



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТА**

**по результатам химического исследования**

**№ 07-12/15**

**от «15» декабря 2015 г.**

«07» декабря 2015 г., 10 час. 00 мин.  
(дата, время начала производства исследования)

«15» декабря 2015 г., 18 час. 00 мин.  
(дата, время окончания производства исследования)

г. Москва  
(место производства исследования)

### **Основание производства исследования:**

Запрос Страшнова Евгения Владимировича №07-12/15 от 7 декабря 2015 г.

### **Специалист, выполнивший исследование:**

Топилин Сергей Васильевич

## **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.**

**I.** «07» декабря 2015 года в ООО «Центр химических исследований» поступил запрос Страшнова Евгения Владимировича на проведение химического исследования.

**II. При запросе на исследование представлены материалы:**

Крем от псориаза «Цикум Баксиан» в количестве 1 тубик (20 г).

**III. На разрешение специалиста поставлены следующие задачи:**

1. Химический анализ крема «Цикум Баксиан» на наличие в нем гормонов, кортикостероидов.

2. Содержатся ли в представленном на исследование креме флуоцинолона ацетонид.

**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.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..

#### **VI. Перечень использованной литературы:**

1. 1. Государственный Реестр лекарственных средств.
2. A. Chmielewska , L. Konieczna, and H. Lamparczyk// Acta Chromatographica, No. 16, 2006 // Development of a reversed-phase HPLC method for analysis of flucinolone acetonid in gel and oinment.
3. Extraction of Corticosteroids using 96-well Supported Liquid Extraction (SLE) and LC-MS/MS Analysis Lee Williams, Matthew Cleeve, Helen Lodder, Steve Jordan, Richard Calverley & Joanna Smith Biotage GB Limited, Dyffryn Business Park, Ystrad Mynach, Mid Glamorgan, CF82 7RJ, UK
4. *Ádám Tölgyesi*// Determination of Corticosteroids in Different Matrices using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry// Theses of Ph.D. dissertation.

## ИССЛЕДОВАНИЕ

### Описание объекта исследования.

Объект исследования представляет собой белый густой крем в зеленом тюбике с названием «QICUN BAXIAN» 20г.

Внешний вид образца представлен на фотографиях в приложении 1.

### Методы.

- Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектором (ВЭЖХ / хроматомасс спектрометр Agilent 1200 Series).

### Исследование по задаче:

1. *Химический анализ крема «Цикум Баксиан» на наличие в нем гормонов, кортикостероидов.*

Кортикостероиды — общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых исключительно корой надпочечников, но не половыми железами, и не обладающих ни эстрогенной, ни андрогенной, ни гестагенной активностью, но обладающих в той или иной степени либо глюкокортикоидной, либо минералокортикоидной активностью.

Различают шесть групп кортикостероидов:

Группа А — Гидрокортизоны:

Hydrocortisone, hydrocortisone acetate, cortisone acetate, tixocortol pivalate, prednisolone, methylprednisolone, prednisone.

Группа В — Ацетониды:

Triamcinolone acetonide, triamcinolone alcohol, mometasone, amcinonide, budesonide, desonide, fluocinonide, fluocinolone acetonide, and halcinonide.

Группа С — Бетаметазоны:

Betamethasone, betamethasone sodium phosphate, dexamethasone, dexamethasone sodium phosphate, fluocortolone.

Группа D — Эфиры ранее перечисленных соединений.

Группа D<sub>1</sub> — Галогенпроизводные

Hydrocortisone-17-valerate, halometasone, alclometasone dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone dipropionate, prednicarbate, clobetasone-17-butyrate, clobetasol-17-propionate, fluocortolone caproate, fluocortolone pivalate, fluprednidene acetate.

Группа D<sub>2</sub> — Лабильные эфиры метаболизирующиеся в организме в биологически-активные формы кортикостероидов:

Hydrocortisone-17-butyrate, hydrocortisone-17-aceponate, hydrocortisone-17-buteprate, ciclesonide, prednicarbate.

Для определения наличия кортикостероидов в исследуемом образце, образец исследуемого крема растворяли в диметилформамиде. Полученный раствор хроматографировали в следующих условиях:

Колонка: Reprosil Pur Basic C18 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.

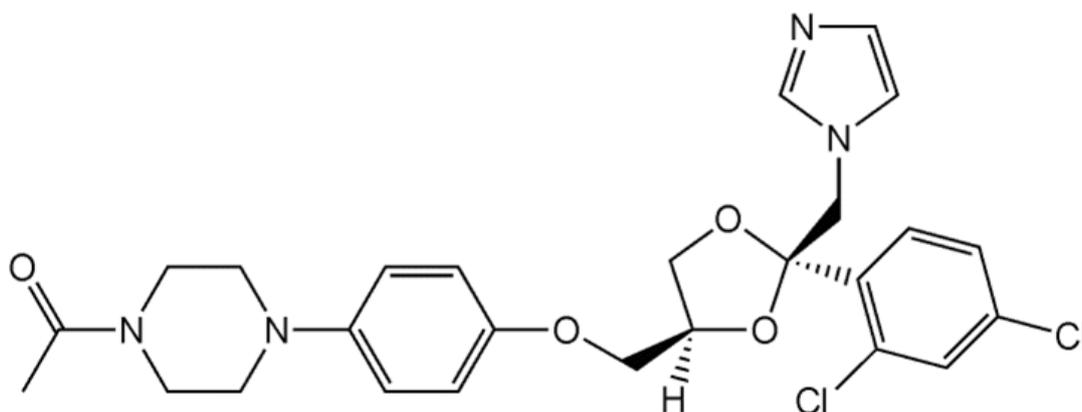
Полученные результаты показывают, что на хроматограмме, помимо пика диметилформамида, присутствует пик одного основного вещества - время удержания – 11,55 минут, с соотношением массы к заряду  $m/z = 531,5[M+1]$ . Поиск по базы данных масс-спектрального анализа показывает, что данная величина соответствует веществу кетоконазол. С целью подтверждения полученных данных нами была проведена фрагментация молекулярного иона 531,5. В соответствии с литературными данными пик молекулярного иона 531,5 соответствующий молекулярной массе кетоконазола, должен давать пик дочернего иона  $m/z = 489,2$ . В условиях фрагментации (MS/MS) был получен пик дочернего иона равный 489,3, что доказывает, что основным веществом в образце является кетоконазол.

