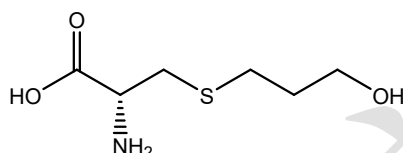


## 附件：福多司坦公示稿

### 福多司坦

Fuduositan  
Fudosteine



$C_6H_{13}NO_3S$  179.24

本品为(-)-3-[(3-羟基丙基)硫基]-L-丙氨酸。按干燥品计算，含  $C_6H_{13}NO_3S$  不得少于 99.0%。

【性状】本品为白色至微黄色结晶或结晶性粉末；无臭。

▪本品在甲酸或水中易溶、在冰醋酸中略溶、在乙醇中几乎不溶。■【修订】

**比旋度** 取本品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 40mg 的溶液，依法测定（中国药典 2020 年版四部通则 0621），比旋度为-19.5°至-24.0°。

【鉴别】（1）取本品约 2mg，加水 2ml 溶解，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 $\mu$ 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 $\mu$ g 的溶液，作为对照品溶液。照有关物质 III 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】

（3）本品的红外光吸收图谱应与福多司坦对照品的图谱一致（中国药典 2020 年版四部通则 0402）。

【检查】**酸度** 取本品 0.20g，加水 10ml 溶解后，依法测定（中国药典 2020 年版四部通则 0631），pH 值应为 4.8~5.8。

**溶液的澄清度与颜色** 取本品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 40mg 的溶液，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 1 号浊度标准液（中国药典 2020 年版四部通则 0902 第一法）比较，不得更浓；如显色，与黄色或黄绿色 2 号标准比色液（中国药典 2020 年版四部通则 0901 第一法）比较，不得更深。

**氯化物** 取本品 0.10g，依法检查（中国药典 2020 年版四部通则 0801），与标准氯化钠

溶液 5.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.05%）。

**硫酸盐** 取本品 1.0g，依法检查（中国药典 2020 年版四部通则 0802），与标准硫酸钾溶液 5.0ml 制成的对照液比较，不得更浓（0.05%）。

▪**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** 取本品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 4mg 的溶液。

**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 4 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g 的溶液。

**灵敏度溶液** 精密量取对照溶液 3ml，置 10ml 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 $\times$ 250mm，5 $\mu$ 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 $\pm$ 0.05）-乙腈（95:5）为流动相；流速为每分钟 1.0ml；柱温为 35 $^{\circ}$ C；检测波长为 210nm。进样体积为 20 $\mu$ 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<sup>[注 1]</sup>。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 0.1%；杂质 IV、杂质 V 峰面积均不得

大于对照溶液主峰面积的 1.5 倍 (0.15%); 其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液的主峰面积 (0.1%); 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 (0.3%)。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 取本品适量, 加流动相 A 溶解并稀释制成每 1ml 中约含 1mg 的溶液。

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 2 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 0.3 $\mu$ 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 $\mu$ m 或效能相当的色谱柱)<sup>【注 2】</sup>; 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 $\mu$ 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 峰面积不得大于对照溶液的主峰面积 (0.2%), 杂质 VI 峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍 (0.1%), 杂质 VII 校正后的峰面积 (校正因子 1.4) 不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍 (0.1%); 其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍 (0.1%); 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 2.5 倍 (0.5%)。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】

■**有关物质 III** 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** 取本品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 10mg 的溶液。

**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 $\mu$ g 的溶液。

**对照品溶液** 取杂质 VIII 对照品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 10 $\mu$ g 的溶液。

**系统适用性溶液** 取福多司坦消旋体对照品与杂质 VIII 对照品各适量，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含福多司坦消旋体 20 $\mu$ g 与杂质 VIII 10 $\mu$ g 的溶液。

**灵敏度溶液** 精密量取对照溶液适量，用流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 2 $\mu$ 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 $\mu$ l。

**系统适用性要求** 系统适用性溶液色谱图中，杂质 VIII 峰、右旋异构体峰与福多司坦峰依次出峰，杂质 VIII 与右旋异构体峰之间的分离度应不小于 1.2，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、对照溶液与对照品溶液，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杂质Ⅷ峰保留时间一致的色谱峰，按外标法以峰面积计算，不得过 0.1%，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的主峰面积（0.1%）。■【修订】

