



**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

№ 05-06-3/19

от «21» июня 2019 г.

«07» июня 2019 г., 10 час. 00 мин.
(дата, время начала производства исследования)

«21» июня 2019 г., 18 час. 00 мин.
(дата, время окончания производства исследования)

г. Москва
(место производства исследования)

Основание производства исследования:

Запрос [REDACTED] № 05-06-3/19 от 05 июня 2019 г.

Специалист, выполнивший исследование:

Топилин Сергей Васильевич

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

I. «05» июня 2019 года в ООО «Центр химических исследований» поступил запрос [REDACTED] на проведение химического исследования.

II. При запросе на исследование представлены материалы:

1. «Hetgra Dolutegravir Tablets 50 mg» производство компании HEET HEALTH CARE. В составе препарата заявлено действующее вещество Долутегравир 50 мг.

III. На разрешение специалиста поставлены следующие вопросы:

1. Определение наличия долутегравира в составе препарата, представленном на исследование.
2. Количественное определение долутегравира в составе препарата, представленном на исследование.

IV. Проведение исследования поручено Топилину Сергею Васильевичу.

Сведения о специалисте: Топилин Сергей Васильевич - эксперт-химик, имеет высшее химическое образование (Диплом химического факультета Ростовского государственного университета ДВС № 0886528, 2001 г), имеет свидетельство о повышении квалификации при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» по программе «Современные требования к упаковке, маркировке и хранению лекарственных средств», Прошел стажировку на кафедре организации производства и реализации лекарственных средств фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова по программе «Повышение квалификации специалистов, ответственных за качество, упаковку и маркировку лекарственных средств, в том числе уполномоченных лиц», Прошел обучение по программе повышения квалификации судебных экспертов по специальности: «Основы судебной экспертизы» в 2012 г. Имеет сертификат о компетентности в качестве

судебного эксперта №0196 в области «Применение хроматографических методов при исследовании объектов судебной экспертизы» от 18.10.18 г., стаж работы по специальности – с 2001 года (свыше 17 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.11886 действителен до 30.08.2022 г).

ООО «Центр химических исследований» аккредитовано на проведение судебных экспертиз и исследований (Свидетельство об аккредитации серии А № 69/18 от 23.06.2018) и соответствует требованиям к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий ГОСТ ИСО / МЭК 17025-2009 (Аттестат аккредитации испытательной лаборатории №RU.НЦСС.АЛ.030 от 22.11.2018 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, использованного во время проведения исследования:

1. ВЭЖХ / хроматомасс спектрометр Agilent 1200 Series;
2. Ультразвуковая ванна Ya Xun YX2100;
3. Весы лабораторные OhausRV313;
4. Мерные колбы;
5. Воронки;

6. Пипетки.

VII. Перечень использованной литературы:

1. Государственный Реестр лекарственных средств;
2. Патентный фонд лекарственных препаратов. Компания ViiV Healthcare и Патентный фонд лекарственных препаратов расширяют лицензионное соглашение по долутегравиру для всех стран с низким уровнем дохода.
3. Food and Drug Administration, GlaxoSmithKline. Prescribing information and patient information leaflet for Tivicay.
4. The electronic Medicines Compendium. European Summary of Prescribing Information. Tivicay.
5. Практическое руководство по жидкостной хроматографии. Сычев К.С. - Москва: Техносфера, 2010. - 272 с.
6. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография - Е.Л.Стыскин, Л.Б.Ициксон, Е.В.Брауде.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Описание объектов исследования.

Объект исследования представляет собой лекарственный препарат «Hetgra Dolutegravir Tablets 50 mg» производство компании HEET HEALTH CARE, серия – HDL-001, дата производства – DEC-2018, годен до – NOV-2020. В составе препарата заявлено действующее вещество Долутегравир 50 мг. Таблетка круглой формы голубоватого цвета. В упаковке 30 таблеток. Целостность представленной на исследование упаковки не нарушена.

