



**ЦЕНТР
ХИМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

Общество с ограниченной ответственностью
«Центр химических исследований»
ОГРН 1137746231314
Тел.: +7(499) 372-22-44, e-mail: cclab@yandex.ru
www.центр-химических-исследований.рф

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТА

по результатам химического исследования

№04-07/16

от «08» июля 2016 г.

«04» июля 2016 г., 12 час. 00 мин.
(дата, время начала производства исследования)

«08» июля 2016 г., 18 час. 00 мин.
(дата, время окончания производства исследования)

г. Москва
(место производства исследования)

Основание производства исследования:

Запрос Городилина Сергея Александровича №07-07/16 от 4 июля 2016 г.

Специалист, выполнивший исследование:

Топилин Сергей Васильевич

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

I. «27» июня 2016 года в ООО «Центр химических исследований» поступил запрос от Городилина Сергея Александровича на проведение химического исследования.

II. При запросе на исследование представлены материалы:

Лекарственный препарат «Daclavirocyl» марки «Matcytl», 1 упаковка.

Лекарственный препарат «MPIVIROPACK» марки «Matcytl», 1 упаковка.

III. На разрешение специалиста поставлены следующие задачи:

1. Определение наличия активных действующих веществ софосбувир и даклатосвир и относительного содержания примесей в представленных на исследование препаратах.

2. Количественное определение активных действующих веществ софосбувир и даклатосвир в представленных на исследование препаратах.

IV. Проведение исследования поручено Топилину Сергею Васильевичу.

Сведения о специалисте: Топилин Сергей Васильевич, химик – судебный эксперт, имеющий высшее химическое образование (Диплом Ростовского государственного университета ДВС № 0886528, 2001 г), имеет свидетельство о повышении квалификации по программе «Повышение квалификации специалистов, ответственных за качество, упаковку и маркировку лекарственных средств, в том числе уполномоченных лиц», прошедшему стажировку на кафедре организации производства и реализации лекарственных средств фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, стаж работы по специальности – 14 лет.

V. Сведения об экспертном учреждении:

Общество с ограниченной ответственностью «Центр химических исследований» (ООО «ЦХИ») зарегистрировано в установленном порядке. Свидетельство о государственной регистрации ОГРН 1137746231314.

ООО «Центр химических исследований» осуществляет деятельность на основании Устава и действующего законодательства Российской Федерации. Проведение химических исследований и экспертиз является уставной деятельностью организации.

Организация «Центр химических исследований» сертифицирована в соответствии с международным стандартом ISO 9001 (сертификат

соответствия RU.МСК.009.005.СМ.0516 действителен до 30.08.2018 г), а также в качестве судебно-экспертной организации в области «Экспертиза материалов, веществ и изделий из них», сертификат соответствия №241-10 (действителен по 10.11.2017 г.).

Юридический адрес: 115172, г. Москва, ул. М. Каменщики, д. 18, стр. 16

Телефон: 8(499)372-22-44. Интернет-сайт: центр-химических-исследований.рф. Адрес электронной почты: ccrlab@yandex.ru.

VI. Перечень оборудования:

1. ВЭЖХ / хроматомасс спектрометр Agilent 1200 Series.
2. Элементный анализатор ThermoFlash 2000.
3. Ультразвуковая ванна Ya Xun YX2100.
4. Мерные колбы.
5. Воронки.
6. Пипетки.
7. Сушильный шкаф ШС-80-01.
8. Пластины для тонкослойной хроматографии Merck Silica gel 60 F254.
9. Микрошприц Hamilton, объем 25 мкл.
10. Секундомер механический СОСпр-26-2-010.
11. Мерные микрокапилляры.

VI. Перечень использованной литературы:

1. Государственный Реестр лекарственных средств/
2. Большой химический справочник. А.И. Волков И.М. Жарский. – Изд. Современная школа, 2005 г.
3. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral
4. Agents for hepatitis C genotype 1. N //Engl J Med 2012;366:216–224;
5. H. Jiang, H. Llandoussi, J. Zeng, J. Wang, R. Demers, et. al. Multiplexed LC-MS/MS method for the simultaneous quantitation of three novel hepatitis C antivirals, daclatasvir, asunaprevir, and bocelavir in human plasma//Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 107 (2015) 409 – 418;
6. Е.А. Ушкалова «Новые препараты для лечения вирусного гепатита С: фокус на софосбувир»// «Фарматека»//2014 /№14, с 24-28;
7. Berden FA, Kievit W, Baak LC, et al. (October 2014). "Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era". Neth J Med 72 (8): 388–400.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Описание объекта исследования.

Объект исследования №1 представляет собой таблетки препарата «MPIVIROPACK» марки «Matcytl» овальной формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1631205, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018. Образец представлен в количестве 1 упаковки, содержащую 28 таблеток.

