

## 非那雄胺原料药中7种元素的 ICP-MS 分析\*

李智明, 杨娜, 朱健萍\*\*, 邓鸣, 郑美玲

(广西食品药品检验所, 广西南宁 530021)

**摘要:**建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定非那雄胺原料药中7种元素(As、Cd、Cr、Hg、Pb、Pd、Se)。样品经微波消解后,根据待测元素的特性,选用标准模式测定Se、选用碰撞模式(氦模式)测定其余元素,根据各元素的质量数选择相应元素作为内标,采用ICP-MS进行测定。积分时间为50 ms,射频功率为1 550 W,作为载气的氩气流量为1.0 L/min,作为碰撞气的氦气流量为4.3 L/min,等离子体气流量为16.0 L/min,雾化器流量为1.0 L/min;样品扫描20次,重复次数3次,使用Syngistix软件进行采集并分析数据。结果显示:As、Cd、Cr、Pb、Pd、Se的检测质量浓度线性范围均为1—20 ng/mL( $r \geq 0.9995$ )、Hg的检测质量浓度线性范围为0.1—2.0 ng/mL( $r = 0.9998$ );检出限为1—30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,定量限为2—100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;回收率为92.0%—103.9%;精密度、稳定性试验的RSD均小于3.9%。该方法操作简便、灵敏度高、分析速度快、准确度高,适用于测定非那雄胺原料药中各元素的含量,对完善其质量标准具有参考意义。

**关键词:**非那雄胺 原料药 元素 电感耦合等离子体质谱 微波消解 重金属

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2020)04-0425-07

DOI: 10.13656/j.cnki.gxkx.20200618.002

### 0 引言

非那雄胺为合成的甾体激素化合物,化学名为N-叔丁基-3-羰基-4-氮杂-5 $\alpha$ -雄甾-1-烯-17 $\beta$ -酰胺,分子式为 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ <sup>[1]</sup>。其制剂最早由美国默沙东公司于1991年开发研制,国内首仿成功的是天方药业公司<sup>[2]</sup>。非那雄胺是II型5 $\alpha$ -还原酶特异性抑制剂,在人体内通过阻碍睾酮转化为双氢睾酮,抑制睾酮代谢,可抑制前列腺增生,也可减轻雄激素对脱发的影

响;其制剂规格为5 mg用于治疗和控制良性前列腺增生及相关症状,规格为1 mg用于治疗雄性激素源性脱发<sup>[3-7]</sup>。非那雄胺合成工艺一般以3-羰基-4-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸为起始原料,经过酰胺化、氧化、还原等反应得到目标产物非那雄胺<sup>[8]</sup>。在其合成过程中,各种反应不可避免使用重金属元素作为催化剂、还原剂或者氧化剂等,起始原料和使用的各种容器也会引入重金属元素。

药品重金属元素的存在,对人体健康具有潜在危

\*广西重点研发计划项目“一致性评价关键技术研究与应用——口服固体制剂溶出研究体系构建”(桂科 AB18221125)和“盐酸地芬尼多片质量与疗效一致性评价”(桂科 AB17292049)资助。

#### 【作者简介】

李智明(1987—),男,硕士,工程师,主要从事食品药品检验分析研究。

#### 【\*\*通信作者】

朱健萍(1978—),女,硕士,副主任药师,主要从事食品药品检验分析研究,E-mail:22701650@qq.com。

#### 【引用本文】

李智明,杨娜,朱健萍,等.非那雄胺原料药中7种元素的 ICP-MS 分析[J].广西科学,2020,27(4):425-431.

LI Z M, YANG N, ZHU J P, et al. ICP-MS Analysis of 7 Elements in Finasteride Bulk Drug [J]. Guangxi Sciences, 2020, 27(4): 425-431.

