

附件：福多司坦片公示稿

福多司坦片

Fuduositan Pian

Fudosteine Tablets

本品含福多司坦（ $C_6H_{13}NO_3S$ ）应为标示量的 90.0%~110.0%。

【性状】本品为白色至微黄色片或薄膜衣片，除去包衣后显白色至微黄色。

【鉴别】（1）取本品的细粉适量（约相当于福多司坦 10mg），加水 10ml，振摇使福多司坦溶解，滤过，取续滤液 2ml，加茛三酮约 2mg，加热，溶液即显蓝紫色。

▪（2）取右旋异构体项下的供试品溶液适量，用流动相稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 50 μ g 的溶液，作为供试品溶液；取福多司坦消旋体对照品适量，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含福多司坦消旋体 100 μ g 的溶液，作为对照品溶液。照右旋异构体项下的色谱条件试验，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液中福多司坦峰的保留时间一致。■【修订】

【检查】▪**有关物质 I** 照高效液相色谱法（中国药典 2020 年版四部通则 0512）测定。

供试品溶液 取含量测定项下的细粉适量，精密称定，加流动相使福多司坦溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 4mg 的溶液，离心（每分钟 12000 转，5 分钟），取上清液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 8 μ g 的溶液。

对照品贮备液（1）取杂质 I 对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液。

对照品贮备液（2）取杂质 II 对照品约 10mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，加 1mol/L 盐酸溶液 5ml 溶解，用水稀释至刻度，摇匀。

对照品贮备液（3）取杂质 IV 对照品和杂质 V 对照品各适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中各约含 0.2mg 的溶液。

对照品溶液 精密量取对照品贮备液（1）和对照品贮备液（2）各适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含杂质 I 与杂质 II 各 4 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取福多司坦对照品与上述对照品贮备液（1）、（2）与（3）各适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 4mg、杂质 I、杂质 II、杂质 IV、杂质 V 各 4 μ g 的溶液。

灵敏度溶液 精密量取对照溶液 5ml，置 20ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters XBridge C18 柱，4.6mm×250mm，5 μ m 或效能相当的色谱柱）；以 4mmol/L 辛烷磺酸钠缓冲溶液（取辛烷磺酸钠 0.9g，加水 1000ml 使溶解，用磷酸调节 pH 值至 1.50±0.05）-乙腈（95:5）为流动相；流速为每分钟 1.0ml；柱温为 35℃；检测波长为 210nm。进样体积为 20 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中，调节流动相比例，使福多司坦峰的保留时

间约为 17 分钟，杂质 I 峰(双峰)、福多司坦峰、杂质 IV 峰、杂质 V 峰、杂质 II 峰依次出峰，各峰与相邻杂质峰之间的分离度均应符合规定^{【注 1】}。灵敏度溶液色谱图中，主成分色谱峰峰高的信噪比应不小于 10。

测定法 精密量取供试品溶液、对照溶液和对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至 60 分钟。(若有关物质 II 供试品溶液中检出杂质 VII，可增加色谱图平衡时间至 100 分钟。)

限度 供试品溶液的色谱图中，如有与杂质 I 峰(双峰)、杂质 II 峰、杂质 IV 峰和杂质 V 峰保留时间一致的色谱峰，扣除 60 分钟以后的杂质峰，杂质 I 和杂质 II 按外标法以峰面积计算，含杂质 I (按两峰面积和计)和杂质 II 均不得过 0.2%；杂质 IV、杂质 V 峰面积均不得大于对照溶液的主峰面积 (0.2%)；其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.75 倍 (0.15%)；除杂质 I 和杂质 II 外，其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 3 倍 (0.6%)。小于灵敏度溶液主峰面积的峰忽略不计。■【修订】

■**有关物质 II** 照高效液相色谱法(中国药典 2020 年版四部通则 0512)测定。

供试品溶液 取含量测定项下的细粉适量，加流动相 A 使福多司坦溶解并稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液，摇匀，过滤，取续滤液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量，用流动相 A 定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 2 μ g 的溶液。