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

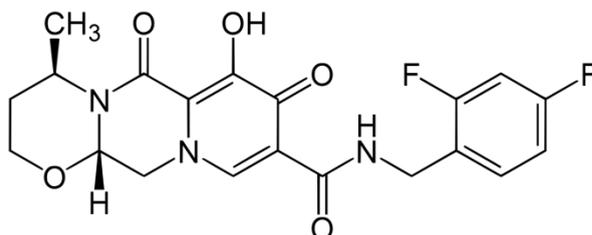
Методы.

- Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектором (ВЭЖХ/МС).

Исследование по вопросу 1.

Определение наличия долутегравира в составе препарата, представленном на исследование.

Долутегравир — противовирусное средство для лечения ВИЧ из класса ингибиторов интегразы второго поколения. Препарат также известен как «S/GSK1349572», «GSK1349572», «SV 572», «572». Долутегравир изобретен и запатентован компаний «ViiV Healthcare» (совместное предприятие «GlaxoSmithKline» и «Pfizer»), выпускается под коммерческим названием Тивикай (англ. Tivicay), а также в составе комбинированного препарата Триумек (англ. Triumeq). Структурная формула:



Брутто-формула - $C_{20}H_{19}F_2N_3O_5$. Молекулярная масса – 419,38 г/моль.

Готовили раствор образца в диметилформамиде (ДМФА). Для этого таблетку образца измельчали в фарфоровой ступке до однородного состояния и брали навеску 0,0538 г и растворяли в ДМФА в мерной колбе объемом 25 мл. Для лучшей экстракции раствор помещали в ультразвуковую ванну. Диметилформамид обладает высокой растворяющей способностью по отношению к большинству соединений (апротонный диполярный растворитель). Полученный раствор хроматографировали в следующих условиях:

Колонка: ReprosilPurBasicC18 250x4,6 мм, 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.

Результаты анализа.

На хроматограмме образца, помимо пика принадлежащего растворителю были зафиксированы два пика со временем удерживания 12,497 и 14,568 мин.

Анализ масс-спектра со временем удержания 14,7 мин. и с соотношением массы к заряду $m/z = 420,3[M+1]$ и образованием аддукта с $m/z = 839,5[2M+1]$ свидетельствует о том, что в состав образца входит вещество долутегравир.

Обнаружено небольшое количество примесей.

Хроматограммы и масс-спектры образца представлены в приложении 2.

Таким образом, было установлено, что исследуемый препарат содержит долутегравир.

Исследование по вопросу 2.

Количественное определение долутегавира в составе препарата, представленном на исследование.

Для количественного определения содержания долутегавира в образце готовили раствор известной концентрации объекта исследования и стандартный раствор долутегавира с концентрацией 0,332 мг/мл.

Для этого брали навеску 8,3 мг чистого долутегавира и растворяли в ДМФА в мерной колбе объемом 25 мл. Для лучшей экстракции раствор озвучивали в ультразвуковой ванне.

По площади пиков исследуемого образца и пика стандартного образца определяли содержание долутегавира в образце.

Хроматограммы и масс-спектры стандартного раствора долутегавира представлены в приложении 3.

После проведения соответствующих расчетов было определено содержание долутегавира в таблетке образца равное 56,28 %.

Масса таблетки образца составляет 420 мг. Таким образом, после проведения соответствующих расчетов было определено содержание долутегавира составляет 38,68 мг на таблетку исследуемого образца.

Содержание вспомогательных веществ – 381,32 мг на таблетку образца.

ВЫВОД

По результатам проведенного исследования специалист приходит к следующему заключению:

По вопросу 1: *Определение наличия долутегравира в составе препарата, представленном на исследование.*

Лекарственный препарат «Hetgra Dolutegravir Tablets 50 mg» производство компании HEET HEALTH CARE, серия – HDL-001, дата производства – DEC-2018, годен до – NOV-2020. Содержит заявленное активное вещество – долутегравир. Обнаружено небольшое количество примесей (относительное содержание 3,381%).