Хроматограммы и масс-спектры исследуемого образца приведены в Приложении 2 и 3.

На полученной хроматограмме производилась идентификация пиков молекулярных ионов (соответствующие молекулярной массе вещества +1) и сравнение с базой данных и литературными данными. Так например преднизолон имеет молекулярную массу около 360. Соответствующий ему пик на хроматограмме должен иметь значение 361. На хроматограмме нет пиков соответствующих преднизолону, гидрокортизону, бетаметазону и других наиболее часто используемых кортикостероидов.

### **Кетаканазол**

В соответствии с Государственным Реестром лекарственных средств кетоканазол является действующим противогрибковым лекарственным препаратом, производным имидазола и имеет следующую структурную формулу:

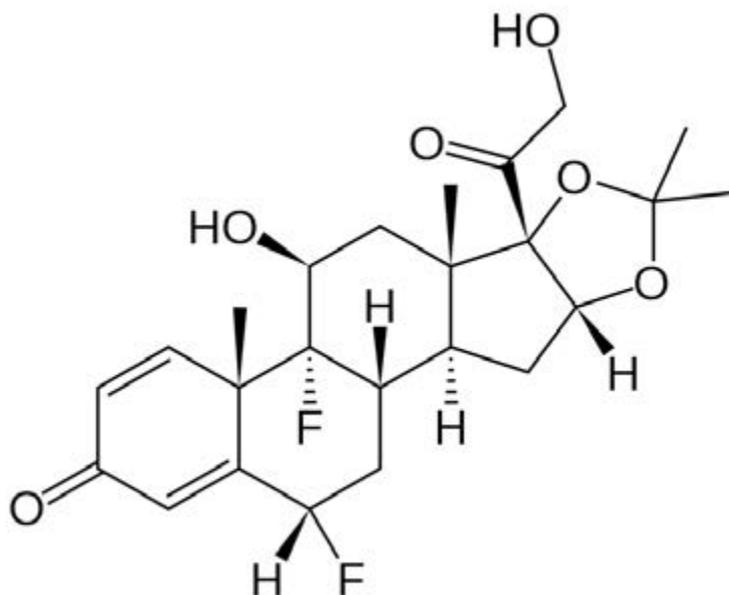


Кетоконазол, как химическое вещество, представляет собой цис-1-Ацетил-4-[4[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин. Эмпирическая формула даклатасвира:  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ . Молекулярная масса 531,43 г/моль.

Фармакологическое действие - противогрибковое, фунгистатическое, фунгицидное, антиандрогенное. Тормозит синтез эргостерола, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибки теряют способность к образованию нитей и колоний), нарушает проницаемость клеточной стенки. Активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и плесневых грибов, возбудителей системных микозов.

2. Содержатся ли в представленном на исследование креме флуоцинолона ацетонид.

Флуоцинолона ацетонид - глюкокортикоидный, противовоспалительный, противоаллергический, противозудный препарат. Имеет следующую структурную формулу:



Флуоцинолона ацетонид, как химическое вещество, представляет собой (6-альфа,11-бета,16-альфа)-6,9-Дифтор-11,21-дигидрокси-16,17-[(1-метилэтилиден) бис(окси)]-прегна-1,4-диен-3,20-дион. Эмпирическая формула флуоцинолона ацетонида:  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ . Молекулярная масса 452,48 г/моль.

Флуоцинолона ацетонид применяется при острых и тяжелых неинфицированных воспалительных поражениях кожи, в т.ч. экзема различного генеза и локализации, атопический дерматит, псориаз (в т.ч. волосистой кожи головы), красный плоский лишай, себорейный дерматит (в т.ч. волосистых участков кожи), кожный зуд различного генеза, дискоидная красная волчанка, аллергические заболевания кожи, многоформная эритема, почесуха, ожоги I степени, солнечные ожоги, укусы насекомых.

В результате идентификации пика флуоцинолона ацетонида 452,5[M+1], пик флуоцинолона ацетонида не обнаружен.

## ВЫВОД

По результатам проведенного исследования специалист приходит к следующему заключению:

### **По задаче 1:..**

*Химический анализ крема «Цикум Баксиан» на наличие в нем гормонов, кортикостероидов.*

В креме «Цикум Баксиан» гормоны и кортикостероиды не обнаружены, однако в состав образца мази представленной на исследование входит вещество кетоконазол, который является активным действующим веществом противогрибковых лекарственных средств.

### **По задаче 2:**

*Содержатся ли в представленном на исследование креме флуоцинолона ацетонид.*

В представленном на исследование креме флуоцинолона ацетонид не обнаружен.