**残留溶剂** 照残留溶剂测定法（中国药典 2020 年版四部通则 0861）测定，应符合规定。

**干燥失重** 取本品，在 105℃干燥至恒重，减失重量不得过 0.5%。（中国药典 2020 年版四部通则 0831）。

**炽灼残渣** 取本品 1.0g，依法检查（中国药典 2020 年版四部通则 0841），遗留残渣不得过 0.1%。

**重金属** 取炽灼残渣项下遗留的残渣，依法检查（中国药典 2020 年版四部通则 0821 第二法），含重金属不得过百万分之十。

**【含量测定】** 取本品约 0.14g，精密称定，加冰醋酸 40ml 使溶解，照电位滴定法（中国药典 2020 年版四部通则 0701），用高氯酸滴定液（0.1mol/L）滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于 17.92mg 的  $C_6H_{13}NO_3S$ 。

**【类别】** 祛痰药。

**【贮藏】** 遮光，密封保存。

**【制剂】**（1）福多司坦片（2）福多司坦胶囊

■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

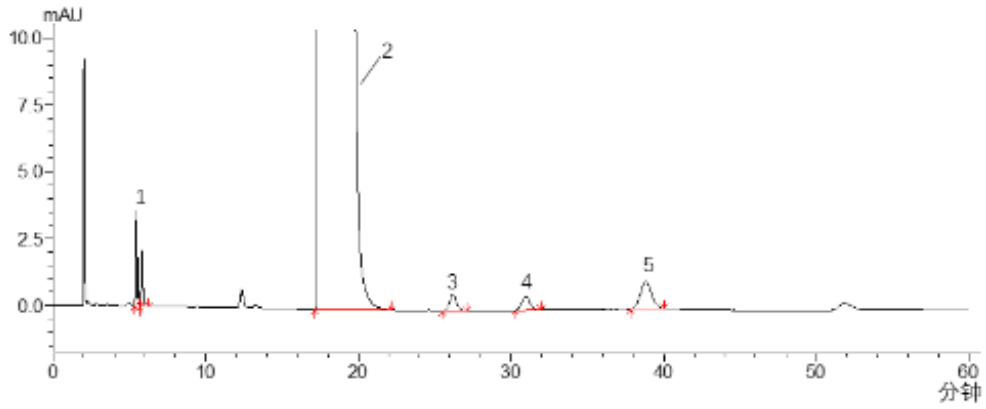


图1 有关物质 I 系统适用性溶液典型色谱图

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

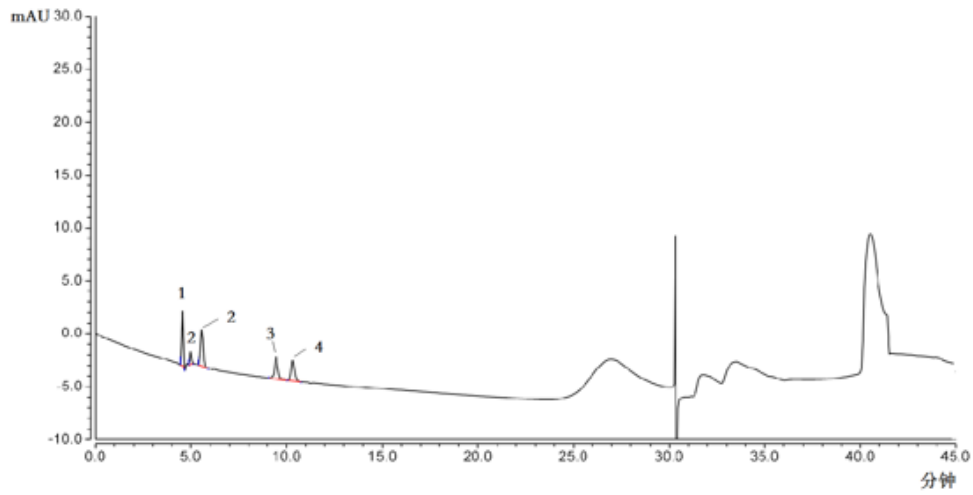


图2 有关物质 II 系统适用性溶液 (1) 典型色谱图

峰 1: 杂质 II; 峰 2: 杂质 I; 峰 3: 杂质 IV; 峰 4: 杂质 V

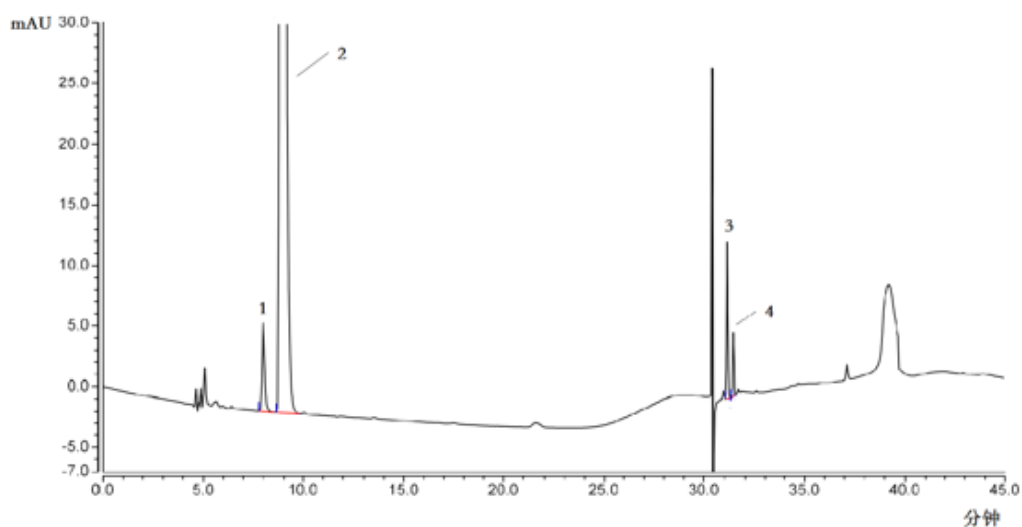


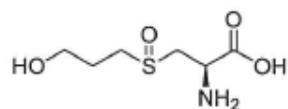
图3 有关物质II系统适用性溶液(2)典型色谱图

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

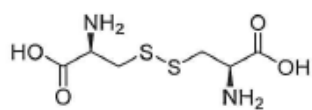