害,这也是公众关心的问题<sup>[9-12]</sup>。重金属进入人体后,很难被生物降解,会不断地积蓄,与体内相关的酶及蛋白质发生相互作用,由量变达到质变,影响人体正常生理机能、干扰新陈代谢。基于重金属元素的毒性划分,第一类重金属元素对人体有毒,包括 As、Cd、Hg、Pb 4 种;Se 和 Pd 属于第二类,在原料药生产中添加时需要进行风险评估<sup>[13]</sup>。当前国内外普遍采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)作为分析元素的工具,它能同时测定多种元素,且线性范围广,抗干扰能力强,灵敏度较高,分析速度快,是同时测定多种元素的首选方法<sup>[14-18]</sup>。按《中华人民共和国药典》2015 版二部的标准,非那雄胺需进行硒、砷盐、重金属总量检查<sup>[1]</sup>,实验操作采用的是化学反应比色法,定性进行比较。为了定量考察非那雄胺原料药中有毒有害元素,同时测定其生产工艺中所使用的催化剂残留量,进一步完善质量标准,保障用药安全性,本研究建立 ICP-MS 法同时测定其中 7 种元素含量,并进行方法学验证。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

NexION 350 电感耦合等离子体质谱仪(美国 PE 公司);MARS6 微波消解仪(美国 CEM 公司),配恒温加热板;XS205DU 电子分析天平(METTLER 公司);Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

镉(Cd)、汞(Hg)、砷(As)、铅(Pb)、铬(Cr)单元素标准溶液浓度均为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,均为中国计量科学研究院产品,批号分别为 GBW08612/17022,GBW(E) 08611/15105,GBW08612/17022,GBW08619/16063,GBW08614/14113。钯(Pd)单元素标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号 GSB04-1745-2004,唯一标识 191066,浓度 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ );硒(Se)单元素标准溶液(坛墨质检-标准物质中心,批号 B1904055/CW;G-158,浓度 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ );Internal Standard Mix(Agilent Technologies,Part # 5183-4681,Sc、Ge、In、Bi、Tb、Y、Li<sup>6</sup>,浓度 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ );硝酸、过氧化氢为优级纯。非那雄胺原料药样品总共 22 批,分别由国内 22 个制剂生产厂家(编号 1—22 号)提供,均来源于两家原料药生产厂家。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 ICP-MS 条件

仪器点火稳定后,用调谐液对仪器质量轴、氧化物、双电荷、灵敏度和分辨率等进行优化。根据待测

元素特性,采用两种工作模式,Se 采用标准模式,其他元素采用氦气碰撞模式。仪器参数设置:射频功率为 1 550 W,氦气流量为 4.3 mL/min,等离子体气流量为 16.0 L/min,雾化气流量为 1.0 L/min,辅助气流量为 1.0 L/min,样品提升速率为 1.0 mL/min,停留时间和积分时间均为 50 ms,样品扫描次数 20 次,重复次数 3 次。各元素分析参数见表 1。

表 1 各元素分析参数

Table 1 Analysis parameters of each element

待测元素 Element to be tested	质量数 Mass number	分析模式 Analysis mode	内标元素 Internal standard element
As	75	氦气碰撞模式 KED mode	Ge
Cd	111	氦气碰撞模式 KED mode	In
Hg	202	氦气碰撞模式 KED mode	Bi
Pb	208	氦气碰撞模式 KED mode	Bi
Pd	106	氦气碰撞模式 KED mode	In
Cr	52	氦气碰撞模式 KED mode	Sc
Se	77	标准模式 Standard mode	Ge

#### 1.2.2 标准溶液制备

精密量取 7 种元素标准溶液适量,用 5%(V:V)硝酸溶液逐级稀释,得到 As、Cd、Cr、Pb、Pd、Se 浓度为 0,1,2,4,8,16,20 ng/mL;Hg 浓度为 0.0,0.1,0.2,0.4,0.8,1.6,2.0 ng/mL,共 7 个浓度级别的 7 种元素混合标准曲线系列。

精密量取混合内标母液 2 mL 置于 50 mL 容量瓶中,用 5%(V:V)的硝酸溶液稀释至刻度,摇匀得到 Sc、Ge、In、Bi、Tb、Y、Li<sup>6</sup> 浓度为 400 ng/mL 的混合内标溶液。

#### 1.2.3 样品溶液制备

精密称取样品 0.5 g 置于微波消解罐中,加入 6 mL 浓硝酸,置于加热板上 90℃ 加热 40 min,挥发大部分气体。取下冷却后加入 1 mL 浓硝酸和 1 mL 过氧化氢,安装好消解罐,按照升温程序消解样品:10 min 升到 135℃,保持 5 min,1 500 W;10 min 升到 150℃,1 500 W;25 min 升到 190℃,保持 30 min,1 500 W。消解完毕冷却后打开消解罐,于加热板上