Специалист

С.В. Топилин

### **Приложения.**

**Приложение 1.** Внешний вид образца

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

**Приложение 3.** Фрагментация пика 531,5.

**Приложение 4.** Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.

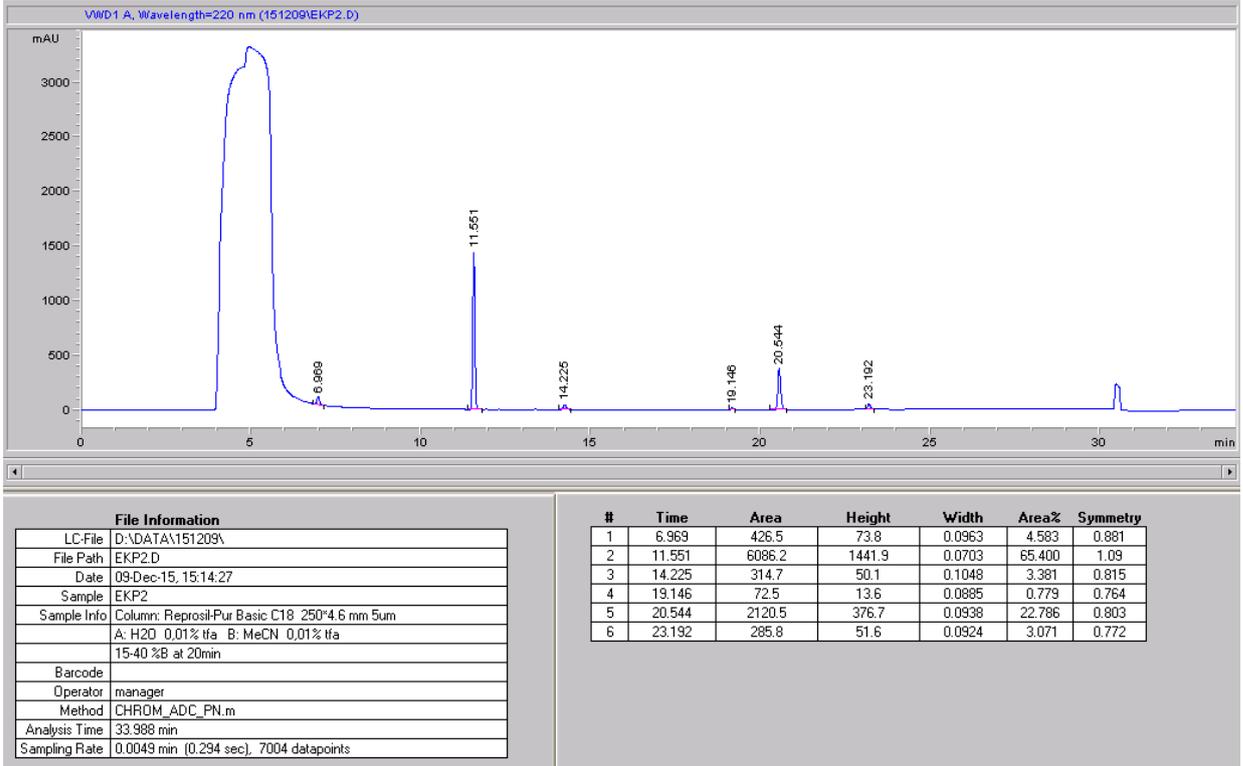
**Приложение 5.** Сертификаты соответствия учреждения.

