,7	29,9	3,1
		FVT	1,2	2,6	37,3	12,4	0,1	7,7	29,4	3,2
Fotólisis	Luz UV (254 nm)	FVA	1,2	2,6	37,4	12,4	0,1	7,6	29,4	3,2
		FVT	1,2	2,5	37,1	11,9	0,0	7,8	28,7	3,1
	Luz Solar	FVA	1,3	2,5	37,5	12,0	0,1	7,7	30,1	3,0
		FVT	1,3	2,6	36,8	12,0	0,1	7,6	29,0	3,0
	Luz fluorescente	FVA	1,3	2,6	37,7	12,0	0,1	7,7	30,2	3,0
		FVT	1,3	2,6	37,7	12,0	0,1	7,7	30,2	3,0
Termólisis	110 °C	FVA	1,3	2,6	38,3	12,2	0,1	7,7	30,3	3,1
		FVT	1,3	2,6	37,5	12,0	0,1	7,5	29,4	2,9
	180 °C	FVA	1,2	2,5	37,1	11,9	0,1	7,6	29,9	3,0
		FVT	0,5	1,8	31,3	11,6	0,0	6,9	27,5	3,0

TA: Temperatura ambiente, UV: ultravioleta
FVA: Frasco de vidrio ámbar, FVT: Frasco de vidrio transparente.

Ensayo en condiciones de degradación acelerada y a largo plazo

Las muestras de D005 del ensayo acelerado, durante 12 meses, y de los ensayos a largo plazo en condiciones de refrigeración y de la Zona Climática IV, durante 36 meses, no mostraron cambios en las características organolépticas, la densidad relativa, el índice de refracción, ni en el índice de acidez (Tablas 3 y 4). Estos parámetros cumplieron con los criterios de aceptación establecidos. La pérdida por secado, aunque disminuyó a lo largo del estudio también cumplió con la especificación. La concentración total de ácidos grasos en los tres lotes, aunque en algunos casos se encontraron diferencias significativas con respecto a la concentración inicial, también cumplió con el criterio de aceptación establecido.

Tabla 3. *Parámetros de calidad del D005 en los ensayos acelerado y a largo plazo*

Lote	Tiempo (meses)	Acelerado (40 ± 2) °C y (75 ± 5) % de HR				A largo plazo							
						Refrigeración (6 ± 2) °C y (60 ± 5) % de HR				Zona climática IV (30 ± 2) °C y (70 ± 5) % de HR			
		PS	DR	IR	IA	PS	DR	IR	IA	PS	DR	IR	IA
S-100614	Cero	0,28	0,915	1,446	369	0,28	0,915	1,446	369	0,28	0,915	1,446	369
	1	0,11	0,908	1,451	366	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0,11	0,908	1,449	369	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0,09	0,908	1,447	348	0,10	0,905	1,448	366	0,10	0,914	1,448	354
	6	0,14	0,913	1,446	358	0,14	0,913	1,446	357	0,13	0,913	1,446	356
	9	0,09	0,914	1,448	352	0,11	0,915	1,447	368	0,09	0,914	1,446	360
	12	0,14	0,914	1,447	353	0,15	0,913	1,448	367	0,10	0,913	1,447	364
	18	-	-	-	-	0,15	0,907	1,450	367	0,16	0,908	1,450	351
	24	-	-	-	-	0,14	0,908	1,452	381	0,12	0,908	1,451	375
	36	-	-	-	-	0,09	0,907	1,449	372	0,12	0,906	1,447	371
S-150814	1	0,07	0,906	1,449	396	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0,07	0,906	1,448	393	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0,06	0,906	1,448	376	0,06	0,906	1,447	392	0,09	0,909	1,448	382
	6	0,09	0,913	1,448	384	0,09	0,903	1,448	389	0,08	0,903	1,448	389
	9	0,10	0,904	1,447	383	0,08	0,903	1,447	393	0,09	0,905	1,448	390
	12	0,05	0,907	1,447	384	0,09	0,907	1,447	387	0,08	0,904	1,448	385
	18	-	-	-	-	0,11	0,899	1,448	382	0,11	0,898	1,449	381
	24	-	-	-	-	0,08	0,899	1,451	414	0,08	0,899	1,450	407
36	-	-	-	-	0,08	0,896	1,448	398	0,08	0,897	1,446	392	
S-220914	1	0,09	0,903	1,447	406	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0,06	0,904	1,448	410	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	0,05	0,902	1,449	390	0,09	0,904	1,448	397	0,09	0,903	1,447	398
	6	0,08	0,904	1,447	396	0,14	0,904	1,447	400	0,08	0,903	1,448	399
	9	0,05	0,903	1,447	404	0,09	0,903	1,447	405	0,09	0,903	1,447	396
	12	0,06	0,904	1,448	393	0,08	0,904	1,447	398	0,08	0,905	1,447	395
	18	-	-	-	-	0,10	0,899	1,451	395	0,10	0,898	1,450	370
	24	-	-	-	-	0,11	0,898	1,450	420	0,08	0,899	1,450	417
36	-	-	-	-	0,09	0,896	1,446	408	0,09	0,896	1,446	353	