90℃赶酸气 30 min, 冷却后将消解液转移至 50 mL 容量瓶中, 并用超纯水多次清洗消解罐与盖子, 洗液并入容量瓶中, 用超纯水稀释至刻度, 摇匀即得。同时做样品空白试验。

## 2 结果与分析

### 2.1 线性关系考察

采用全定量分析模式, 依次测定 1.2.2 节的标准

表 2 线性方程、线性范围、相关系数、检出限和定量限

Table 2 Linear equation, linear range, correlation coefficient, detection limit and quantitation limit

元素 Element	线性方程 Linear equation	相关系数 Correlation coefficient	线性范围 Linear range (ng/mL)	检出限 Detection limit ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	定量限 Quantitation limit ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
As	$y = 1.948 \times 10^{-3}x - 2.147 \times 10^{-4}$	0.999 5	0—20	2	8
Cd	$y = 7.883 \times 10^{-2}x - 5.775 \times 10^{-6}$	0.999 6	0—20	2	6
Cr	$y = 1.905 \times 10^{-2}x - 1.352 \times 10^{-4}$	0.999 8	0—20	5	16
Pb	$y = 1.905 \times 10^{-2}x - 1.352 \times 10^{-4}$	0.999 8	0—20	3	11
Pd	$y = 3.996 \times 10^{-3}x - 1.049 \times 10^{-4}$	0.999 9	0—20	1	2
Se	$y = 1.677 \times 10^{-3}x - 2.628 \times 10^{-4}$	0.999 7	0—20	30	100
Hg	$y = 5.741 \times 10^{-4}x - 1.188 \times 10^{-5}$	0.999 8	0—2	1	5

### 2.2 检出限与定量限考察

由仪器测定曲线得到仪器检出限(DL), 即连续 11 次测定标准空白仪器响应值标准偏差的 3 倍; 定量限则是连续 11 次测定标准空白仪器响应值标准偏差的 10 倍, 再根据实际取样量和稀释倍数计算方法检出限、定量限(表 2)。

### 2.3 精密度试验

取 1.2.2 节的配制的混合标准溶液(Hg 浓度为 1.6 ng/mL, 其余元素浓度为 16 ng/mL) 适量, 按 1.2.1 节 ICP-MS 条件进样测定 6 次, 记录仪器响应值。结果 As、Cd、Cr、Hg、Pb、Pd、Se 仪器响应值的 RSD 分别为 3.0%、2.4%、2.5%、1.2%、2.2%、3.2%、2.3% ( $n=6$ ), 表明仪器精密度良好。

### 2.4 稳定性试验

取 1.2.2 节配制的混合标准溶液(Hg 浓度为 1.6 ng/mL, 其余元素浓度为 16 ng/mL) 适量, 于室温下放置 0, 2, 4, 8, 16, 24 h 时, 按 1.2.1 节的 ICP-MS 条件进样测定, 记录仪器响应值。结果 As、Cd、Cr、Hg、Pb、Pd、Se 仪器响应值的 RSD 分别为 3.3%、3.0%、2.8%、1.8%、2.4%、3.4%、2.5%

曲线、1.2.3 节样品空白溶液和样品溶液, 同时以三通管的形式在线加入 1.2.2 节的混合内标溶液, 按 1.2.1 节 ICP-MS 条件进行测定, 以待测定元素与内标(以 Sc 为内标测定 Cr, 以 Ge 为内标测定 As、Se, 以 In 为内标测定 Cd、Pd, 以 Bi 为内标测定 Hg、Pb) 响应值的比值为纵坐标, 各待测元素质量浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 由此计算待测样品质量浓度。线性方程与线性范围见表 2。

( $n=6$ ), 表明各个元素标准溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

### 2.5 重复性试验

精密称取 1 号厂家提供的样品 0.5 g, 共 6 份, 分别置于微波消解罐中, 精密加入加样回收试验中质量浓度的混合标准溶液, 按 1.2.3 节方法制备样品溶液, 再按 1.2.1 节 ICP-MS 条件进样测定, 记录仪器响应值。结果 As、Cd、Cr、Hg、Pb、Pd、Se 仪器响应值的 RSD 分别为 3.9%、3.1%、2.5%、2.2%、2.6%、3.8%、2.7% ( $n=6$ ), 表明样品重复性良好。