**Приложения.**

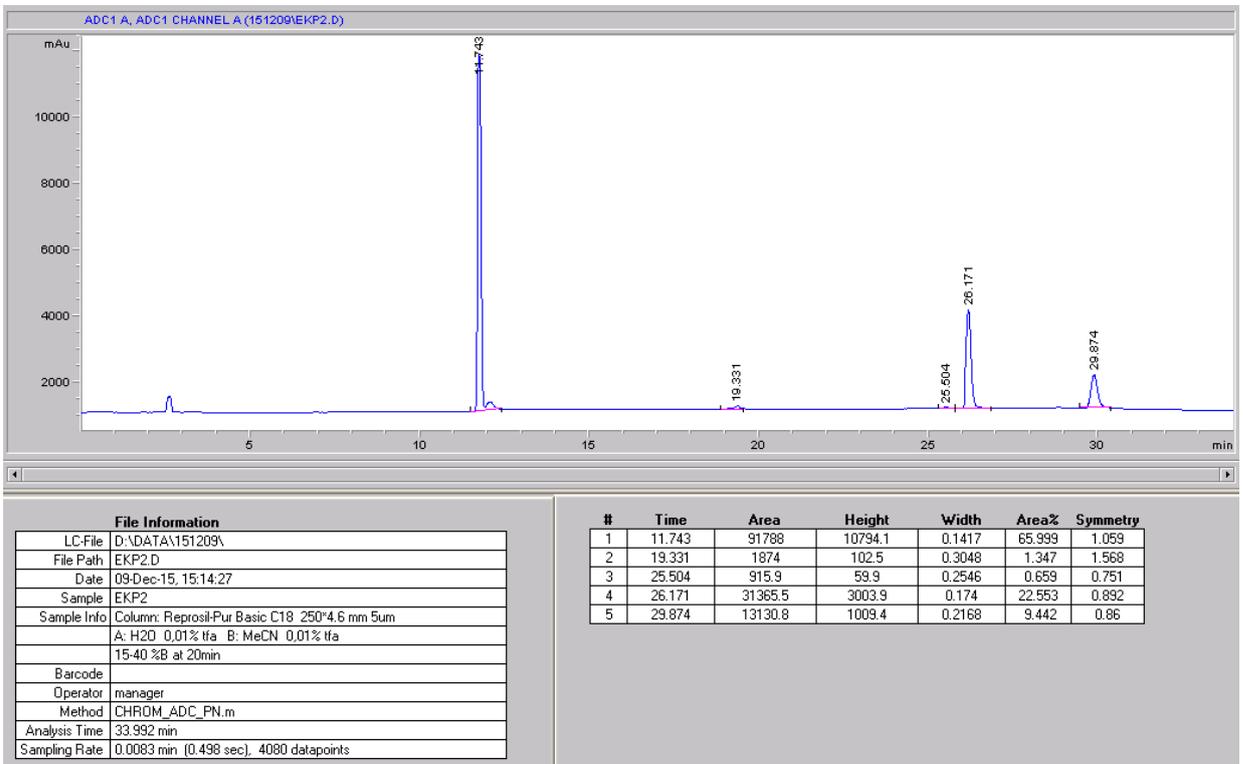
**Приложение 1. Внешний вид образца.**



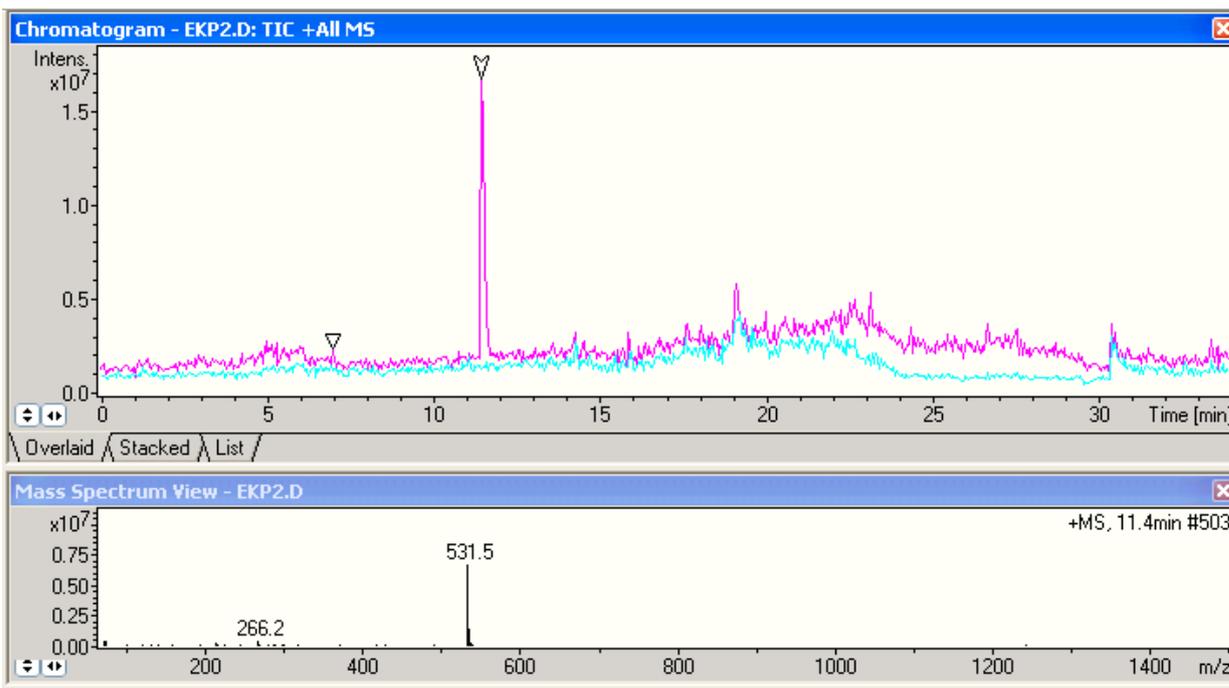
Приложение 2.. Хроматограммы и масс-спектры диметилформамидного раствора образца.



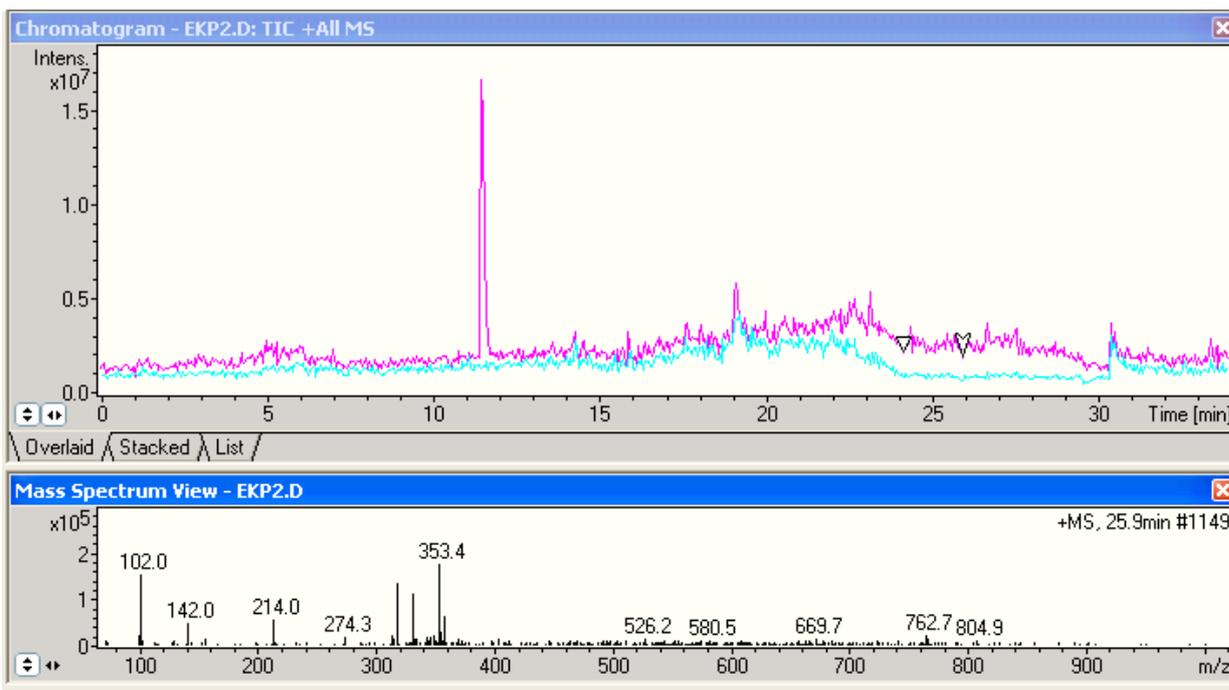
Хроматограмма с УФ детектором.



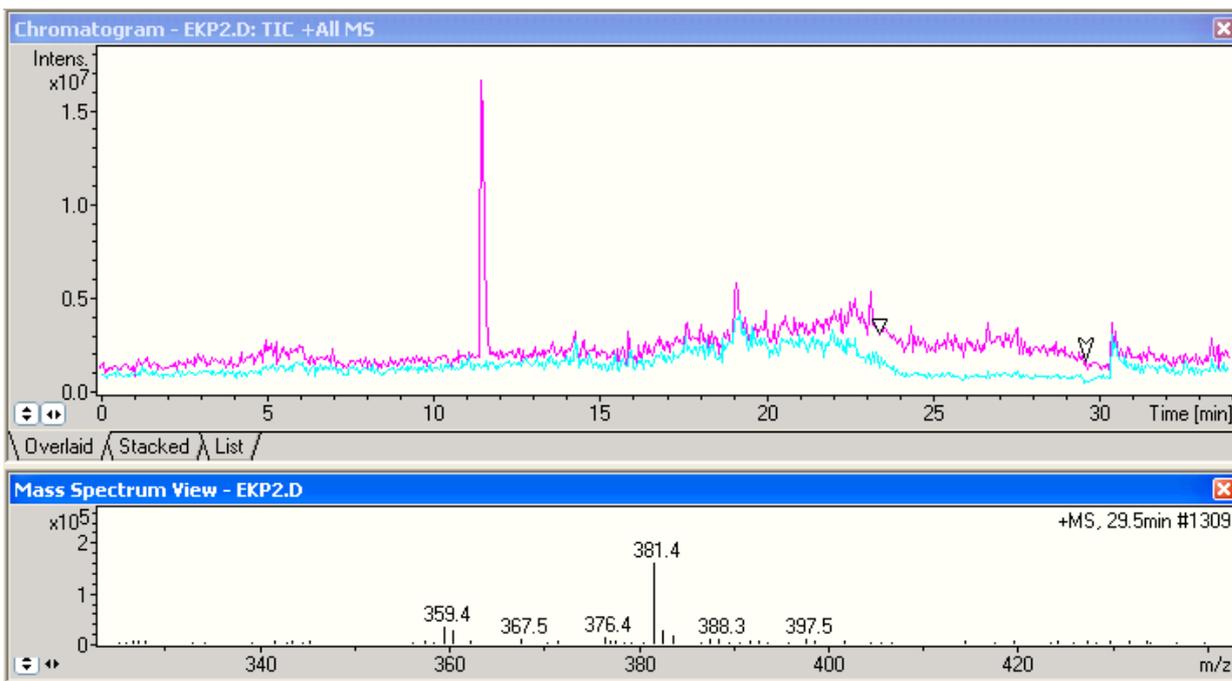
Хроматограмма с ELSD детектором.