Объект исследования №2 представляет собой таблетки препарата «Daclavirocyrl» марки «Matcytl» круглой формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1630967, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018. Образец представлен в количестве 1 упаковки, содержащую 28 таблеток.

Внешний вид таблеток представлен на фотографиях в приложении 1.

Методы.

- Тонкослойная хроматография
- Элементный CHN – анализ.

Исследование по задаче 1. *Определение наличия активных действующих веществ софосбувир и дактатосвир и относительного содержания примесей в представленных на исследование препаратах.*

Для определения качественного состава образцов №1 и №2 был проведен сравнение со стандартными образцами методом тонкослойной хроматографии.

Образцы №1 и №2 измельчали в фарфоровых ступках до однородного тонкодисперсного порошка. Навески полученных порошков были перенесены в колбы и растворены в диметилформамиде. Для лучшей экстракции растворы помещали в ультразвуковую ванну на 5 минут. В качестве растворителя был выбран диметилформамид, так как он обладает высокой растворяющей способностью по отношению к большинству соединений (апротонный дипольный растворитель).

В качестве растворов сравнения использовали очищенные вещества софосбувир и дактатосвир, растворенные в диметилформамиде. В приложении 2 представлены хроматограммы и масс-спектры растворов сравнения. По данным УФ-детектора чистота софосбувира и дактатосвира составляет 100 %. Таким образом, полученные растворы могут быть использованы в качестве растворов сравнения методом тонкослойной хроматографии

Полученные растворы образцов №1 и №2, а также растворы сравнения софосбувира и дактатосвира по 5 мкл наносились на стартовую линию

хроматографической пластины и высушивались при 80 °С в течение 10 минут. Далее проводилось хроматографирование на пластинах Merck Silica gel 60 F254 в системе элюентов изопропанол-хлорметилен-водный раствор аммиака в соотношении (1:13:0,1) в предварительно насыщенной парами элюентов камере. ТСХ-пластины сушили при 80 °С в течение 15 минут. Идентификация проводилась после проявления марганцевым калием.

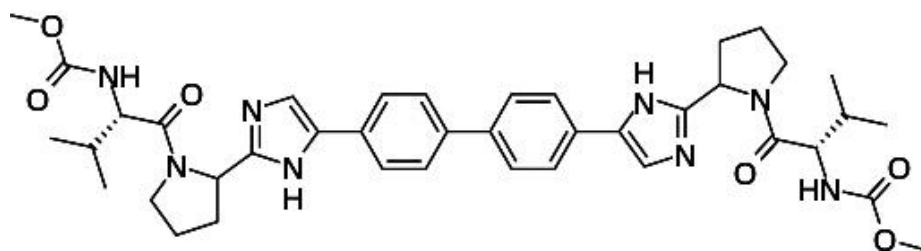
Было обнаружено, что в состав образца №1 входит активное действующее вещество софосбувир, что подтверждает наличие у образца исследования $R_f = 0,40$ и наличие такого же пятна у раствора сравнения, содержащего софосбувир. Отсутствие других пятен (кроме пятна вспомогательных компонентов, имеющих $R_f=0,00$) на хроматограмме образца №1 свидетельствует о том, что основное вещество в составе образца не содержит примесей. Таким образом, примесей в составе образца исследования №1 не обнаружено.

В состав образца №2 входит активное действующее вещество даклатосвир, что подтверждает наличие у образца исследования $R_f = 0,90$ и наличие такого же пятна у раствора сравнения, содержащего даклатосвир. Отсутствие других пятен на хроматограмме образца №2 свидетельствует о том, что основное вещество в составе образца не содержит примесей. Таким образом, примесей в составе образца исследования №1 не обнаружено.

Пятна с $R_f = 0,00$ на хроматограммах образцов №1 и №2 свидетельствует о наличии наполнителей в составе образцов исследования.

Фотография хроматограммы, полученной методом тонкослойной хроматографии представлена в приложении 3.

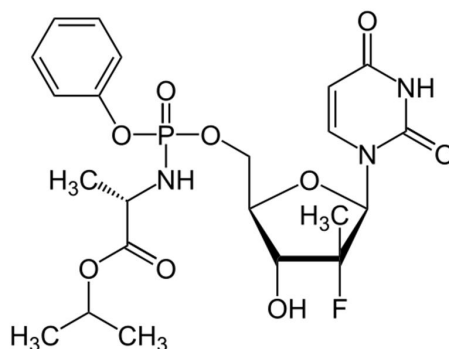
В соответствии с Государственным Реестром лекарственных средств даклатасвир является действующим веществом противовирусных препаратов нового поколения и имеет следующую структурную формулу:



Даклатасвир, как химическое вещество, представляет собой метил[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(метилоксикарбонил)амино]-3-метилбута-ноил}-2-пирролидинил]-1H-имидалоз-4-yl}-4-бифенилил)-1H-имидалоз-2-ил]-1-пирролидинил}-3-метил-1-оксо-2-бутанил]карбамат.

