

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)16-0084-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.16.016



0.9% 氯化钠注射液质量分数分析中折光测定法应用考察*

乔晓芳¹, 马晓宁², 蒋芙蓉³

(1. 河南省药品审评查验中心·河南省疫苗检查中心, 河南 郑州 450000; 2. 湖南省药品检验检测研究院, 湖南 长沙 410014; 3. 湖南科伦制药有限公司, 湖南 岳阳 414100)

摘要:目的 建立0.9%氯化钠注射液质量分数的在线检测方法。方法 采用离线折光仪,以折光率(nD)值和白利度(Brix)值为检测指标,系统考察温度、氯化钠质量分数对测定结果的影响,以Brix值作为定量参数,建立回归方程,并将其用于16批次样品的在线检测,并与离线滴定法检测结果进行对比。结果 回归方程为 $Y = 0.822\ 2X + 3 \times 10^{-5}$ ($R^2 = 1.000\ 0$),氯化钠质量分数在0.45%~1.35%范围内与Brix值线性关系良好。16批次样品在线检测结果与离线滴定法检测结果的比值为99.13%~100.73%,平均偏差小于0.005%,均在预设的98.5%~101.0%可接受范围内。温度、光学系统洁净度、样品均匀性及标准曲线初始误差是影响在线检测准确性的主要因素。结论 基于Brix值温度补偿的折光测定法可实现对0.9%氯化钠注射液质量分数的实时检测,该法响应快速、结果可靠。

关键词:折光测定法;白利度;温度补偿;氯化钠;在线检测;含量测定

Investigation on the Application of Refractometry for Mass Fraction Analysis of 0.9% Sodium Chloride Injection

Qiao Xiaofang¹, Ma Xiaoning², Jiang Furong³

(1. Henan Center for Drug Evaluation and Inspection · Henan Vaccine Inspection Center, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Hunan Provincial Institutes for Food and Drug Control, Changsha, Hunan 410014, China; 3. Hunan KoRun Pharmaceutical Co., Ltd., Yueyang, Hunan 414100, China)

Abstract: Objective To establish an on-line detection method for 0.9% Sodium Chloride Injection. **Methods** With an off-line refractometer, the refractive index (nD) and Brix value were adopted as detection parameters. The effects of temperature and sodium chloride mass fraction on the determination results were systematically investigated. The Brix value was selected as the quantitative parameter, and the regression equation was established. The method was applied to the on-line detection of 16 batches of samples, and the results were compared with those obtained by the off-line titration method. **Results** The regression equation was $Y = 0.822\ 2X + 3 \times 10^{-5}$ ($R^2 = 1.000\ 0$), showing a good linear relationship between sodium chloride mass fraction and Brix value within the range of 0.45% - 1.35%. The ratios of on-line detection results to off-line titration results for 16 batches of samples ranged from 99.13% to 100.73%, with an average deviation lower than 0.005%, all within the preset acceptance range of 98.5% - 101.0%. Temperature, cleanliness of the optical system, sample homogeneity and initial error of the standard curve were identified as the main factors affecting the accuracy of on-line detection. **Conclusion** The refractometry based on temperature-compensated Brix value can achieve real-time detection of the mass fraction of 0.9% Sodium Chloride Injection, with rapid response and reliable results.

Key words: refractometry; Brix; temperature-compensated; sodium chloride; on-line detection; content determination

在大容量注射剂领域,0.9%氯化钠注射液因临床用量巨大,被各国药典列为“高频次、大规模”监管品种。其配制阶段质量分数偏差 $\geq 0.5\%$ 即可引起渗透压漂移,进而放大批次间质量差异甚至触发产品召回^[1]。传统“取样-离线-滴定”模式操作周期长,信息反馈滞后,已无法满足人用药品注册技术国际协调会(ICH)Q8/Q9/Q10框架下“实时放行(RTRT)”与“动态过程控制(DPC)”的刚性需求^[2]。为此,有必要引入高时效、高稳健性的过程分析技术(PAT)。透明液体制剂在线含量检测技术中的紫外-可见光谱法受限于氯化钠无共

