标准修订说明

福多司坦现执行国家标准，标准号为WS1-XG-011-2022。本次修订国家药品标准，在对现行标准进行整体评价的基础上，结合相关企业一致性评价结果，对溶解度、有关物质I、有关物质II、右旋异构体等项进行修订。起草单位为四川省药品检验研究院，复核单位为江苏省食品药品监督检验研究院。

此外，起草单位对产品可能存在基因毒性杂质IX（(-)-(R)-2-氨基-3-(3-氯丙基硫代)丙酸）和杂质X（(-)-(R)-2-氨基-3-((3-氯丙氧基)丙基) 硫代丙酸）的检查方法进行了研究。上述基因毒性杂质的控制应基于各企业对其生产工艺等进行风险评估，确定形成遗传毒性杂质的可能性后，必要时制定合理的检验方法以进行控制，限值应符合 “9306 遗传毒性杂质控制指导原则”等我国药品监管部门相关指导原则或ICH M7 指导原则的要求。故在此次标准修订中暂不增订此项。推荐检测方法见下:

杂质Ⅸ和杂质Ⅹ 照高效液相色谱法（中国药典2020年版四部通则0512）-质谱法（中国药典2020年版四部通则0431）测定。

供试品溶液 取本品适量，精密称定，加流动相A溶解并定量稀释制成每1ml中约含Xmg的溶液。

对照品贮备液（1） 取杂质Ⅸ对照品适量，精密称定，加流动相A溶解并定量稀释制成每1ml中约含Xmg的溶液。

对照品贮备液（2） 取杂质Ⅹ对照品适量，精密称定，加流动相A溶解并定量稀释制成每lml中约含Xmg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A定量稀释制成每1ml中约含杂质Ⅸ与杂质Ⅹ各Xng的溶液。

灵敏度溶液 精密量取对照品溶液2ml，置10ml量瓶中，用流动相A稀释至刻度，摇匀。

色谱、质谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Shim-pack GIST-HP C18柱，2.1mm×100mm，3μm或效能相当的色谱柱）；以含0.01%甲酸的水溶液为流动相A，以甲醇为流动相B；按下表进行梯度洗脱；洗针液为含0.1%甲酸的50%甲醇水溶液；流速为每分钟0.3ml；柱温为30℃；进样体积2μl。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 时间（分钟） | 流动相A（%） | 流动相B（%） |
| 0 | 60 | 40 |
| 3 | 60 | 40 |
| 3.1 | 5 | 95 |
| 4.0 | 5 | 95 |
| 4.1 | 60 | 40 |
| 5.0 | 60 | 40 |

采用三重四级杆质谱检测器，电喷雾离子化（ESI）正离子模式下多反应监测（MRM），选择定量离子对m/z为198.1→181.1（杂质Ⅸ）和256.3→167.1（杂质Ⅹ）进行监测。

系统适用性要求 对照品溶液连续进样3次，杂质Ⅸ与杂质Ⅹ峰面积相对标准偏差均不得大于5.0%。灵敏度溶液色谱图中，杂质Ⅸ和杂质Ⅹ色谱峰峰高的信噪比均应不小于10。

测定法 精密量取供试品溶液和对照品溶液，分别注入高效液相色谱-质谱联用仪，测定。

杂质Ⅸ

C6H12ClNO2S 197.68

(-)-(R)-2-氨基-3-(3-氯丙基硫代)丙酸

杂质Ⅹ

C9H18ClNO3S 255.76

(-)-(R)-2-氨基-3-((3-氯丙氧基)丙基)硫代丙酸