Эмпирическая формула даклатасвира: $C_{40}H_{50}N_8O_6$. Молекулярная масса 739 г/моль.

Софосбувир - изопропил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-флюоро-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси-фосфорил]амино]пропаноат. Структурная формула:



Молекулярная масса - 529.453 а.е.; Брутто-формула - $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$

Ингибитор белка NS5B (вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы), играющего ключевую роль в процессе репликации вирусного гепатита С. Применяется качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации с другими медикаментами.

Исследование по задаче 2. Количественное определение активных действующих веществ софосбувир и даклатосвир в представленных на исследование препаратах.

Количественное содержание софосбувира в исследуемом образце №1 и количественное содержание даклатасвира в исследуемом образце №2 определяли по количеству азота методом органического элементного анализа. В соответствии с литературными данными даклатасвир в виде солей присутствует в форме дигидрохлорида.

Результаты анализа содержания элементов в образцах представлены в таблице 1.

Определение содержания углерода, азота и водорода в образцах проводили на приборе органического элементного анализа ThermoFlash 2000.

Таблица 1. Результаты исследования содержания углерода, азота и водорода в образцах.

Элемент	Содержание, масс.%	
	Образец 1	Образец 2
N	2,7695	2,2558
C	43,4126	43,7757
H	6,4242	6,3521

Затем был произведен расчет содержания софосбувира на массу таблетки. Проведенный расчет показал, что содержание софосбувира в одной таблетке составляет: 399,18 мг.

Масса таблетки– 1,143 г.

Затем был произведен расчет содержания дигидрохлорида даклатосвира на массу таблетки. Проведенный расчет показал, что содержание дигидрохлорида даклатосвира в одной таблетке составляет: 75 мг. Что в пересчете на даклатосвир составляет 64 мг.

Масса таблетки– 0,430 г.

ВЫВОД

По результатам проведенного исследования специалист приходит к следующему заключению:

По задаче 1: *Определение наличия активных действующих веществ софосбувир и даклатосвир и относительного содержания примесей в представленных на исследование препаратах.*

В представленном на исследование «MPIVIROPACK» марки «Matcytl» овальной формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1631205, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018 содержится активное действующее вещество – софосбувир. Чистота софосбувира по данным тонкослойной хроматографии составляет 100%.

В представленном на исследование препарате «Daclavirocyl» марки «Matcytl» круглой формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1630967, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018 содержится активное действующее вещество – даклатосвир. Чистота даклатосвира по данным тонкослойной хроматографии составляет 100%.

По задаче 2: *Количественное определение активных действующих веществ софосбувир и даклатосвир в представленных на исследование препаратах.*

В представленном на исследование препарате «MPIVIROPACK» марки «Matcytl» овальной формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1631205, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018 по данным элементного органического анализа содержится 399,18 мг софосбувира.

В представленном на исследование препарате «Daclavirocyl» марки «Matcytl» круглой формы в белой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1630967, дата изготовления, указанная на упаковке – 04/2016, срок годности – 04/2018 по данным элементного органического анализа содержится 64 мг даклатосвира.

Специалист

С.В. Топилин

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образцов.

Приложение 2.. Хроматограммы и масс-спектры растворов сравнения.

Приложение 3. Фотография хроматограммы, полученной методом тонкослойной хроматографии.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.

Приложение 5. Сертификаты соответствия экспертного учреждения.

Специалист:

С. В. Топилин

Стр. 8

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образцов.

Образец №1.



Специалист:

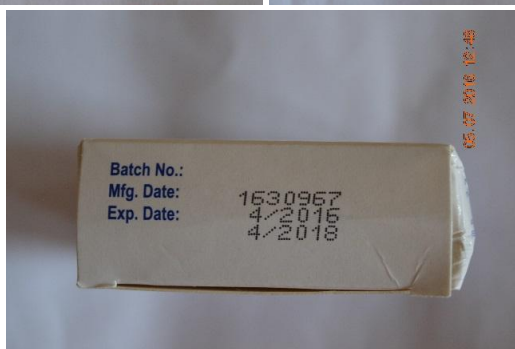
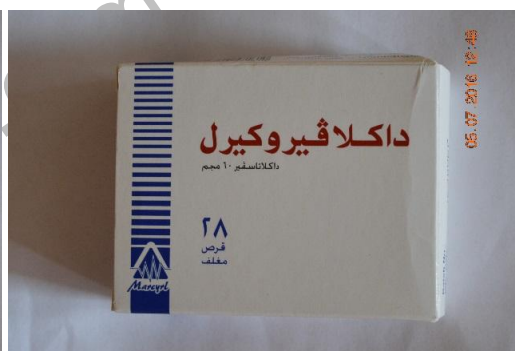
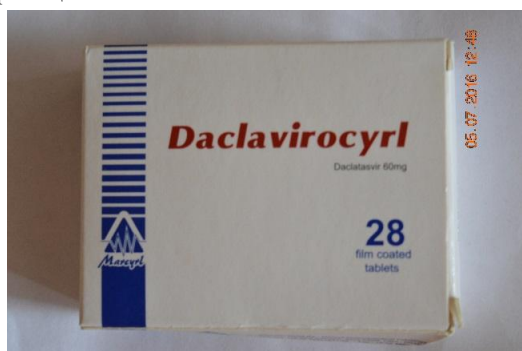
С. В. Топилин