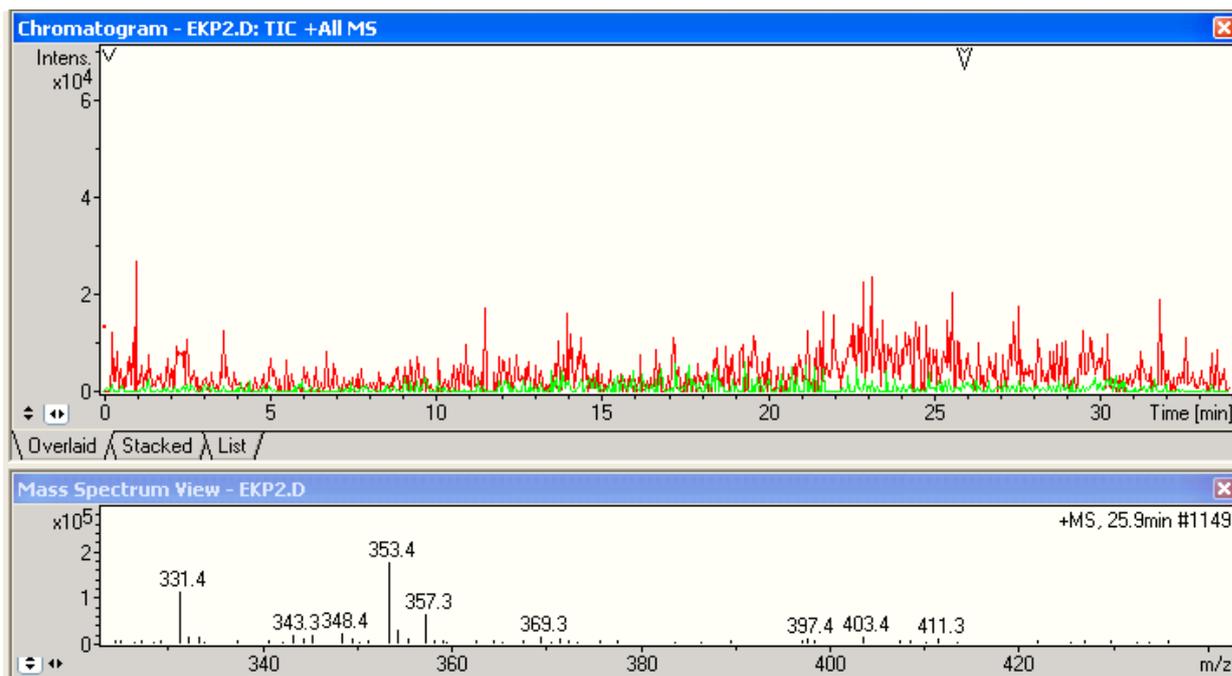
Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 11,4 мин.



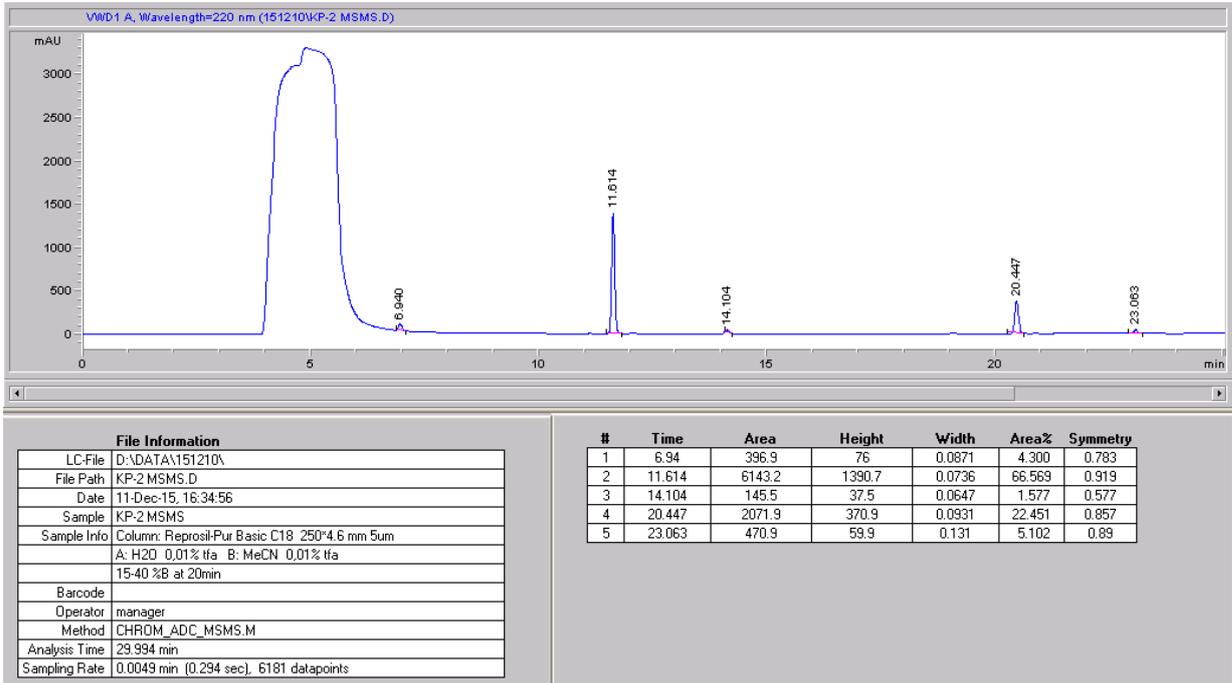
Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 25,9 мин.