### 2.6 加样回收试验

精密称取已知含量的样品(1 号厂家提供)0.5 g, 共 9 份, 分别置于微波消解罐中, 精密加入低、中、高质量浓度的混合标准溶液, 按 1.2.3 节方法制备回收样品溶液, 再按 1.2.1 节 ICP-MS 条件进样测定, 记录仪器响应值并计算加样回收率, 结果见表 3。表 3 中样品含量为 0.5 g 样品中含有的各元素的量。As 回收率偏高(超过 100%)可能是因为样品基质对仪器测定有影响( $\text{Ar}^{40}\text{Cl}^{35}$ )。

表 3 加样回收率试验结果 ( $n=9$ )Table 3 Test results of sample recovery ( $n=9$ )

元素 Element	样品含量 Contents of sample (ng)	加入量 Amount added (ng)	测得量 Amount measured (ng)	回收率 Recovery (%)
As	0.80	150	161.45	107.1
	1.22	150	161.32	106.7
	1.01	150	158.52	105.0
	0.73	500	517.21	103.3
	0.84	500	521.76	104.2
	0.71	500	514.89	102.8
	0.84	750	755.52	100.6
	0.95	750	768.29	102.3
	0.98	750	770.17	102.6
平均 Average				103.9
RSD				2.0
Cd	/	150	138.86	92.6
	/	150	141.77	94.5
	/	150	142.24	94.8
	/	500	468.19	93.6
	/	500	463.52	92.7
	/	500	450.37	90.1
	/	750	678.83	90.5
	/	750	671.29	89.5
	/	750	672.64	89.7
平均 Average				92.0
RSD				2.3
Cr	/	150	141.22	94.1
	/	150	139.54	93.0
	/	150	135.05	90.0
	/	500	468.38	93.7
	/	500	469.81	94.0
	/	500	472.24	94.4
	/	750	719.34	95.9
	/	750	712.48	95.0
	/	750	731.82	97.6
平均 Average				94.2
RSD				2.2
Pb	/	150	144.28	96.2
	/	150	145.34	96.9
	/	150	143.15	95.4
	/	500	463.26	92.7
	/	500	465.17	93.0
	/	500	459.68	91.9
	/	750	679.54	90.6
	/	750	674.87	90.0
	/	750	676.55	90.2
平均 Average				93.0
RSD				2.8
Pd	0.92	150	143.11	94.8
	0.92	150	140.38	93.0
	0.91	150	136.85	90.6
	0.90	500	484.18	96.7
	0.91	500	482.45	96.3
	0.92	500	466.62	93.1
	0.89	750	731.24	97.4

续表 3

Continued table 3

元素 Element	样品含量 Contents of sample (ng)	加入量 Amount added (ng)	测得量 Amount measured (ng)	回收率 Recovery (%)
	0.94	750	716.64	95.4
	0.88	750	724.98	96.5
平均 Average				94.9
RSD				2.3
Se	/	150	148.35	98.9
	/	150	149.46	99.6
	/	150	146.92	97.9
	/	500	515.13	103.0
	/	500	511.44	102.3
	/	500	518.97	103.8
	/	750	766.36	102.2
	/	750	765.66	102.1
	/	750	764.24	101.9
平均 Average				101.3
RSD				2.0
Hg	/	15	13.81	92.1
	/	15	13.65	91.0
	/	15	13.56	90.4
	/	50	45.21	90.4
	/	50	46.32	92.6
	/	50	47.02	94.0
	/	75	71.22	95.0
	/	75	72.11	96.1
	/	75	74.12	98.8
平均 Average				93.4
RSD				3.1

注:“/”表示未检出

Note: "/" indicates that it is not detected

## 2.7 样品元素测定

取国内 22 个非那雄胺制剂生产企业提供的非那雄胺原料药,按 1.2.3 节方法制备供试品溶液,再按 1.2.1 节 ICP-MS 条件进样测定,平行测定 3 次,记录仪器响应值并按标准曲线法计算样品中 7 种元素的含量,结果见表 4。