PS: Pérdidas por secado (%), DR: Densidad relativa, IR: Índice de refracción, IA: Índice de acidez.

Tabla 4. Concentración total de ácidos grasos del D005 en los ensayos acelerado y a largo plazo.

Lote	Tiempo (meses)	Acelerado			A largo plazo			Zona climática IV		
		(40 ± 2) °C y (75 ± 5) % de HR			Refrigeración (6±2) °C y (60 ± 5) % de HR			(30±2) °C y (70 ± 5) % de HR		
		AG (%)	DE	$P_{calculada}$ (t ₀ vs, t _n)	AG (%)	DE	$P_{calculada}$ (t ₀ vs, t _n)	AG (%)	DE	$P_{calculada}$ (t ₀ vs, t _n)
	Cero	92,1	0,8	-	92,1	0,8	-	92,1	0,8	-
S-100614	1	91,3*	0,3	0,03	-	-	-	-	-	-
	2	90,6*	0,3	0,004	-	-	-	-	-	-
	3	91,8	0,4	0,39	91,6*	0,4	0,02	90,8*	0,3	0,01
	6	90,6	1,3	0,13	92,3	1,2	0,77	92,0	1,2	0,93
	9	91,6	0,6	0,33	92,3	0,7	0,44	91,9	0,6	0,46
	12	92,5	0,6	0,36	93,2	0,8	0,19	91,5	1,6	0,65
	18	-	-	-	93,7	0,7	0,09	91,7	0,5	0,47
	24	-	-	-	94,2	0,8	0,07	94,7*	0,6	0,03
	36	-	-	-	94,6*	0,2	0,008	94,7*	0,8	0,01
S-100614	1	95,2	0,6	0,15	-	-	-	-	-	-
	2	94,7	1,2	0,14	-	-	-	-	-	-
	3	94,8	1,4	0,21	94,0	0,3	0,56	94,1	0,4	0,08
	6	92,2*	1,7	0,02	92,9*	1,3	0,01	94,2	1,4	0,05
	9	96,5	0,3	0,72	96,3	0,5	1,00	95,3	0,7	0,36
	12	95,2	0,4	0,11	95,4	0,7	0,05	95,8	1,0	0,12
	18	-	-	-	95,1	0,1	0,14	92,6*	0,5	0,005
	24	-	-	-	94,6	1,7	0,17	95,6	1,3	0,62
	36	-	-	-	96,8	0,1	0,35	95,0	0,5	0,20
S-100614	1	92,7	1,4	0,08	-	-	-	-	-	-
	2	91,8*	0,3	0,002	-	-	-	-	-	-
	3	93,7	0,5	0,09	93,8	1,0	0,39	93,5	0,1	0,07
	6	93,9	0,7	0,18	94,0	1,0	0,31	93,0	1,2	0,06
	9	94,5	0,9	0,74	94,1	0,6	0,43	93,9	0,9	0,07
	12	92,9*	0,2	0,009	93,3	0,5	0,13	92,9	1,3	0,39
	18	-	-	-	95,0	1,0	0,67	94,5	0,8	0,76
	24	-	-	-	96,7*	0,2	0,007	96,6	0,3	0,34
	36	-	-	-	98,5	0,1	0,01	96,7	0,3	0,05