系统适用性溶液(1) 取有关物质 I 项下对照品贮备液 (1)、(2) 与 (3) 各适量，用流动相 A 稀释制成每 1ml 中各约含 2 μ g 的溶液。

系统适用性溶液(2) 取福多司坦、杂质 III、杂质 VI 和杂质 VII 对照品各适量，加 0.1mol/L 盐酸溶液适量使溶解，用流动相 A 稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 1mg 与杂质 III、杂质 VI、杂质 VII 各 2 μ g 的溶液。

灵敏度溶液 精密量取对照溶液适量，用流动相 A 定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦 0.5 μ g 的溶液。

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Alltech Alltima C18 柱，4.6mm \times 250mm, 5 μ m 或效能相当的色谱柱)^{【注 2】}；以 0.05mol/L 的磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 6.8g，加水 1000ml 使溶解，用磷酸调节 pH 值至 4.0)为流动相 A；以乙腈-水(80:20)为流动相 B；按下表进行梯度洗脱；流速为每分钟 0.5ml；柱温为 30 $^{\circ}$ C；检测波长为 210nm。进样体积为 20 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液 (2) 色谱图中，福多司坦峰与杂质 III 峰，杂质 VI 峰与杂质 VII 峰之间的分离度均应符合规定。灵敏度溶液色谱图中，主成分色谱峰峰高的信噪比应不小于 10。

测定法 精密量取系统适用性溶液 (1)、供试品溶液与对照溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

限度 供试品溶液的色谱图中如有杂质峰，扣除系统适用性溶液 (1) 的所有色谱峰，杂质 III 峰面积、杂质 VI 峰面积均不得大于对照溶液的主峰面积 (0.2%)，杂质 VII 校正后的峰面积 (校正因子 1.4) 不得大于对照溶液的主峰面积 (0.2%)；其他单个杂质峰面积不得大

于对照溶液的主峰面积 (0.2%); 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 5 倍 (1.0%)。小于灵敏度溶液主峰面积的峰忽略不计。

时间 (分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	100	0
15	100	0
35	60	40
45	60	40
50	100	0
65	100	0

■【修订】

■**右旋异构体** 照高效液相色谱法(中国药典 2020 年版四部通则 0512)测定。

供试品溶液 取含量测定项下的细粉适量, 加流动相使福多司坦溶解并稀释制成每 1ml 中约含 10mg 的溶液, 摇匀, 过滤, 取续滤液。

对照溶液 精密量取供试品溶液适量, 用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 10 μ g 的溶液。

系统适用性溶液 取福多司坦消旋体对照品适量, 加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 20 μ g 的溶液。

色谱条件 用手性冠醚涂敷的硅胶为填充剂; 以 1.9% (g/ml) 的高氯酸溶液为流动相; 流速为每分钟 0.4ml; 柱温为 10 $^{\circ}$ C; 检测波长为 210nm。进样体积为 10 μ l。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中, 右旋异构体峰与福多司坦峰依次出峰, 右旋异构体峰与福多司坦峰之间的分离度应符合要求; 理论板数按福多司坦峰计算, 应不低于 2000。

测定法 精密量取供试品溶液与对照溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。

限度 供试品溶液色谱图中如有与右旋异构体峰保留时间一致的色谱峰, 其峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍 (0.2%)。■【修订】

溶出度 照溶出度与释放度测定法 (中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法) 测定。

溶出条件 以水 900ml 为溶出介质, 转速为每分钟 50 转, 依法操作, 经 30 分钟时取样。

供试品溶液 取溶出液 10ml, 滤过, 取续滤液。

对照品溶液 取福多司坦对照品约 10mg, 精密称定, 置 50ml 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀。

系统适用性溶液、色谱条件、系统适用性要求与测定法 见含量测定项下。计算每片的溶出量。

限度 标示量的 80%, 应符合规定。

其他 应符合片剂项下有关的各项规定 (中国药典 2020 年版四部通则 0101)