Стр. 9

Центр химических исследований
ООО «ЦХИ»

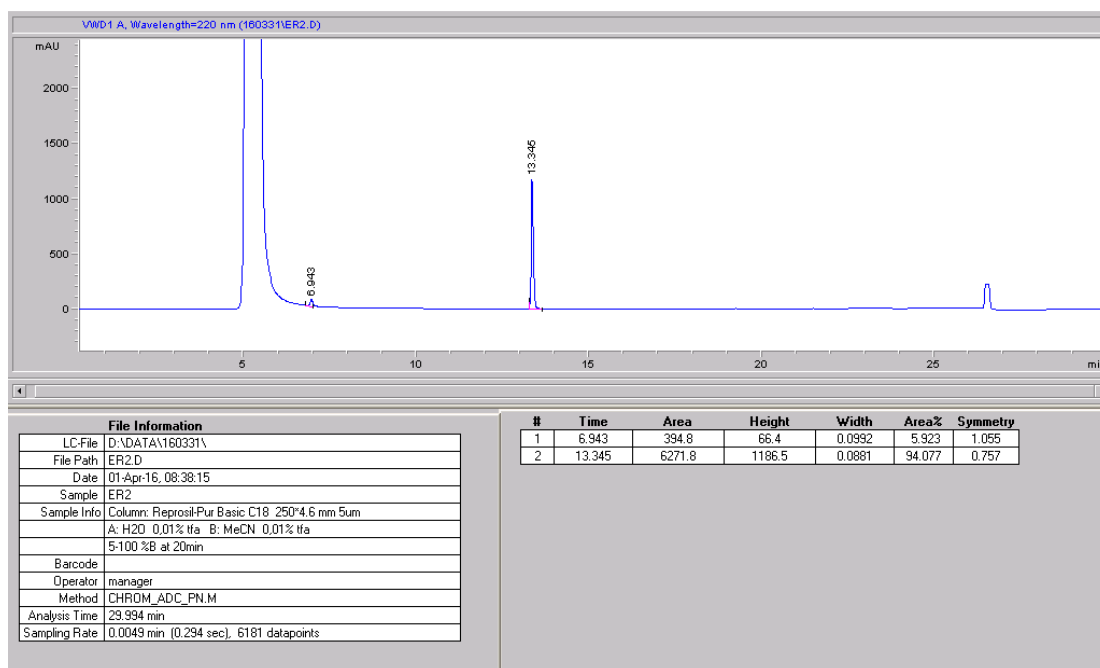


Образец №2

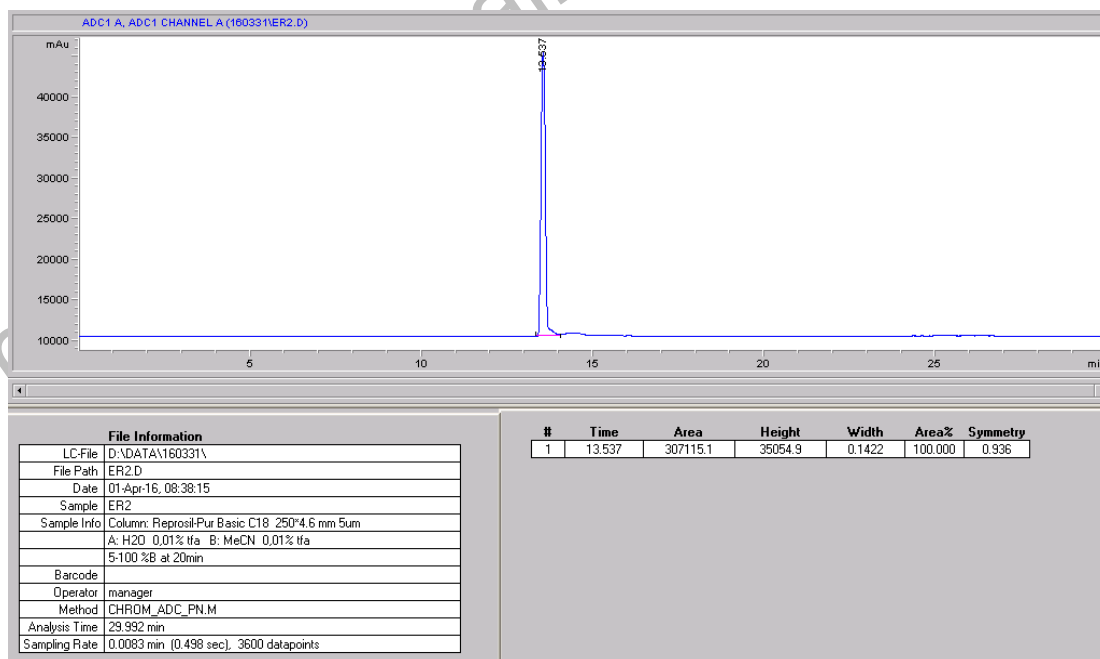




Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры образца №1.
