



**ЦЕНТР
ХИМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТА

по результатам химического исследования

№14-01/16

от «22» января 2016 г.

«14» января 2016 г., 10 час. 00 мин.
(дата, время начала производства исследования)

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

г. Москва
(место производства исследования)

Основание производства исследования:

Запрос №14-01-4/16 от 21 января 2016 г.

Специалист, выполнивший исследование:

Топилин Сергей Васильевич

«Центр химических исследований»
Общество с ограниченной ответственностью



ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

I. «22» января 2016 года в ООО «Центр химических исследований» поступил запрос на проведение химического исследования.

II. При запросе на исследование представлены материалы:

Образец лекарственного препарата Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets.

III. На разрешение специалиста поставлены следующие вопросы:

1. Определение подлинности представленного на исследование препарата;
2. Определение чистоты представленного на исследование препарата;
3. Определение количественного содержания активного действующего вещества в представленном на исследование препарате.

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), сертифицирован в качестве негосударственного судебного эксперта (Сертификат соответствия № 003558 Палаты судебных экспертов по специальности: «Основы судебной экспертизы», 2012г.), 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.MCK.009.005.CM.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. Сканирующий электронный микроскоп HitachiTM 3000, система микроанализа BruckerQuantex 70 EDS;

VI. Перечень использованной литературы:

1. Государственный Реестр лекарственных средств;
2. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N // Engl J Med 2012;366:216–224;
3. 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 sofosbuvir in human plasma // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 107 (2015) 409 – 418;
4. Е.А. Ушкалова «Новые препараты для лечения вирусного гепатита C: фокус на софосбувир» // «Фарматека» // 2014 / №14, с 24-28;
5. 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.
6. Рентгенофлуоресцентный анализ. Джесси Рассел. – 2013 г. – 103 с.
7. Большой химический справочник. А.И. Волков И.М. Жарский. – Изд. Современная школа, 2005 г.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Описание объекта исследования.

Объект исследования №3 представляет собой таблетки препарата Hecinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets. Номер партии (batchNo) – 406625, дата изготовления указанная на упаковке – 12/2015, срок годности – 11/2017. Образец представлен в количестве 1 запечатанная упаковка, содержащая 28 таблеток. Таблетка имеет овальную форму, цвет оболочки – темно-зеленый.

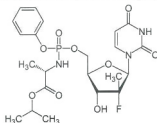
Внешний вид упаковки и таблетки представлен на фотографиях в приложении 1.

Методы.

- Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектором (ВЖЭХ/МС);
- Рентгеноспектральный микроанализ.

Исследование по вопросу 1. *Определение подлинности представленных на исследование препаратов.*

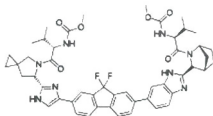
Софосбувир - изопропил(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксопиримидин-1-ил)-4-флюоро-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил]метокси-фенокси-фосфорил]амино]пропаноат. Структурная формула:



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 в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации с другими медикаментами.

Ледипасвир - метил N-[(2S)-1-[(6S)-6-[5-[9,9-дифлуоро-7-[2-[(1S,2S,4R)-3-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутанол]-3-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-3Н-бензимидазол-5-ил]флуорен-2-ил]-1Н-имидазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамит. Структурная формула:



Молекулярная масса – 889,0 а.е.; Брутто-формула – $C_{52}H_{60}F_2N_8O_7$.

Ледипасвир является ингибитором вирусом гепатита С NS5A белка. Применяется в качестве компонента комбинированной схемы противовирусной терапии у взрослых пациентов в комбинации софосбувиром и рибавирином.

Образец №3 был исследован методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором. Для этого с таблетки снималась оболочка, содержимое таблетки измельчали в фарфоровой ступке и экстрагировали диметилформамидом (ДМФА). Диметилформамид обладает высокой растворяющей способностью по отношению к большинству соединений (апротонный диполярный растворитель). Полученный раствор хроматографировали в следующих условиях:

Колонка: ReprosilPurBasicC₁₈ 250x4,6мм, 5 мкм

Буфер А – Вода + 100мкл/л ТФУК;

Буфер В – Ацетонитрил + 100мкл/л ТФУК;

Градиент от 5 до 100% ацетонитрила за 20 минут.

Скорость потока – 1 мл/мин.