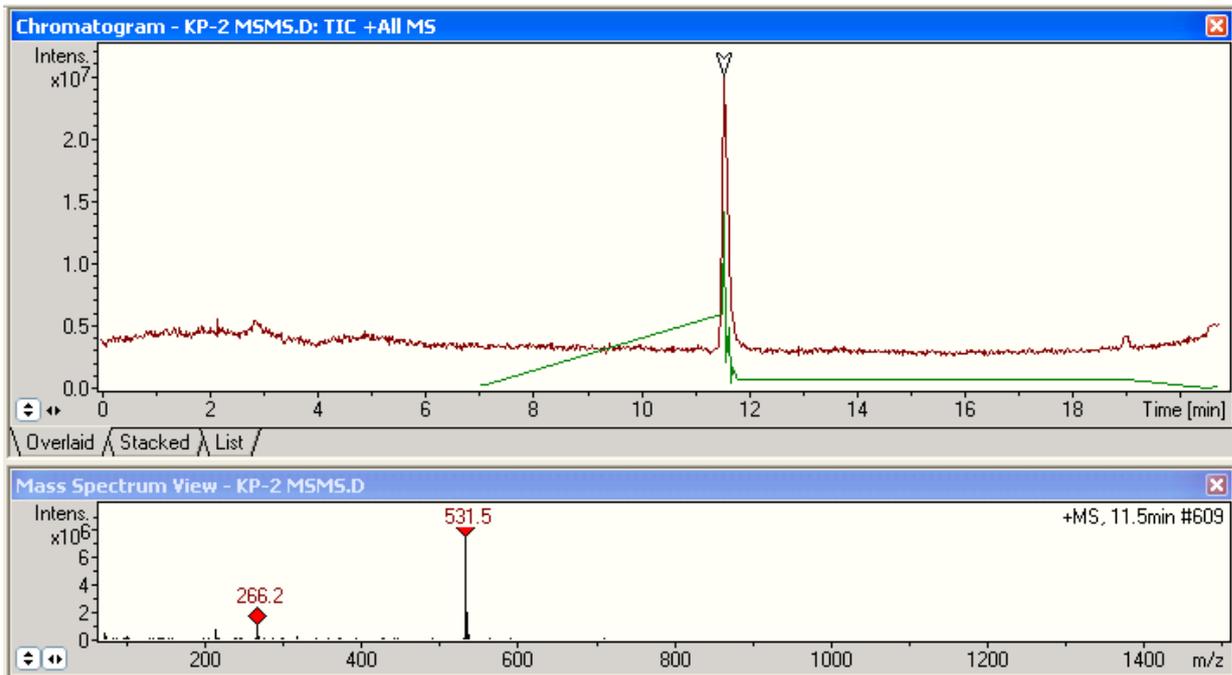
Масспектр (положительный) пика с временем удерживания 29,5 мин.



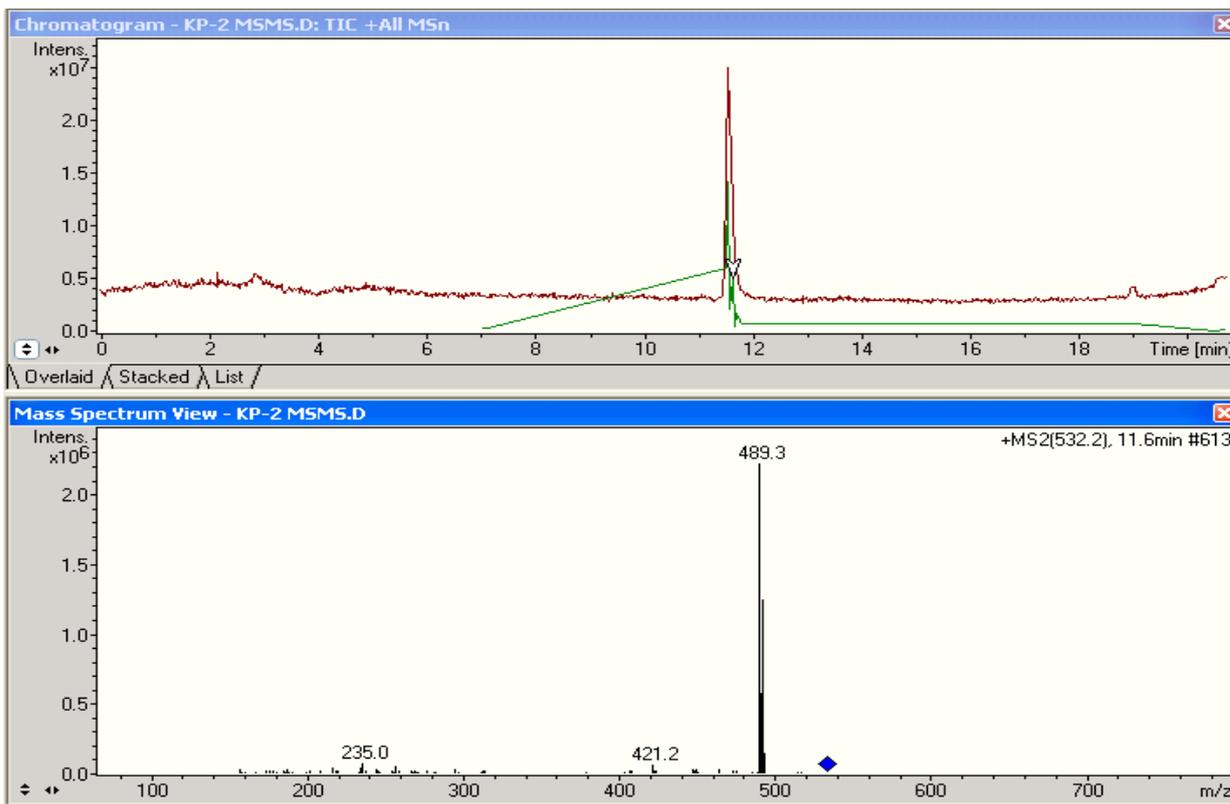
Приложение 3. Фрагментация пика 531,5.