Раствор софосбувира в диметилформамиде.



Хроматограмма с УФ детектором.



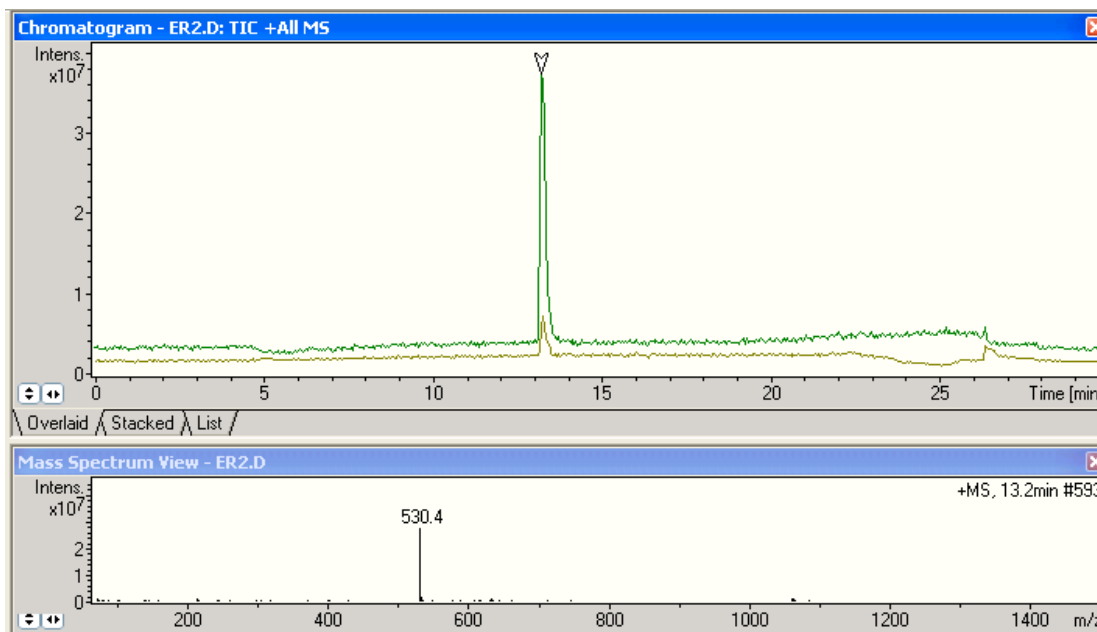
Хроиаотограмма с ELSD детектором.

Специалист:

С. В. Топилин

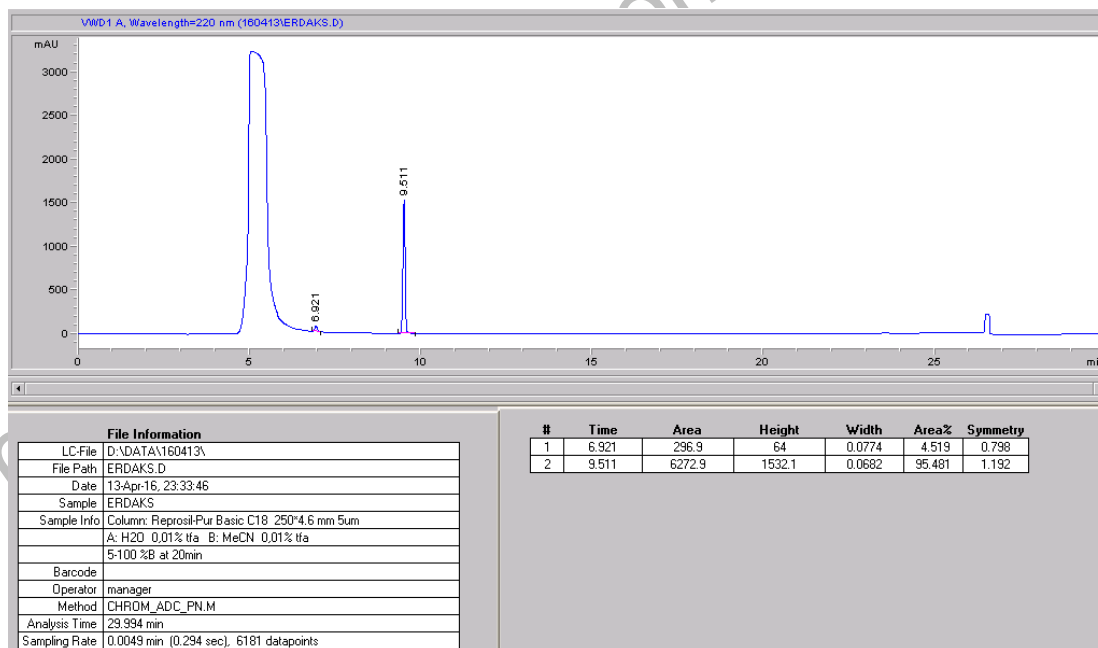
Стр. 12

Центр химических исследований
ООО «ЦХИ»

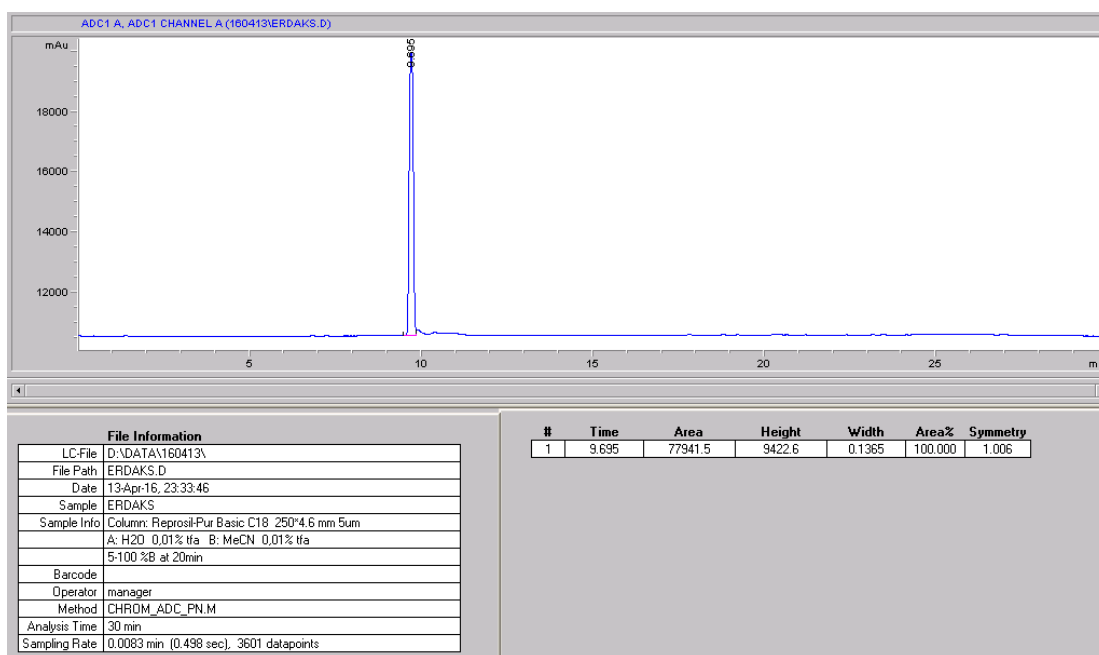


Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 13,3 мин.