## 2.8 样品元素测定结果分析

22 批样品测定结果显示,Se 均未检出,As、Cd、Hg 分别只有 4,2,1 批检出,但其含量均较低,接近相应的检出限;Pd 有 17 批检出,其含量为 1.05—1.94  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,稍微大于其检出限 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;Cr 有 8 批检出,其含量为 8.78—224.88  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;Pb 有 20 批检出,其含量为 22.56—1 394.74  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,是所有元素中含量最高的。Pb 进入人体后会很难排出,会不断蓄积,达到一定浓度会对人体的脑部细胞有损伤,而且会干扰代谢活动,降低人体免疫力<sup>[19]</sup>,因此在合成非那雄胺原料药时还应控制好铅含量,尽量降低其含

量。非那雄胺收载于《中华人民共和国药典》2015年二部<sup>[1]</sup>,其检查项目中规定,重金属总量不得超过10 μg/g、砷盐含量不得超过4 μg/g、硒含量不得超过50 μg/g,本研究22批样品均在限度规定范围内。国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布的指导原则“Q3D”规定口服药品制剂中元素每日最大暴露量

(PDE)<sup>[20]</sup>,参考该限值并按照非那雄胺片(胶囊)说明书中成人每日口服药剂量为5 mg,使用表3中各元素含量最大值计算出每日摄入量,详见表5。22批样品各元素每日摄入量均远低于PDE,表明非那雄胺原料药中这些元素含量控制较好,总体风险较小。

表4 样品含量测定结果(n=3,μg/kg)

Table 4 Measurement results of sample content (n=3,μg/kg)

提供厂家 Providing factory	生产厂家 Manu- facturer	As	Cd	Cr	Pb	Pd	Se	Hg
1	A	/	/	118.23	438.62	1.49	/	/
2	A	/	/	/	26.92	1.25	/	/
3	A	3.88	/	/	119.48	/	/	/
4	A	/	/	/	/	1.18	/	/
5	A	/	/	/	/	1.94	/	/
6	A	/	2.93	224.88	1 332.43	/	/	/
7	A	5.61	/	/	198.62	/	/	/
8	A	/	/	/	81.57	1.11	/	/
9	A	3.25	/	34.48	650.03	1.26	/	/
10	A	/	/	8.78	599.86	/	/	/
11	A	/	/	/	118.98	1.34	/	/
12	A	/	/	/	45.14	1.66	/	/
13	A	/	/	74.06	99.66	1.47	/	/
14	A	/	/	/	22.56	1.32	/	/
15	A	/	/	/	743.27	1.73	/	/
16	A	/	/	/	29.64	1.21	/	/
17	A	7.34	3.14	44.70	1 394.74	/	/	1.61
18	A	/	/	/	230.26	1.06	/	/
19	A	/	/	/	96.30	1.05	/	/
20	A	/	/	/	51.34	1.17	/	/
21	B	/	/	42.21	645.40	1.22	/	/
22	B	/	/	34.76	619.04	1.12	/	/

注:“/”表示未检出

Note: “/” indicates that it is not detected

表5 元素每日最大暴露量及制剂每日摄入量

Table 5 Maximum daily exposure of elements and daily intake of preparations

元素 Element	口服 PED Oral PED (μg/d)	摄入量 Intake (μg/d)
As	15	3.70×10 <sup>-5</sup>
Cd	5	1.60×10 <sup>-5</sup>
Hg	30	8.05×10 <sup>-6</sup>
Pb	5	7.00×10 <sup>-3</sup>
Pd	100	9.70×10 <sup>-6</sup>
Cr	11 000	1.10×10 <sup>-3</sup>
Se	150	—

注:“—”表示无计算数据

Note: “—” means no calculation data

### 3 讨论

#### 3.1 元素 Se 同位素与测定模式的选择

选择同位素时,以优先选择最高丰度值为原则,但是要避免同量异位素重叠和多原子干扰。Se 具有6个可检测到的稳定同位素,分别是<sup>74</sup>Se、<sup>76</sup>Se、<sup>77</sup>Se、<sup>78</sup>Se、<sup>80</sup>Se、<sup>82</sup>Se<sup>[21]</sup>,虽然<sup>78</sup>Se与<sup>80</sup>Se丰度较高,但是在测定时会受到多原子<sup>40</sup>Ar<sup>38</sup>Ar<sup>+</sup>、<sup>38</sup>Ar<sup>40</sup>Ca<sup>+</sup>、<sup>40</sup>Ar<sup>40</sup>Ar<sup>+</sup>等形成的质谱干扰<sup>[22]</sup>,<sup>76</sup>Se也受<sup>38</sup>Ar<sup>38</sup>Ar<sup>+</sup>的干扰,而<sup>74</sup>Se是因为丰度太低不适合采用;<sup>82</sup>Se受到<sup>82</sup>Kr的干扰<sup>[23]</sup>。虽然可利用干扰方程消除影响,但是内标校正还是比较差,所作回归曲线不理想,故选择<sup>77</sup>Se进行测定。碰