По вопросу 2: *Количественное определение долутегравира в составе препарата, представленном на исследование.*

В лекарственном препарате «Hetgra Dolutegravir Tablets 50 mg» производство компании HEET HEALTH CARE, серия – HDL-001, дата производства – DEC-2018, годен до – NOV-2020 содержание долутегравира составляет 38,68 мг на 1 таблетку.

Содержание вспомогательных веществ – 381,32 мг на 1 таблетку.

Специалист

С.В. Топилин

Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образца.

Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры образца.

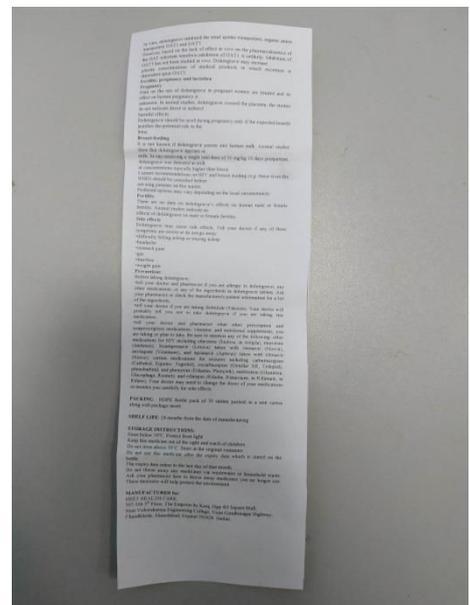
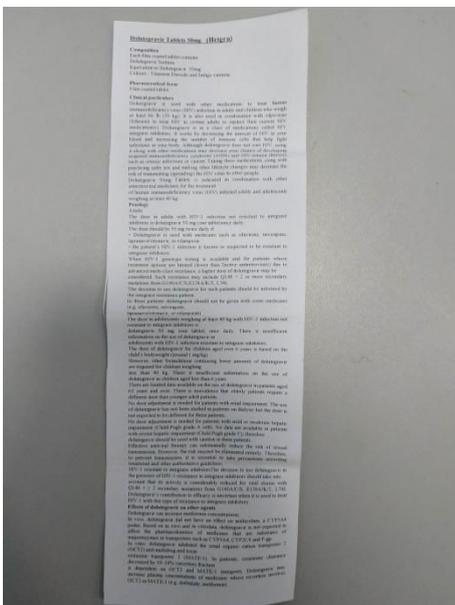
Приложение 3. Хроматограммы и масс-спектры стандартного раствора долутегравира.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.

Приложение 5. Сертификаты соответствия экспертного учреждения.

