



**ЦЕНТР
ХИМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

Общество с ограниченной ответственностью
«Центр химических исследований»
ОГРН 1137746211314
Тел.: +7(499) 372-22-44, e-mail: cchi@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



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 Natdac *60 Daclatasvir
Dihydruchloride;

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. Прибор органического элементного анализа Thermo Flash 2000.

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 С: 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. Большой химический справочник. А.И. Волков И.М. Жарский. – Изд. Современная школа, 2005 г.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Описание объекта исследования.

Объект исследования представляет собой таблетки препарата Natdac*60Daclatasvir Dihydruchloride круглой формы в оранжевой оболочке. Номер партии (batchNo) – 1900062, дата изготовления/указанная на упаковке – 12/2015, срок годности – 11/2017. Образец представлен в количестве 1 запечатанная упаковка, содержащая 28 таблеток.

Внешний вид упаковки и таблеток представлен на photographиях в приложении 1.

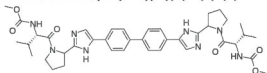
Методы.

- Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектором (ВЖЭХ/МС);
- Органический элементный анализ (прибор органического элементного анализа ThermoFlash 2000);

Исследование по вопросу 1.

Определение подлинности представленных на исследование препаратов.

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-метилбутаноил]-2-пирролидинил]-1Н-имидалоз-4-yl)-4-бифенилил]-1Н-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.

Даклатасвир хорошо растворяется в диметилформамиде, поэтому для дальнейшего анализа образцы №1 и №2 растворяли в диметилформамиде. Полученные растворы 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.

Специалист:

С. В. Топилин

Центр химического исследования
ООО «ЦРХ»

Стр. 4

Скорость потока – 1 мл мин.

Полученные результаты показывают, что на хроматограмме присутствует пик одного основного вещества время удержания 9,5 мин., с соотношением массы к заряду $m/z = 739,6[M+1]$, что свидетельствует о том, что в состав образцов входит одноосновное вещество с молекулярной массой 739,6 а.е. Поиск по базе данных показывает, что данная молекулярная масса соответствует молекулярной массе вещества даклатасвир.

Таким образом, в препарате Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride присутствует активное действующее вещество даклатасвир, так как пики молекулярных ионов соответствуют литературным данным для даклатасвира.

Хроматограммы и масс-спектры исследуемого образца приведены в приложениях 2.

Исследование по вопросу 2.

Определение чистоты представленных на исследование препаратов;

Чистота исследуемого вещества была определена исходя из площади пика даклатасвира на хроматограмме с УФ-детектором.

Согласно данным анализа чистота действующего вещества в препарате Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride – 99,59%.

Хроматограммы и масс-спектры исследуемого образца приведены в приложениях 2.

Исследование по вопросу 3.

Определение количественного содержания активного действующего вещества в представленных на исследование препаратах.

Количественное содержание даклатасвира в исследуемом образце определяли по количеству азота методом органического элементного анализа. Результаты элементного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.Содержание углерода, азота и водорода в образце.

Элемент	Содержание, масс.%
N	3,0148
C	44,7792
H	6,3235

Содержание азота в препарате Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride составило 3,015%. Таким образом, в исследуемом порошке даклатасвир дигидрохлорид присутствует в количестве 21,83%. Средняя масса таблетки составляет 0,309 г, дозировка дигидрохлорида даклатасвира составляет 67 мг/таблетку, в пересчете на даклатасвир 61 мг/таблетку.

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 Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride, номер партии (batchNo) – 1900062, дата изготовления указанная на упаковке – 12/2015, срок годности – 11/2017 активным действующим веществом является даклатосвир.

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

Лекарственный препарат Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride содержит 0,41% примесей.

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

В представленном на исследование препарате Natdac*60 Daclatasvir Dihydruchloride дозировка дигидрохлорида даклатасвира составляет 67 мг/таблетку, в пересчете на даклатосвир 61 мг/таблетку.

Специалист



С.В. Топилин

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образца

Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры диметилформамидного раствора образца №1.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.

Приложение 5. Сертификаты учреждения.

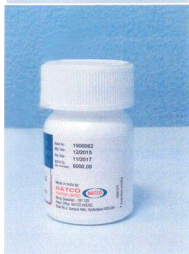
Специалист:

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

Стр. 6

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образца:



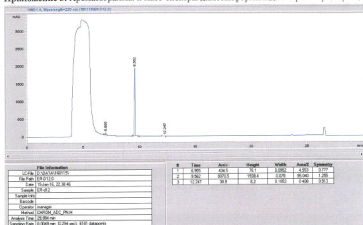
Специалист:

С. В. Топилин
Центр клинических исследований
ООО «ЦРИ»

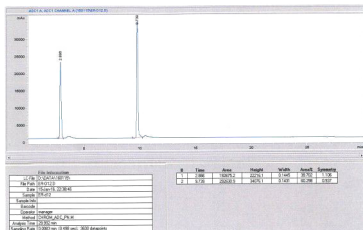
Стр. 7



Приложение 3. Хроматограммы и масс-спектры диметилформамидного раствора образца.



Хроматограмма с УФ детектором.

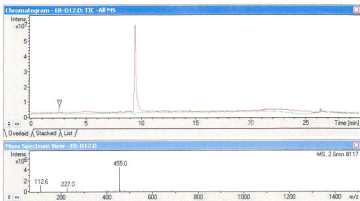


Хроматограмма с ELSD детектором.

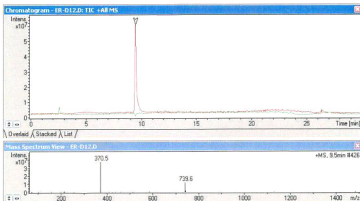
Специалист:

С. В. Топилин
 Центр химического мониторинга
 ООО «Гри»

Стр. 9



Масспектр (отрицательный) пика с временем удерживания 2,6 мин.



Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 9,5 мин.

Приложение 3. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.



Специалист:

С. В. Топилин
Центр криминалистического исследования
ООО «Крим»

Стр. 11

**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 4. 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.3707.04ЮАЕВ

Орган по сертификации «Современные Стандарты Качества»
115533 г. Москва, проспект Андропова д.22, тел.: 8-800-250-02-90; +7(499)951-01-60

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 ОС «Современные Стандарты Качества» № 314 от 31.08.2015 г.

Действие сертификата соответствия не имеет территориальных ограничений

Руководитель органа
по сертификации

Ю.А. Прохоров



Эксперт

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

Специалист:

С. В. Топилин
Центр химических исследований
ООО «ЦХИ»

Стр. 14

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
РОСТ RU.3707.04IOABO

Орган по сертификации «Современные Стандарты Качества»
115533 г. Москва, проспект Андропова д.22, тел.: 8-800-250-92-90; +7(499)931-01-90

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 лобочных 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 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 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 разработки методов и рецентур.

Руководитель органа
по сертификации

Ю.А. Прохоров



Эксперт

В.С. Цой

Приложение без сертификата соответствия недействительно.

№425101

Специалист:

С. В. Топилин
Центр химических исследований
ООО «ЦХИ»

Стр. 15



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.

Подпись руководителя органа по сертификации:  И.В. Ващукин
подпись (полностью, фамилия)



Прошито, пронумеровано и
скреплено печатью

(подпись)

К.В. Топилин