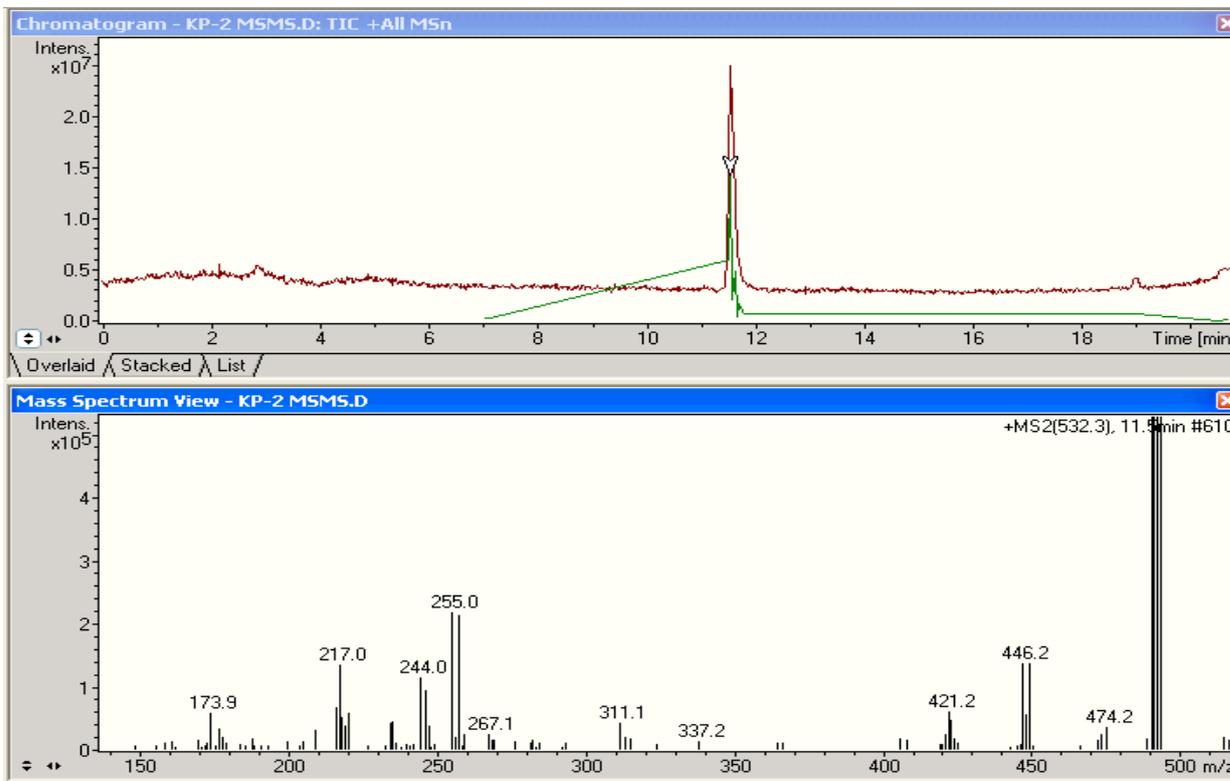
Хроматограмма с УФ детектором.



Масспектр пика с временем удерживания 11,5 мин.



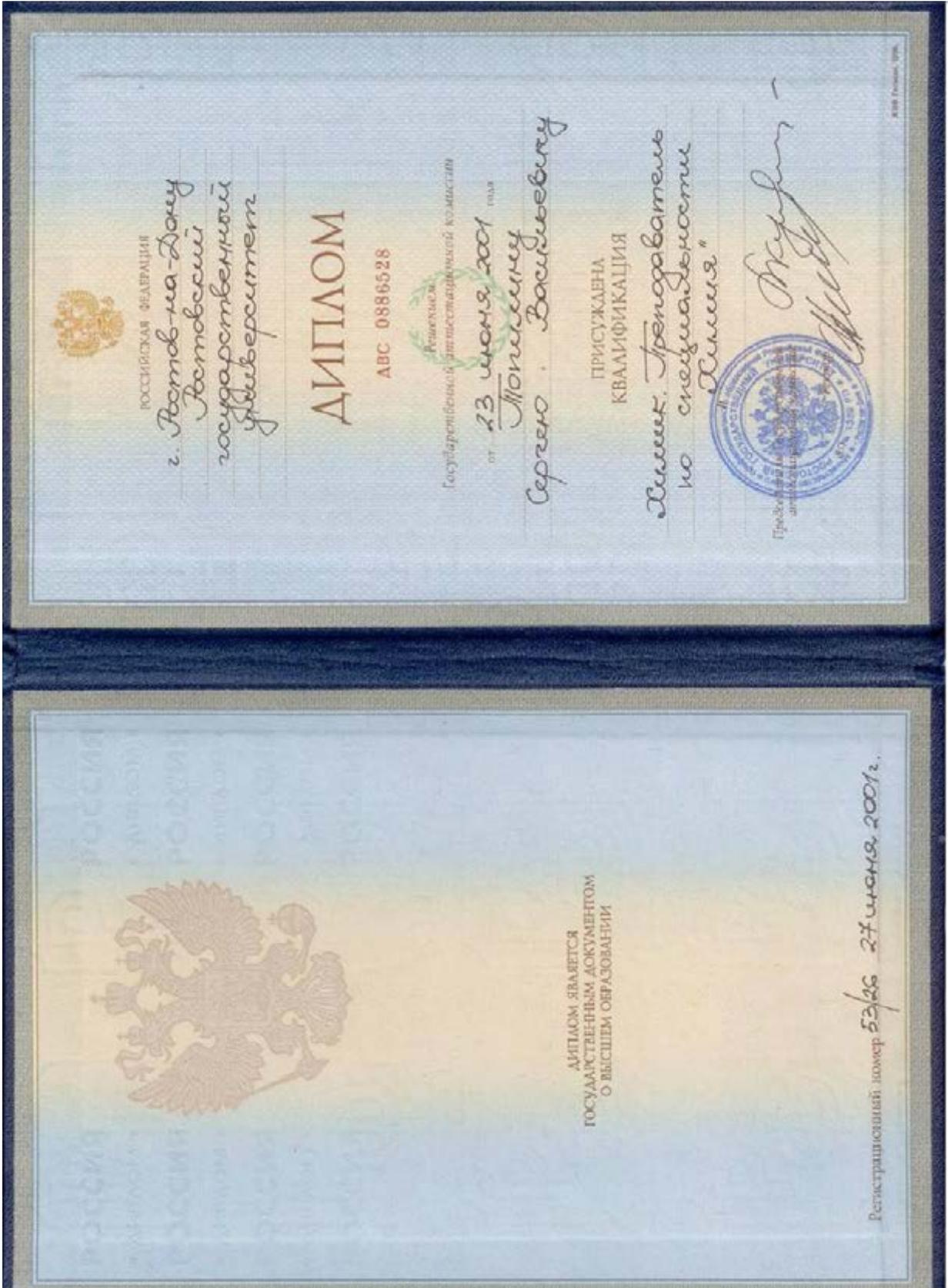
Фрагментация иона 531 из пика с временем удерживания 11,6 мин.