撞模式就是将氦气通入碰撞池内,通过碰撞改变动能达到消除干扰物质的作用,但仪器灵敏度会降低;标准模式即单纯使用氦气进行测定。由于<sup>77</sup>Se原本丰度值就比较低,所用<sup>77</sup>Se最好使用标准模式进行测定。本研究所用仪器可以用氦气碰撞模式与标准模式同时测定,所以除Se外的元素均用氦气碰撞模式进行测定。

### 3.2 消解体系的选择

非那雄胺为白色结晶性粉末,是一种甾体化合物,纯度比较高,无其他难消解的化合物,因此首选硝酸作为消解溶剂。本课题前期考察了使用6,7,8,9,10 mL的硝酸及硝酸与1,2 mL过氧化氢对样品的消解效果,由于样品是粉末状,产生烟气比较多,单使用硝酸需要9 mL以上才能消解完全。本次实验采用是小型消解罐,不能加10 mL以上的硝酸,否则会有爆罐的风险,因此考虑加过氧化氢增强氧化性,减少硝酸使用量。通过试验选用消解体系为7 mL硝酸和1 mL过氧化氢。

### 3.3 生产工艺的改变

通过查阅文献可知,非那雄胺以前的合成工艺中脱氢反应步骤使用的是苯亚硒酸酐<sup>[8]</sup>,因此《中华人民共和国药典》2015年二部<sup>[1]</sup>收录的非那雄胺需要进行硒检查。随着经济的发展,响应保护环境的号召,毒性较大的苯亚硒酸酐被DDQ/BSTFA等试剂代替;而加氢步骤则使用钨碳作为催化剂,这与表4中的Se均未检出、Pd大部分有检出的检测结果相符。由表4中可知,Pd含量比较小,表明在合成工艺中钨碳催化剂的使用控制得比较好,没有在非那雄胺中较多地残留。在调研时非那雄胺生产企业也反馈了此信息,希望检验标准中能删除硒检查项,增加钨检查项。为了能较好地监控非那雄胺原料药的质量,完善质量标准,希望制定药品质量标准的相关部门能尽快着手,保障用药安全性。

## 4 结论

综上,采用ICP-MS测定非那雄胺中7种元素含量,方法简便、快速,精密度及稳定性好,灵敏度高,为其质量控制及完善质量标准提供了实验基础。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 曹云峰,王俊臣,王辉,等. 非那雄胺的合成工艺优化

- [J]. 精细与专用化学品,2015,23(5):26-29.
- [3] 刘光敏. 加校正因子的主成分自身对照法同时测定非那雄胺片中2个杂质[J]. 中国药品标准,2018,19(5):353-358.
- [4] 管斯斯,张文娟,刘玮,等. 非那雄胺对老年良性前列腺增生合并原发性高血压患者炎症因子影响及临床疗效[J]. 重庆医学,2018,47(35):4543-4545.
- [5] 王培亚,史沁兵,鲁向阳,等. 非那雄胺对前列腺增生手术患者血管内皮功能及细胞凋亡率的影响[J]. 中国合理用药探索,2019,16(9):99-101,104.
- [6] 贾华魁,李琳婕. 二至丸加味联合非那雄胺治疗脂溢性脱发的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(24):2684-2686,2724.
- [7] 杨勇军,王东文. 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂对良性前列腺增生患者膀胱功能影响的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志,2016,21(7):567-570.
- [8] 曹云峰,王俊臣,王辉,等. 非那雄胺的合成工艺优化[J]. 精细与专用化学品,2015,23(5):26-29.
- [9] 张玲帆,王艳萍,刘鑫,等. ICP-OES法快速检测药品中催化剂残留的14种重金属元素[J]. 分析测试学报,2012,31(4):475-479.
- [10] 萨日娜,王丽霞,陈雯,等. 20种风药中7种无机元素含量及其相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(5):90-95.
- [11] 谢嘉. 典型重金属(Cd<sup>2+</sup>、Pb<sup>2+</sup>)和有机污染物(BaP、BDE-47)对长牡蛎的复合毒性效应研究[D]. 烟台:中国科学院烟台海岸带研究所,2017.
- [12] 熊婵,黎庆,马庆伟. 人体微量元素检测方法及其临床应用的研究进展[J]. 中国全科医学,2018,21(8):888-895.
- [13] IPCS. Environmental health criteria 240 principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: Dose response assessment and derivation of health based guidance values [S]. Geneva World Health Organization,2009.
- [14] 朱仁愿,姬良亮,张晓萍,等. ICP-MS法同时测定白石脂药材中27种重金属及微量元素的含量[J]. 中国药房,2019,30(10):1380-1385.
- [15] 邵天舒,周长明,余立,等. ICP-MS法同时测定小牛血去蛋白提取物注射液中14种元素的含量[J]. 中国药房,2019,30(14):1902-1908.
- [16] 钟振华,涂明珠,万星,等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定倍丙酯氯化钠注射液中8种金属元素的含量[J]. 中国药房,2018,29(12):1612-1616.
- [17] 李智明,邓鸣,卢日刚. ICP-MS分析复方甘草口服溶液中15种元素[J]. 广西科学,2019,26(5):527-531,538. DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20191106.001.