На хроматограмме образца, помимо пиков принадлежащих растворителю и системному пику (6,945 мин) был зафиксированы два интенсивных пика со временем удерживания 12,011 и 13,376 мин.

Пик со временем удерживания 12,011 мин. и с соотношением массы к заряду $m/z = 889,6[M+1]$, свидетельствует о том, что в состав образца входит вещество с молекулярной массой 888,6 а.е. Поиск по базе данных показывает, что данная молекулярная масса соответствует молекулярной массе вещества ледипасвир.

Анализа масс-спектра пика со временем удерживания 13,376 мин. показал его принадлежность веществу с молекулярной массой 529 а.е., что соответствует веществу софосбувир.

Хроматограммы и масс-спектры исследуемого образца приведены в приложении 4.

Таким образом, в препарате Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets присутствуют активные действующие вещества ледипасвир и софосбувир, так как пики молекулярных ионов соответствуют литературным данным для ледипасвира и софосбувира.

Исследование по вопросу 2. Определение чистоты представленных на исследование препаратов;

Чистота исследуемого вещества была определена исходя из площади пиков софосбувира и ледипасвира на хроматограмме с УФ-детектором.

Содержание примесей в лекарственном средстве Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets составляет 0,67%.

Исследование по вопросу 3. Определение количественного содержания активного действующего вещества в представленных на исследование препаратах.

Количественное определение проводилось методом рентгеноспектрального микроанализа при помощи сканирующего электронного микроскопа HitachiTM 3000, система микроанализа BrukerQuantax 70 EDS. Результаты элементного анализа представлены в таблице 2. Спектр энергодисперсионный рентгеновский спектр образца №3 представлен в приложении5.

Таблица2. Элементный состав образца №3.

Элемент	Содержание масс. %
C	54,18
O	29,41
N	10,88
P	2,32
F	1,82
Si	0,88
Na	0,34
Mg	0,17

Затем был произведен расчет содержания софосбувира и ледипасвира на массу таблетки. Проведенный расчет показал, что содержание софосбувира в таблетке составляет: 0,401 г, а содержание ледипасвира – 0,090г.

Как видно из полученных значений, количества действующих веществ софосбувира и ледипасвира в препарате Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets с учетом погрешности соответствуют заявленным 0,4 г и 0,9 г соответственно.

ВЫВОД

По результатам проведенного исследования специалист приходит к следующему заключению:

По вопросу 1: *Определение подлинности представленного на исследование препарата.*

В представленном на исследование лекарственном препарате Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets номер партии (batchNo) – 406625, дата изготовления указанная на упаковке – 12/2015, срок годности – 11/2017 содержатся активные действующие вещества софосбувир и ледипасвир.

По вопросу 2: *Определение чистоты представленного на исследование препарата;*

Лекарственный препарат Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets содержит 0,67% примесей.

По вопросу 3: *Определение количественного содержания активного действующего вещества в представленном на исследование препарате.*

В представленном на исследование препарате Hepcinat LP Ledipasvir&Sofosbuvir Tablets. номер партии (batchNo) – 406625, дата изготовления указанная на упаковке – 12/2015, срок годности – 11/2017 по данным рентгеноспектрального микроанализа содержится 401 мг софосбувира и 90 мг ледипасвира.

Специалист



С.В. Топилин

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образца

Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры диметилформамидного раствора образца.

Приложение 3. Энергодисперсионный рентгеновский спектр образца.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.

Приложение 5. Сертификаты учреждения.

Специалист:

С. В. Топилин
(Центр химического исследования)
ООО «ИДХ»

Стр. 7

Приложение.

Приложение 1. Внешний вид образца:

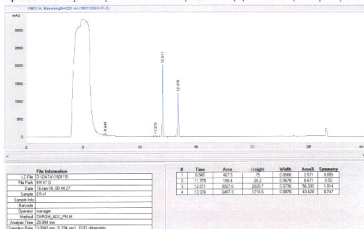


Специалист:

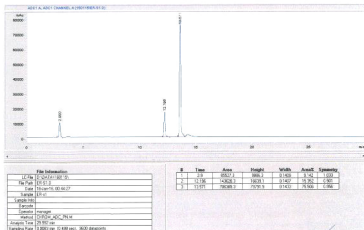
С. В. Топилин
(Центр химических исследований)
ООО «ЛХИ»

Стр. 8

Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры диметилформамидного раствора образца.



Хроматограмма с УФ детектором.