轭结构,信号弱且基线漂移大^[3];拉曼光谱法虽可借助化学计量学构建模型,但激光功率波动与荧光背景效应导致其长期稳健性不足(预测误差 $> 1.2\%$)^[4]。折光测定法基于“物理光学-浓度”的直接定量关系,无需标记、响应时间达秒级,已被国际制药工程协会(ISPE)2023版《PAT技术路线图》列为唯一单章阐述的“下一代LVP实时检测手段”^[5]。折光测定法中的温度补偿算法在大容量注射剂产线氯化钠含量在线检测中应用广泛^[6]。据报道,动态补偿算法可大幅降低温度波动所致测量偏差^[7]。有企业将折光技术与大数据分析相结合,建立了

*基金项目:河南省市场监督管理局科技计划项目[2023sj69];河南省科技厅科技发展计划项目[242400411243]。

第一作者:乔晓芳,女,硕士,高级工程师,研究方向为药品研制及审评查验,(电子信箱)ayqiaoxiaofang@163.com。

“折光率 - 总固体量”关联模型,实现中药制剂中间体总固体量的秒级检测,预测误差低于10%,并成功用于热毒宁注射液等大品种的生产^[7]。基于此,本研究中拟将该技术用于0.9%氯化钠溶液的含量在线检测。通过系统考察温度、质量分数等因素对光学信号测定结果的影响规律,建立一种快速、稳定、可验证的PAT检测模型,为制药工业过程控制提供理论依据与技术支持。现报道如下。

1 仪器与试药

仪器:RX-7000i型离线折光仪[测量精度折光率(nD)为±0.000 100,白利度(Brix)为±0.1%],PRM-2000a型在线折光仪(nD为±0.000 01,Brix为±0.007%),均购自日本ATAGO公司;BCA224I-10CN型分析天平(德国Sartorius公司,精度为0.1 mg)。

试药:氯化钠注射液中间产品(湖南科伦制药有限公司塑料容器输液车间H线,16批次,记为S1-S16);氯化钠对照品(湖南汇虹试剂有限公司,批号为202404111,含量≥99.9%);其余试剂均为分析纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液制备

取氯化钠对照品适量,精密称定,共5份,分别置100 mL容量瓶中,加水溶解并定容,制成每100 mL分别含氯化钠0.450 3,0.720 3,0.900 5,1.080 4,1.350 5 g的系列对照品溶液。

2.2 离线数据采集与模型建立

采用离线折光仪检测上述系列对照品溶液。检测前以去离子水进行校准(20℃时nD=1.333 0,25℃时nD=1.332 5,40℃时nD=1.330 5)。

温度对nD值的影响:在5~75℃范围内进行多温度点测量,并记录各温度下的nD值。结果显示,在任一给定温度下,氯化钠溶液的nD值随质量分数增加均呈线性升高,但nD值随温度升高而逐渐降低,表明温度为影响nD值测定的主要干扰因素(见图1 A)。

质量分数对nD值的影响:在5~75℃范围内进行多温度点测量,并记录各温度下的nD值。以去离子水的nD值为参照,不同质量分数氯化钠溶液的nD值均与其呈线性关系,但各回归直线斜率存在差异(见图1 B),由于去离子水的nD值-温度响应规律已知且单调,该斜率差异表明不同质量分数氯化钠溶液的nD值呈非规律性改变,即在线检测中无法采用统一的校正因子对不同质量分数溶液进行温度补偿。

Brix值的影响:在5~75℃范围内进行多温度点测量,并记录各温度下的Brix值。结果显示,氯化钠溶液的Brix值随质量分数的增加均呈线性升高(见图1 C),且与实测nD值相比,不同温度下的Brix直线虽仍存在分离,但分离程度更小,初步验证了Brix参数具有更优的抗温度干扰能力。