【含量测定】照高效液相色谱法 (中国药典 2020 年版四部通则 0512) 测定。

供试品溶液 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量 (约相当于福多司坦

0.2g), 置 100ml 量瓶中, 加水适量, 超声使福多司坦溶解, 放冷, 用水稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 2ml, 置 20ml 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀。

对照品溶液 取福多司坦对照品适量, 精密称定, 加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液。

系统适用性溶液 同有关物质 II 系统适用性溶液 (2)。■【修订】

色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂: 以 0.05mol/L 的磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钾 6.8g, 加水 1000ml 使溶解, 用磷酸调节 pH 值至 4.0) 为流动相, 流速为每分钟 1.0ml; 柱温 30℃; 检测波长为 210nm, 进样体积为 20μl。

系统适用性要求 系统适用性溶液色谱图中, 福多司坦峰与杂质 III 峰之间的分离度应符合要求。■【修订】

测定法 精密量取供试品溶液和对照品溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算。

【类别】 祛痰药。

【规格】 0.2g

【贮藏】 密封, 遮光保存。

■注: 1. 若杂质 IV 附近有干扰峰, 应更换流动相中所使用的离子对试剂品牌。

2. 推荐使用鬼峰捕集柱。■【增订】

附

■1. 色谱图

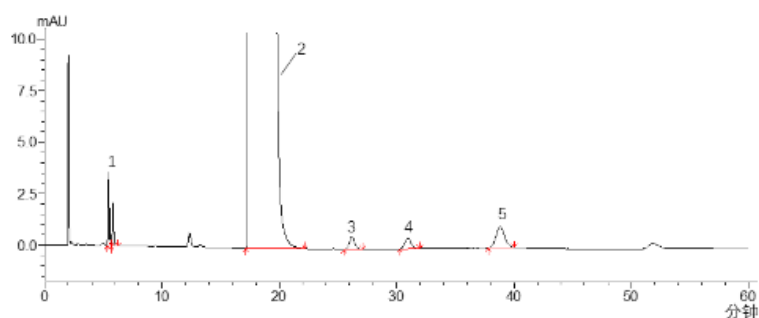


图 1 有关物质 I 系统适用性溶液典型色谱图

峰 1: 杂质 I (两个峰); 峰 2: 福多司坦; 峰 3: 杂质 IV; 峰 4: 杂质 V; 峰 5: 杂质 II

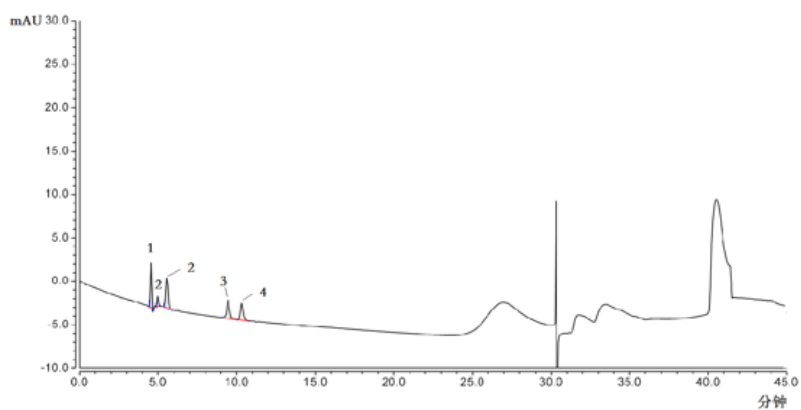


图2 有关物质II系统适用性溶液(1)典型色图谱
峰1: 杂质II; 峰2: 杂质I; 峰3: 杂质IV; 峰4: 杂质V