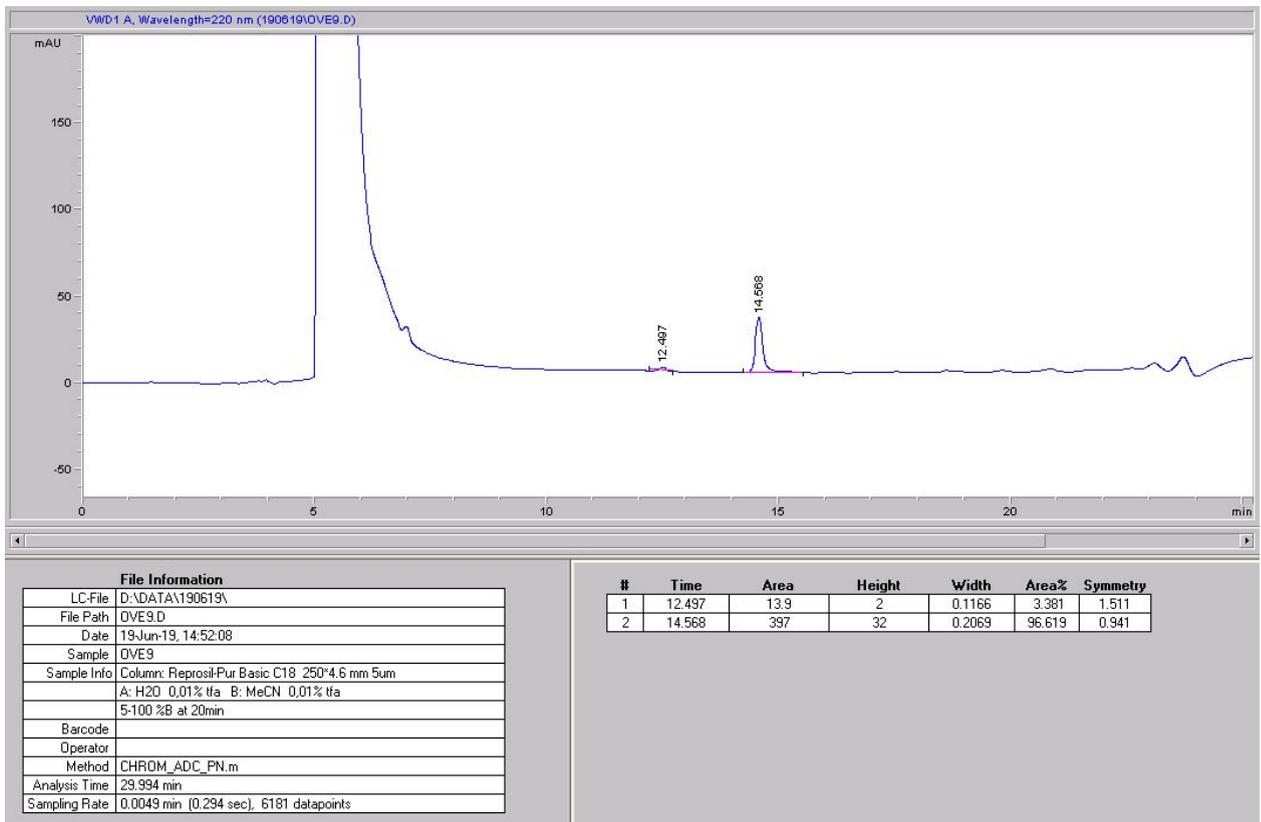
Приложения.

Приложение 1. Внешний вид образца.