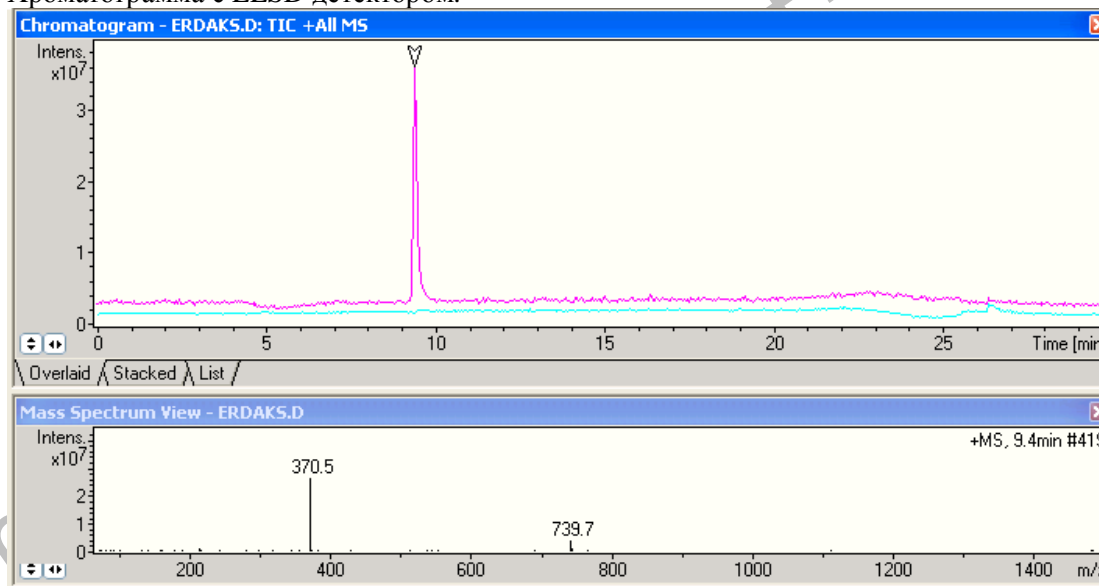
Раствор даклатосвира в диметилформиде.



Хроматограмма с УФ детектором.



Хроматограмма с ELSD детектором.



Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 9,4 мин.

Приложение 3. Фотография хроматограммы, полученной методом тонкослойной хроматографии.



ГД – раствор образца исследования №2.

Д – раствор сравнения (раствор даклатосвира в ДМФА).

Ф - раствор сравнения (раствор софосбувира в ДМФА).

ГФ - раствор образца исследования №1.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ПОВЫШЕНИИ КВАЛИФИКАЦИИ

Настоящее свидетельство выдано Дополн
Сергею Васильевичу
 в том, что он(а) с "26" марта 2012 г. по "24" апреля 2012 г.
 повышал(а) свою квалификацию в (на) государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Фармацевтический институт имени Н.А. Семашко" Министерства здравоохранения Российской Федерации"
 по программе "Повышение квалификации" в объеме 156 часов
 за "качество, эффективность и карьерный рост" в сфере организации производства и реализации лекарственных средств, фармацевтического маркетинга
 в т.ч. по основным дисциплинам
 в объеме 156 часов
 за время обучения, сдачи(а) зачетов и экзаменов по основным дисциплинам программы:

Наименование	Количество часов	Оценка
Заказные лекарственные препараты. Препараты СМР	26	зачето
Система документирования. Персонал	28	зачето
Система обеспечения качества. Фармацевт	70	зачето
Экономические основы, роль, функции	32	зачето

Пропел(а) стажировку в (на) сферу организации производства и реализации лекарственных средств, фармацевтического маркетинга
 выпущен(а) итоговую работу на тему "Повышение эффективности работы из сфера"
 после из сфера"
 М.П. Секретарь С.В. Топилин
 Год 2012
 Город Москва

Фармацевтический институт - 3054
 Регистрационный номер

Свидетельство является государственным документом о повышении квалификации

**СИСТЕМА ДОБРОВОЛЬНОЙ СЕРТИФИКАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СУДЕБНЫХ
ЭКСПЕРТОВ И СУДЕБНО-ЭКСПЕРТНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ
ПРОИЗВОДСТВО СУДЕБНЫХ ЭКСПЕРТИЗ**

Зарегистрирована в Едином реестре зарегистрированных систем добровольной
сертификации Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии
Российской Федерации

Регистрационный № РОСС RU.И998.04ЖЗБ0 от 11.12.2012г.

 Орган по сертификации:
Некоммерческое партнерство
"Сибирская Гильдия Судебных Экспертов"

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ
№ 177550147

Действителен с «15» октября 2015г. по «14» октября 2018 г.

Настоящий сертификат удостоверяет, что:

Топилин Сергей Васильевич
*является компетентным и соответствует требованиям Системы добровольной
сертификации деятельности судебных экспертов и судебно-экспертных организаций,
осуществляющих производство судебных экспертиз в области:*

**«Применение хроматографических методов при исследовании
объектов судебной экспертизы»**

Основание для выдачи сертификата: Решение экспертной комиссии № 104
от 15 октября 2015г.

 Руководитель органа  А.Н. Дударев



Приложение 5. Сертификаты соответствия экспертного учреждения.

INTERNATIONAL QUALITY STANDART



МЕЖДУНАРОДНЫЙ
СТАНДАРТ
КАЧЕСТВА

INTERNATIONAL
QUALITY
STANDART

**Система добровольной сертификации
«МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА»
(СИСТЕМА «МСК»)**

Зарегистрирована в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии
Регистрационный номер в едином реестре зарегистрированных
Систем добровольной сертификации
РОСС RU.3707.04ЮАЕ0

Орган по сертификации «Современные Стандарты Качества»
115533 г. Москва, проспект Андропова д.22, тел.: 8-800-250-92-90; +7(499)951-01-90

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ RU.MCK.009.005.CM.0516

Срок действия с 31 августа 2015 г. по 30 августа 2018 г.