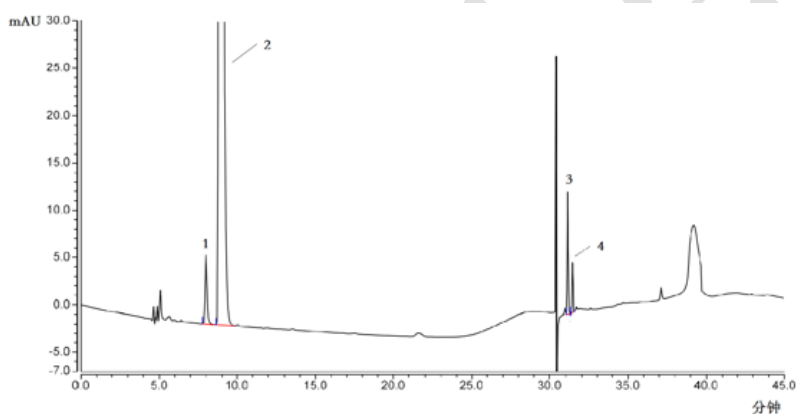
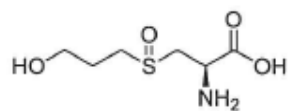


图3 有关物质II系统适用性溶液(2)典型色图谱
峰1: 杂质III; 峰2: 福多司坦; 峰3: 杂质VI; 峰4: 杂质VII

【增订】

2. 杂质

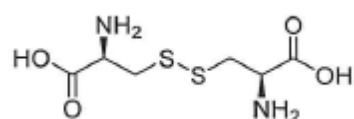
杂质I (福多司坦亚砷)



$C_6H_{13}NO_4S$ 195.24

(-)-R-2-氨基-3-(3-羟丙亚磺酰基)丙酸

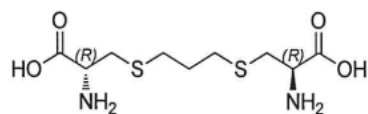
杂质II (胱氨酸)



$C_6H_{12}N_2O_4S_2$ 240.30

(2R,2'R)-3,3'-二硫叉基双(2-氨基丙酸)

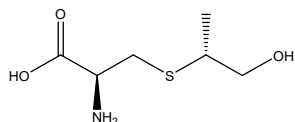
杂质 III



$C_9H_{18}N_2O_4S_2$ 282.38

(2R,2'R)-3,3'- (丙烷-1,3-二基双(硫叉基)) 双(2-氨基丙酸)

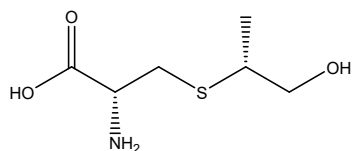
■杂质 IV



$C_6H_{13}NO_3S$ 179.24

R-2-氨基-3-[(S-1-羟基-2-丙基)]-硫-丙酸

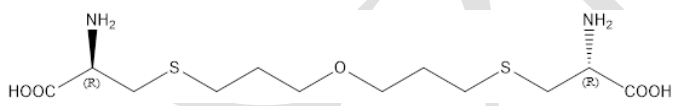
杂质 V



$C_6H_{13}NO_3S$ 179.24

R-2-氨基-3-[(R-1-羟基-2-丙基)]-硫-丙酸

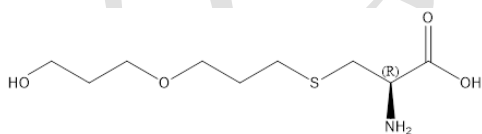
杂质 VI



$C_{12}H_{24}N_2O_5S_2$ 340.46

(-)-(2R,2'R)-3,3'- ((氧代双丙基)-双硫代) 双(2-氨基丙酸)

杂质 VII

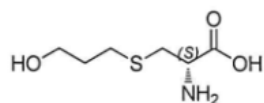


$C_9H_{19}NO_4S$ 237.32

(-)-(R)-2-氨基-3-((3-(3-羟丙氧基)丙基)硫代) 丙酸

【增订】

福多司坦右旋异构体



$C_6H_{13}NO_3S$ 179.24

(S)-2-氨基-3-((3-羟丙基)硫基) 丙酸

起草单位：四川省药品检验研究院 联系人：刘峰 028-87877147

复核单位：江苏省食品药品监督检验研究院

江苏省食品药品监督检验研究院