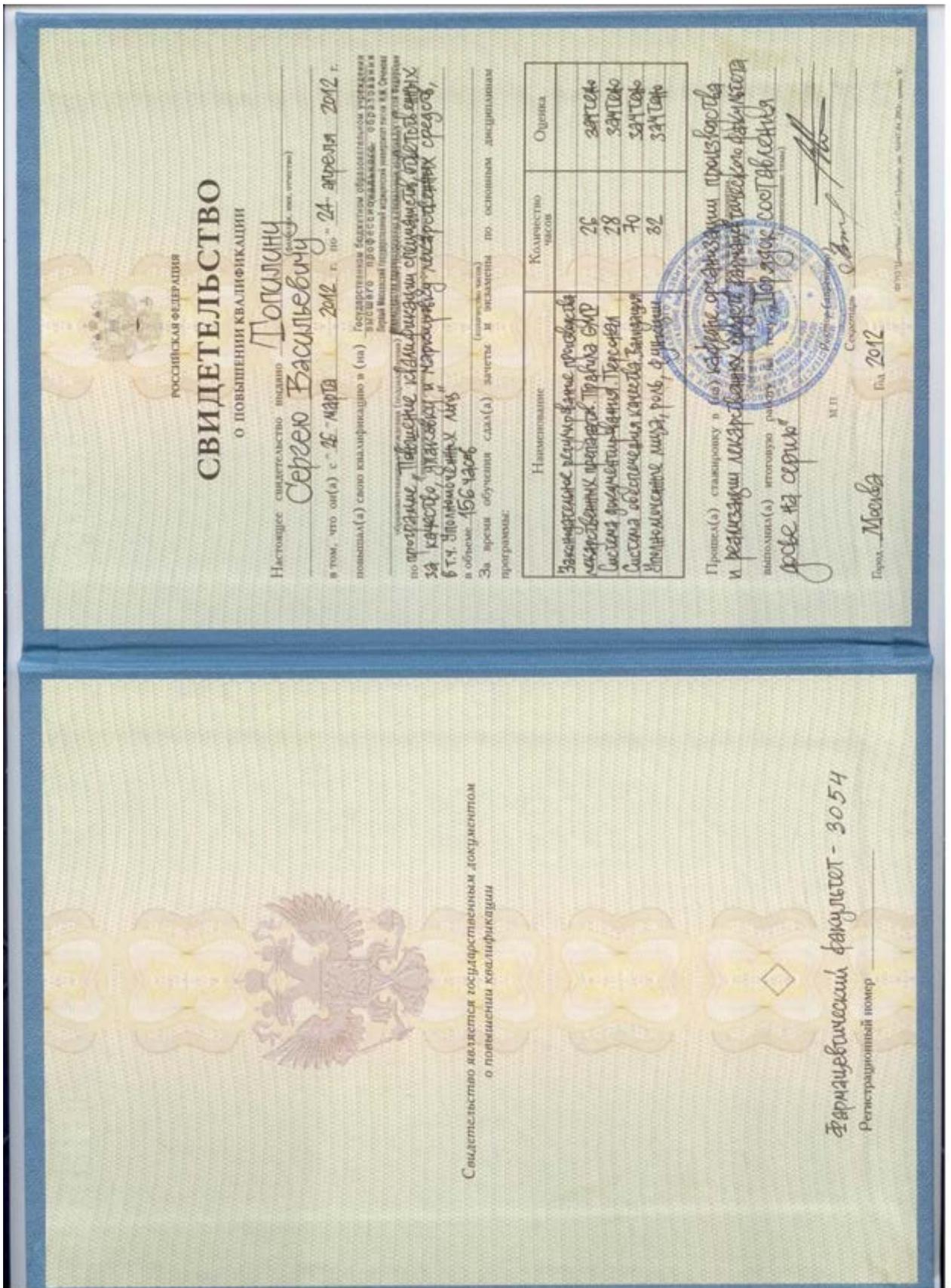
Фрагментация иона 531 из пика с временем удерживания 11,6 мин (Уверичен масштаб).



Приложение 4. Копии документов, подтверждающих компетенцию специалиста.







некоммерческое партнерство  
**“ПАЛАТА СУДЕБНЫХ ЭКСПЕРТОВ”**

Москва

26 декабря 2012 г.

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

*Топилин Сергей  
Васильевич*

прошел (прошла) обучение по программе  
повышения квалификации судебных экспертов  
в объеме 104 учебных часов:

**«Основы судебной экспертизы»**

утвержденной Приказом Минюста России от 06 июля 2004 г., № 123.



Генеральный директор  
НП «СУДЭК»

 С.Е.Киселев

Федеральный закон  
**«О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации»**  
(№73-ФЗ от 31.05.2001).

Статья 41. Распространение действия настоящего Федерального закона на судебно-экспертную деятельность лиц, не являющихся государственными судебными экспертами

В соответствии с нормами процессуального законодательства Российской Федерации судебная экспертиза может производиться вне государственных судебно-экспертных учреждений лицами, обладающими специальными знаниями в области науки, техники, искусства или ремесла, но не являющимися государственными судебными экспертами.



Приложение 5. Сертификаты соответствия учреждения.



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

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

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ К СЕРТИФИКАТУ СООТВЕТСТВИЯ**

**№ RU.MCK.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