杂质I (福多司坦亚砷)



$C_6H_{13}NO_4S$  195.24

(-)-R-2-氨基-3-(3-羟丙亚磺酰基)丙酸

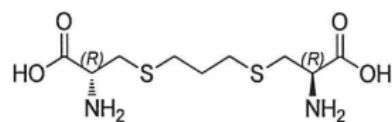
杂质II (胱氨酸)



$C_6H_{12}N_2O_4S_2$  240.30

(2R,2'R)-3,3'-二硫叉基双(2-氨基丙酸)

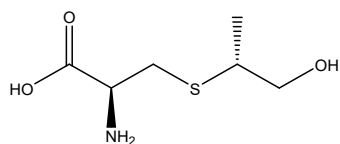
杂质III



$C_9H_{18}N_2O_4S_2$  282.38

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

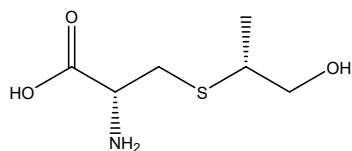
■杂质IV



$C_6H_{13}NO_3S$  179.24

R-2-氨基-3-[(S)-1-羟基-2-丙基]-硫-丙酸

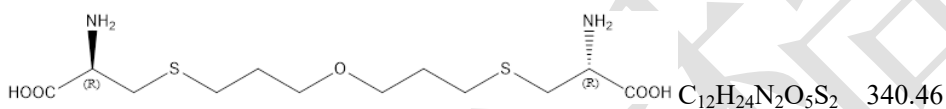
杂质V



$C_6H_{13}NO_3S$  179.24

R-2-氨基-3-[(R)-1-羟基-2-丙基]-硫-丙酸

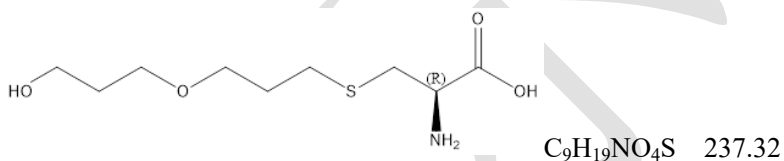
杂质VI



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

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

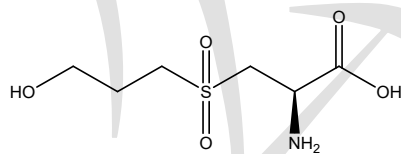
杂质VII



$C_9H_{19}NO_4S$  237.32

(-)-(R)-2-氨基-3-((3-(3-羟丙氧基)丙基)硫代)丙酸

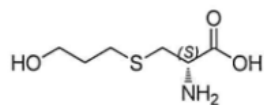
杂质VIII (福多司坦砒)



$C_6H_{13}NO_5S$  211.24

(-)-R-2-氨基-3-(3-羟丙基磺酰基)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

江苏省药品监督管理局