AG: ácidos grasos, t de Student para muestras relacionadas ($p = 0,05$)
*Diferencias significativas ($p_{calculada} < p_{fijada}$) con respecto al inicio. ($p_{ajustada} = 0,05$)

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados del ensayo de estrés, se puede afirmar que las principales vías de degradación del D005 son la fotólisis y la termólisis, y que el frasco de vidrio ámbar lo protege mejor que el frasco de vidrio transparente. El ensayo en condiciones de degradación acelerada demostró que este ingrediente activo en frasco de vidrio ámbar es estable al menos durante 12 meses, mientras que los ensayos a largo plazo mostraron que es estable al menos durante 36 meses almacenado tanto en las condiciones de la zona climática IV como en refrigeración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arango, N. (2011). Análisis de la calidad del aceite de mezclas vegetales utilizado en doce frituras sucesivas empleado para freír papa sabanera tipo francesa. Tesis de grado en opción al título de Nutricionista Dietista. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
- CECMED (2000)- Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Reg. No. 24/2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Recuperado de: www.cecmmed.sld.cu.
- Delgado, W. A. (2004). ¿Por qué se enrancian las grasas y aceites? *Palmas*, 25(2):35-43.
- González, V. L., Sierra, R., Mas, R., Pérez, Y., Oyarzábal, A., Rodríguez, E., *et al.* (2013). Compounds from the fruits of *Acrocomia crispa* and *Acrocomia aculeata* for use against oxidative stress and inflammation. Patent No. wo2013189467.
- Oyarzábal A, Rodríguez S, Merino N, Ocaña L, González L, Mena L, Zamora Z, Medina JA, Jiménez S, Molina V. Protective effects of D05, a lipid extract from *Acrocomia crispa* fruits, against Ischemia/Reperfusion-induced Acute Kidney Injury in rats. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(4):462-471
- Oyarzábal A, Ravelo Y, Pérez Y, Mena L, Zamora Z, Jiménez S, Goicochea E, Molina V. Anti-inflammatory effects of the *Acrocomia crispa* (Corojo palm) fruits lipid extract. *SIIC Salud* 2021 <https://www.siicsalud.com/des/expertocompleto.php/164082>.
- Pérez, Y., Oyarzábal, A., Sierra, R., Mas, R., Molina, V., Jiménez, S., González, V. (2017). Inhibition of cyclooxygenase (COX) and 5-lipoxygenase (5-LOX) by D005 (A lipid extract of *Acrocomia crispa* fruits). *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 16: 319 - 328.
- Rodríguez S, Ocaña L, Oyarzábal A, González L, Medina JA, Molina V. Effects of *Acrocomia crispa* Fruits Lipid Extract (D005) over Kanamycin Induced Tubular Damage. *Microscopy and Microanalysis* 2020, 26 (Suppl 1): 61-62.
- Sierra, R.C., González, V.L., Rodríguez, E.A., Marrero, D., Vicente, R. & Morales, C. (2014). Estudio fitoquímico de los frutos de *Acrocomia crispa*, palma endémica cubana. *Rev CENIC Cien Quim*, 45, 1-7.
- Sierra, R. C., González, V. L., Morales, C. L., Marrero, D., Vicente, R., Tamame, D., Rodríguez, E. A. (2015). D005, nuevo ingrediente activo obtenido a partir de los frutos de *Acrocomia crispa*. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, 46 (Número Especial), 100-101.
- The United States Pharmacopoeia 40 and National Formulary 35 (2017): The United States Pharmacopoeial Convention, Inc, USA.

CONTRIBUCCION AUTORAL

Roxana de la Caridad Sierra Pérez: conceptualización, curación de datos, análisis formal, revisión y edición
Víctor Luis González Canavaciolo: conceptualización, curación de datos, análisis formal, revisión y edición
Roxana Vicente Murillo: conceptualización, curación de datos, análisis formal.
Dayana Tamame Tirado: conceptualización, curación de datos.