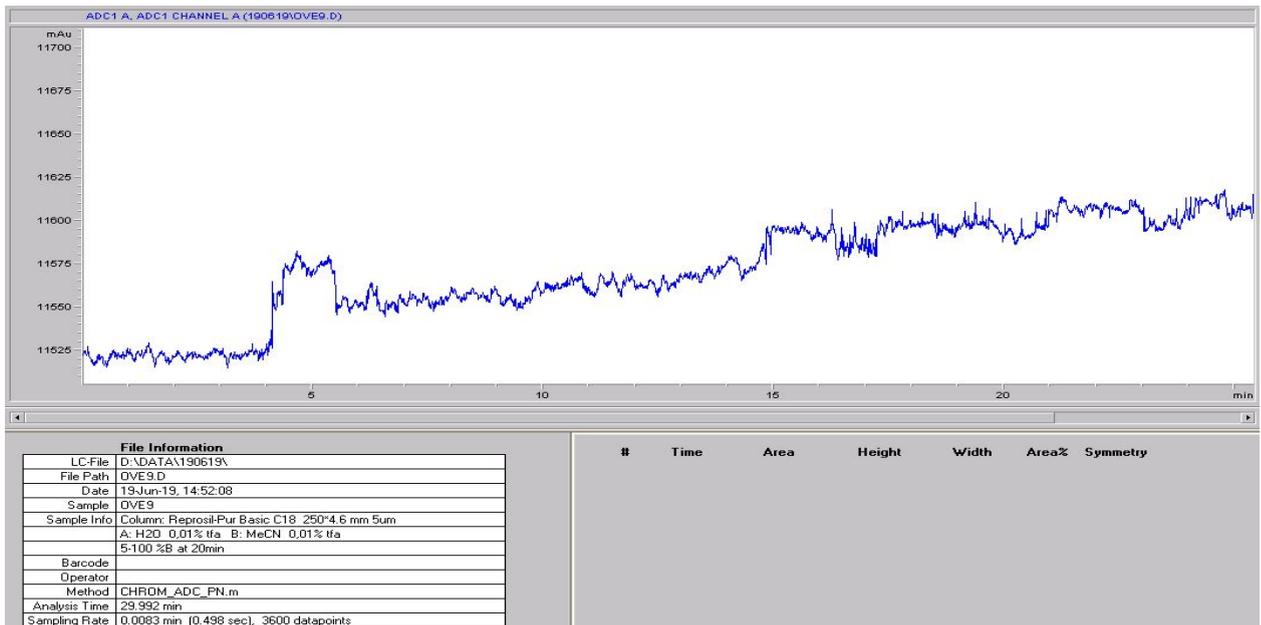




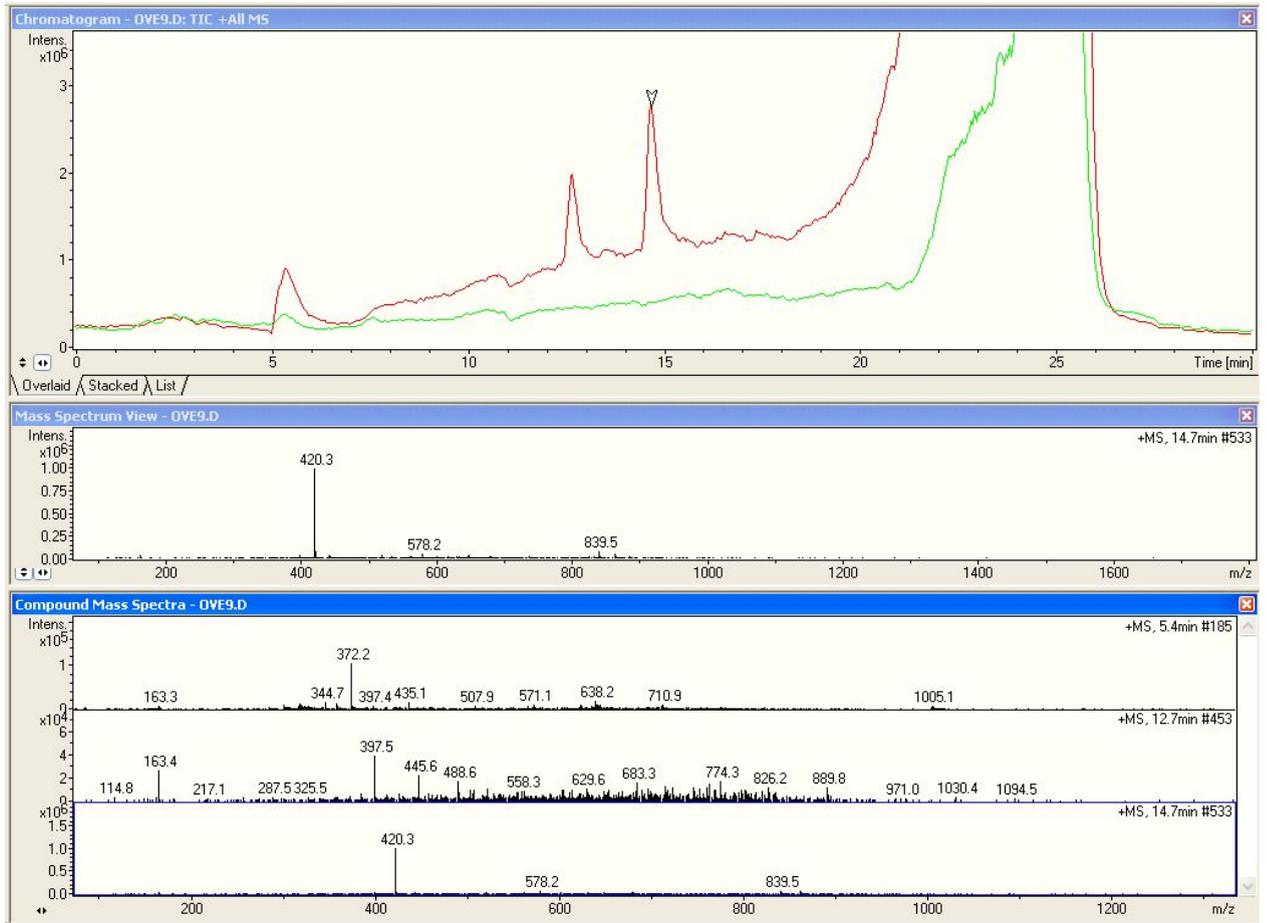
Приложение 2. Хроматограммы и масс-спектры образца.