Выдан: **Обществу с ограниченной ответственностью
«Центр химических исследований»**
107143, г. Москва, ул. Вербная, д.8, стр. 5, офис 207
ОГРН: 1137746231314, ИНН: 7705535640

Настоящий сертификат удостоверяет, что
**Система менеджмента качества при осуществлении видов работ,
указанных в приложении к настоящему сертификату соответствия**

соответствует требованиям:
ГОСТ ISO 9001-2011 (ISO 9001:2008, IDT) «Система менеджмента качества. Требования»

Основания для выдачи:
Решение экспертной комиссии ОС «Современные Стандарты Качества» № 314 от 31.08.2015 г.

Действие сертификата соответствия не имеет территориальных ограничений

Руководитель органа по сертификации		Эксперт
		
Ю.А. Прохоров		В.С. Цой

Зарегистрирован в Реестре Системы «Международный стандарт качества» 31 августа 2015 г.

Подтверждение действия сертификата соответствия:

30.08.2016г.	30.08.2017г.
м.п.	м.п.

Сертификат соответствия без подтверждения его действия недействителен.

№425100

INTERNATIONAL QUALITY STANDART



**Система добровольной сертификации
«МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА»
(СИСТЕМА «МСК»)**

Зарегистрирована в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии
Регистрационный номер в едином реестре зарегистрированных
Систем добровольной сертификации
РОСС RU.3707.04ЮАЕ0

Орган по сертификации «Современные Стандарты Качества»
115533 г. Москва, проспект Андропова д.22, тел.: 8-800-250-92-90; +7(499)951-01-90

**ПРИЛОЖЕНИЕ К СЕРТИФИКАТУ СООТВЕТСТВИЯ
№ RU.MSK.009.005.CM.0516
Страница №1**

Виды работ:

1. Работы в области проведения испытаний:
 - 1.1. Пищевых продуктов.
 - 1.2. Воды питьевой технической сточной и побочных продуктов водного хозяйства.
 - 1.3. Лекарственных средств.
 - 1.4. Биологически-активных добавок к пище и спортивного питания.
 - 1.5. Парфюмерно-косметической продукции.
 - 1.6. Нефти и нефтепродуктов.
 - 1.7. Угля, торфа, топлива.
 - 1.8. Металлов сплавов и металлических изделий.
 - 1.9. Продукции неорганической и органической химии.
 - 1.10. Полимеров пластических масс и изделий из резины и пластмассы.
 - 1.11. Минеральных удобрений.
 - 1.12. Лакокрасочной продукции.
 - 1.13. Бытовой химии.
 - 1.14. Объектов окружающей среды: вода, воздух, почва, отходы.
2. Работы в области проведения судебных экспертиз:
 - 2.1. С применением методов молекулярной спектроскопии.
 - 2.2. С применением методов атомной спектроскопии.
 - 2.3. С применением рентгенографических методов.
 - 2.4. С применением рентгеноспектральных методов и методов электронной микроскопии.
 - 2.5. С применением хроматографических методов.
3. Проведение научных исследований.
 - 3.1. В области аналитической и физической химии.
 - 3.2. В области органического синтеза.
4. Работы в области разработок методик и рецептур.

Руководитель органа
по сертификации

Ю.А. Прохоров



Эксперт

В.С. Цой

Приложение без сертификата соответствия недействительно.

№425101


СЕРТИФИКАТ.RU
СИСТЕМА ДОБРОВОЛЬНОЙ
СЕРТИФИКАЦИИ

Зарегистрирована в Едином реестре
зарегистрированных систем добровольной сертификации
Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии
Российской Федерации

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР РОСС RU. И864.04ФВН0

Орган по сертификации АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЦЕНТР СЕРТИФИКАЦИИ, ТЕХНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И ИССЛЕДОВАНИЙ
"СЕРТИФИКАТ.РУ" (АНО "СЕРТИФИКАТ.РУ")

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ 241-10 Срок действия
с 10 ноября 2014 г.
по 10 ноября 2017 г.

Настоящий сертификат удостоверяет, что

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«ЦЕНТР ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»**

(ФИО, название организации)

соответствует требованиям системы и сертифицирован(а) в качестве
судебного эксперта (судебной экспертной организации) в области

Экспертиза материалов, веществ и изделий из них

(область специализации)

Основание для выдачи сертификата
Решение Аттестационной комиссии № 150 от 10 ноября 2014 г.

Руководитель органа
по сертификации  И.В. Вашуркин
(подпись) (инициалы, фамилия)