- [18] 付金娥,韦树根,马小军.微波消解-ICP-OES法测定小叶榕药材中微量元素[J].广西科学学院学报,2014,30(4):285-288. DOI: 10.13657/j.cnki.gxkxyxb.20141126.001.
- [19] 刘静,李树先,朱江,等.浅谈几种重金属元素对人体的危害及其预防措施[J].中国资源综合利用,2018,36(3):182-184.
- [20] 姜小林,董素萍,舒靖能.ICH Q3D 新药制剂元素杂质评估及控制的要点解读[J].中国药事,2017,31(8):854-860.
- [21] 陈蓁蓁,杨燕美,姜中尧,等.生命的神奇元素-硒[J].大学化学,2019,34(12):79-85.
- [22] 吴晓晨.DRC-ICP-MS直接测定地下水中的痕量总硒[J].环境与发展,2018,30(6):105-106.
- [23] 聂刚,李忠宏,杜双奎,等.ICP-MS测定食品原料中微量硒[J].中国测试,2015,41(11):40-43.

## ICP-MS Analysis of 7 Elements in Finasteride Bulk Drug

LI Zhiming, YANG Na, ZHU Jianping, DENG Ming, ZHENG Meiling

(Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning, Guangxi, 530021, China)

**Abstract:** To establish a method for the determination of 7 elements (As, Cd, Cr, Hg, Pb, Pd, Se) in finasteride bulk drug by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). After the sample was digested by microwave, according to the characteristics of the element to be measured, the standard mode was selected to determine Se and the collision mode (helium mode) was selected to measure other elements. And then according to the mass of each element, the corresponding element was selected as the internal standard, and ICP-MS was used to determine. The integration time was 50 ms. The radio frequency power was 1 550 W. The flow of argon as the carrier gas was 1.0 L/min. The flow of helium as the collision gas was 4.3 L/min. The plasma gas flow was 16.0 L/min. The flow rate of the atomizer was 1.0 L/min. The samples were scanned 20 times and repeated 3 times. The data was collected and analyzed by Syngistix software. The result showed that the linear range of detection mass concentration of As, Cd, Cr, Pb, Pd, Se were 1 to 20 ng/mL ( $r \geq 0.9995$ ), and the linear range of detection mass concentration of Hg was 0.1 to 2.0 ng/mL ( $r = 0.9998$ ). The detection limit was 1 to 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and the limit of quantification was 2 to 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The recovery rate was between 92.0% and 103.9%. The RSD of the precision and stability tests were both less than 3.9%. The method is simple to operate, high in sensitivity, fast in analysis speed, and good in accuracy. It is suitable for determining the content of each element in finasteride bulk drug, and it has reference significance for improving its quality standards.

**Key words:** finasteride, bulk drug, element, ICP-MS, microwave digestion, heavy metal

责任编辑:符支宏



微信公众号投稿更便捷

联系电话:0771-2503923

邮箱:gxkx@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>