Хроматограмма с УФ детектором.

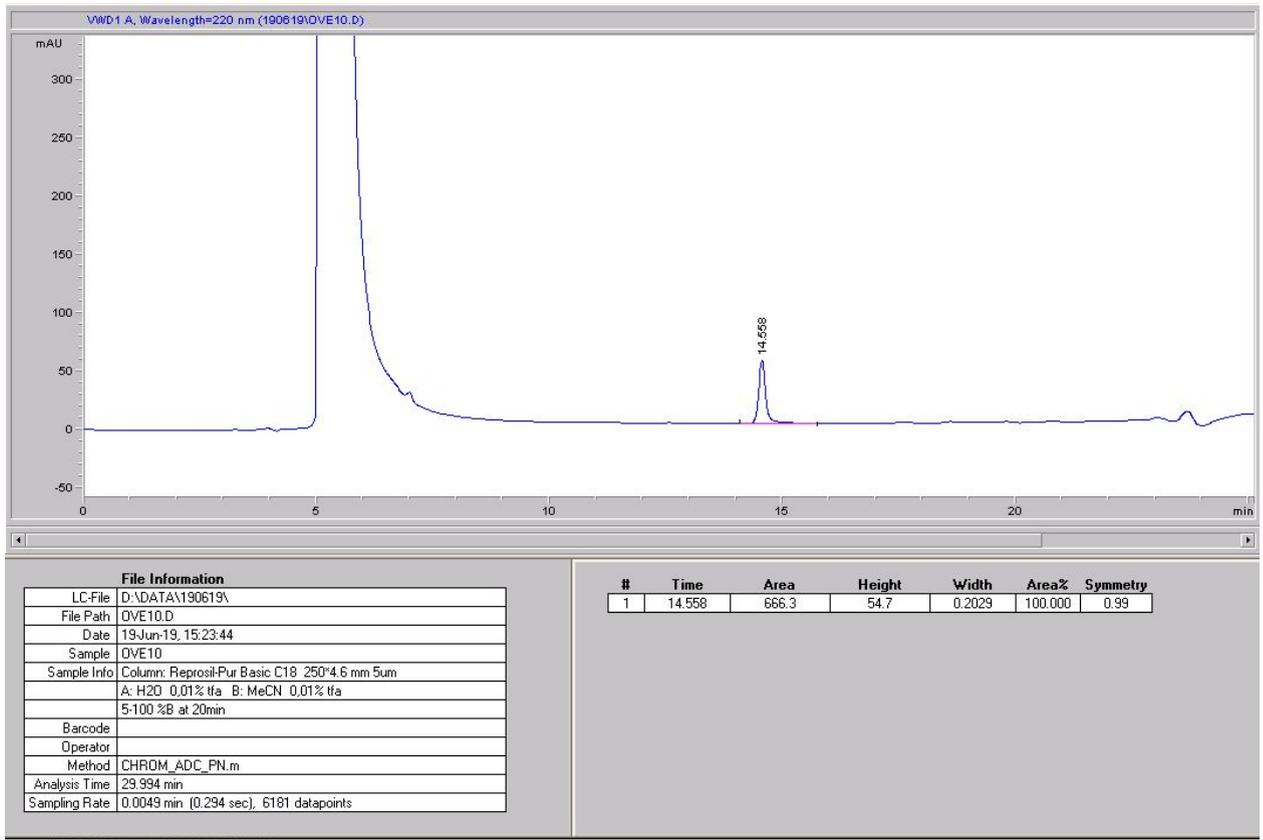


Хроматограмма с ELSD детектором.

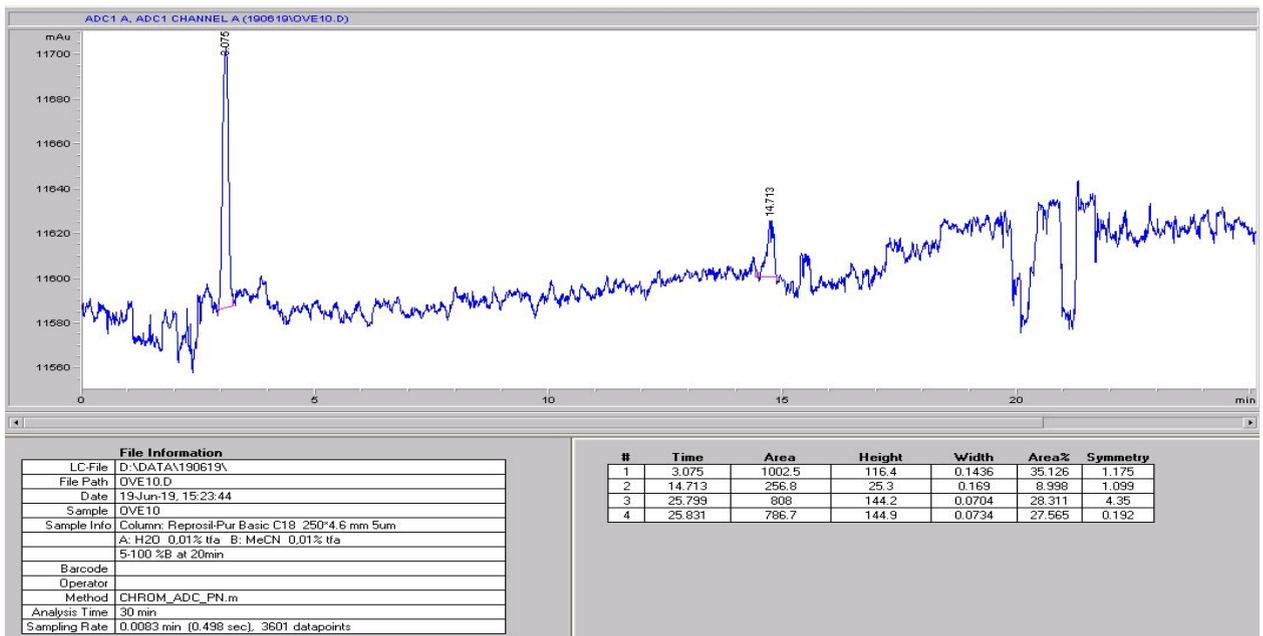


Масспектр (положительный) пика 5.5 мин; 12.7 мин. 14.7 мин.