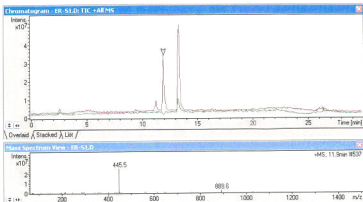


Специалист:

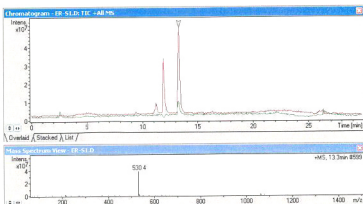
С. В. Толилин
Центр химической безопасности
ООО «ЦРХ»

Стр. 11

Хроматограмма с ELSD детектором.



Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 11,9 мин.



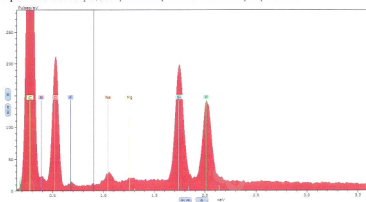
Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 13,3 мин.

Специалист:

С. В. Топилин
Центр химического исследования
ООО «ГРНИ»

Стр. 12

Приложение 3. Энергодисперсионный рентгеновский спектр образца №3.



Специалист:

С. В. Топилин
Центр химического исследования
ООО «ЦХИ»

Стр. 13

Приложение 4. Копия документов, подтверждающих компетенцию специалиста.



Специалист:

С. В. Топакин
Центр компетенции исследователей
ООО «СЭРА»

Стр. 14

ФОРМА № 01-01/16-01

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ПОДЛИННОСТИ КВАЛИФИКАЦИИ

Исходные сведения:

Фамилия

Сергей Васильевич

Дата рождения: 20.01.1962

Место рождения: г. Москва

Пол: мужской

Образование: высшее

Специальность: инженер-механик

Стаж работы: 35 лет

Место работы: ООО «СРОИ»

Должность: главный инженер

Наименование	Виды работ	Сроки
Проектирование, строительство, реконструкция объектов капитального строительства	проектирование, строительство, реконструкция	срок 10 лет
Проектирование, строительство, реконструкция объектов капитального строительства	проектирование, строительство, реконструкция	срок 10 лет
Проектирование, строительство, реконструкция объектов капитального строительства	проектирование, строительство, реконструкция	срок 10 лет

Подпись специалиста: [подпись]

Место работы: ООО «СРОИ»

Должность: главный инженер

Дата: 22.01.2016

Подпись: [подпись]

Место работы: ООО «СРОИ»

Должность: главный инженер

Дата: 22.01.2016

Специалист:

С. В. Топилин
Центр инженерных исследований
ООО «СРОИ»

Стр. 15

**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.И998.04283Б0 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

[Подпись]

А.Н. Дударев

Специалист:

С. В. Топилин
Центр химического исследования
ООО «Гриб»

Стр. 16

Приложение 5. Сертификаты соответствия учреждения.

INTERNATIONAL QUALITY STANDARD



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.3707.04004.00

Орган по сертификации «Современные Стандарты Качества»
115513 г. Москва, проспект Андропова д.22, тел.: 8-800-250-02-00; +7-499-951-01-00

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ

№ RU.MSK.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 ОК «Современные Стандарты Качества» № 314 от 31.08.2015 г.

Действие сертификата соответствия не имеет территориальных ограничений

Руководитель органа
по сертификации

[Подпись]

Ю.А. Прохоров



Эксперт

[Подпись]

В.С. Цой

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

Подтверждение действия сертификата соответствия:

30.08.2016г.

30.08.2017г.

и.п.

и.п.

Сертификат соответствия без подтверждения его действия недействителен.

№425100

Специалист:

С. В. Топилин

Центр химических исследований
ООО «ЦХИ»

Стр. 17

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
СТАНДАРТ
КАЧЕСТВА



INTERNATIONAL
QUALITY
STANDARD

**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
РКСС RU.3707.04K0AEO

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 животного 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. Изделий из пластика, масс и изделий из резины и пластмасс
 - 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 рентгенофлуоресцентных 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 разработки методов и рецензур

Руководитель органа
по сертификации

Ю.А. Прихоров



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.RU" (ИНО "СЕРТИФИКАТ.RU")

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»**
(ФОО, 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. Ващурик**
(подпись) (директор, главный)



Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью

Мисра(ев) С.В. Топилин