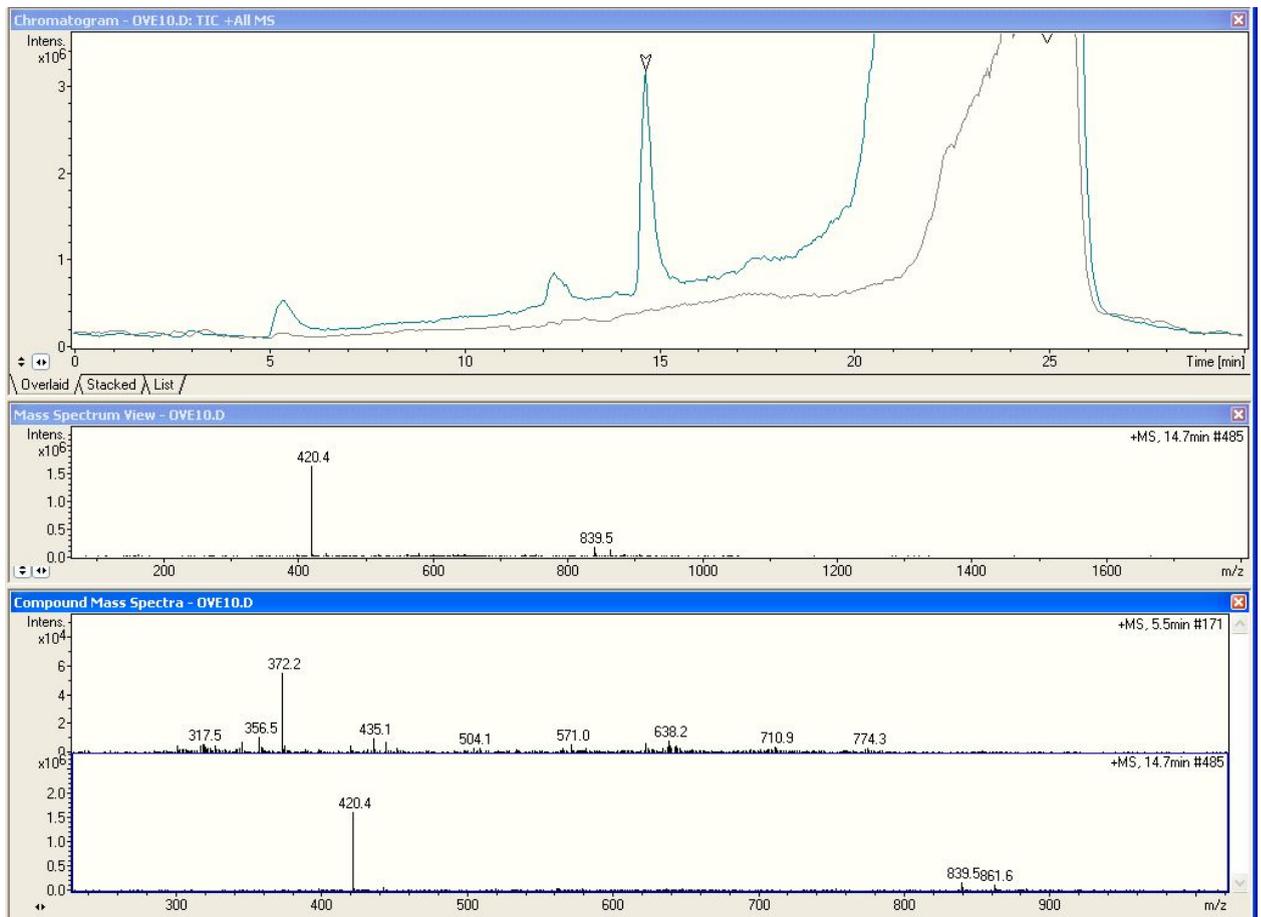
Приложение 3. Хроматограммы и масс-спектры стандартного раствора долутегравира.



Хроматограмма с УФ детектором.



Хроматограмма с ELSD детектором.



Масспектр (положительный) пика 5.5 мин; 14.7 мин.

Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.



Приложение 5. Сертификаты соответствия экспертного учреждения.