模型建立:基于以上结果,以氯化钠溶液质量分数为横坐标(X),分别以nD值(Y₁)、Brix值(Y₂)为纵坐标,进行线性回归。结果显示,nD值和Brix值与氯化钠溶液质量分数线性关系良好(R²>0.990 0)。结果见表1。根据标准(GB/T 15108—2017)规定,Brix测定应尽可能接近20℃;若不在20℃测定,应校正至20℃。最终选择以20℃下的Brix值(x)作为定量指标,根据回归方程Y₂=1.216 2 X+3×10⁻⁵,推导氯化钠溶液质量分数的回归方程为Y=0.822 2 X+3×10⁻⁵(R²=1.000 0),表明氯化钠质量分数在0.45%~1.35%范围内与Brix值

表1 线性回归结果

Tab.1 Results of linear regression

温度(℃)	nD值		Brix值	
	回归方程	R ²	回归方程	R ²
20	Y ₁ =0.174 6X+1.333 0	1.000 0	Y ₂ =1.216 2X+3×10 ⁻⁵	1.000 0
25	Y ₁ =0.170 4X+1.332 5	1.000 0	Y ₂ =1.186 3X+6×10 ⁻⁵	0.999 9
40	Y ₁ =0.151 9X+1.330 6	0.999 1	Y ₂ =1.131 2X+2×10 ⁻⁴	0.994 1
50	Y ₁ =0.157 8X+1.329 0	0.999 9	Y ₂ =1.112 4X+9×10 ⁻⁵	0.999 9
60	Y ₁ =0.163 1X+1.327 3	0.998 6	Y ₂ =1.168 9X+1×10 ⁻⁴	0.998 8
62	Y ₁ =0.159 2X+1.326 9	0.999 3	Y ₂ =1.099 2X+3×10 ⁻⁴	0.999 8

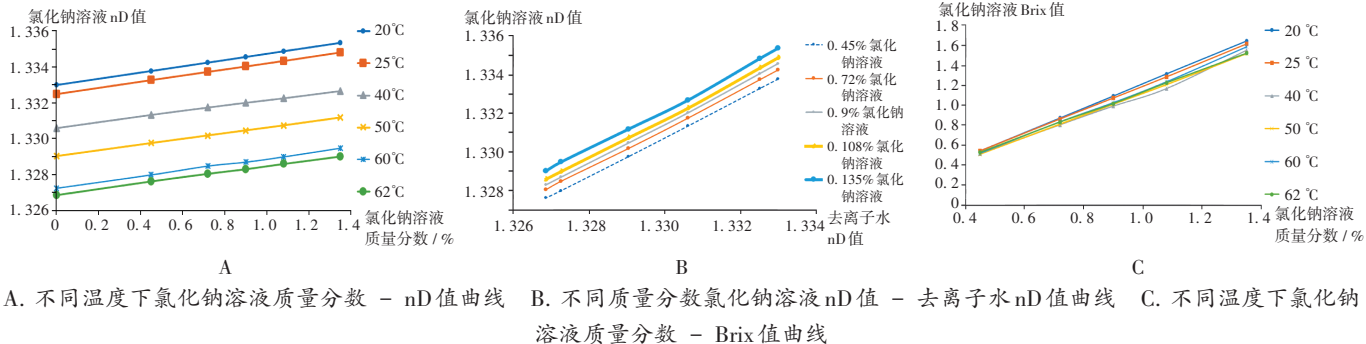


图1 离线数据

A. Mass fraction - nD value curves of sodium chloride solutions at different temperatures B. nD value curves of sodium chloride solutions - deionized water at different concentrations C. Mass fraction - Brix value curves of sodium chloride solutions at different temperatures

Fig.1 Off - line data

线性关系良好。该模型拟合度高,可作为在线检测模型。

2.3 生产过程中在线检测实施与验证

在线设备安装与系统集成:依据生产工艺管道布局,将在线折光仪安装于稀配罐底部管线(见图2)。通过配套软件完成系统集成与数据管理,自动记录时间、nD值、Brix值等关键参数,构建PAT实时检测平台。

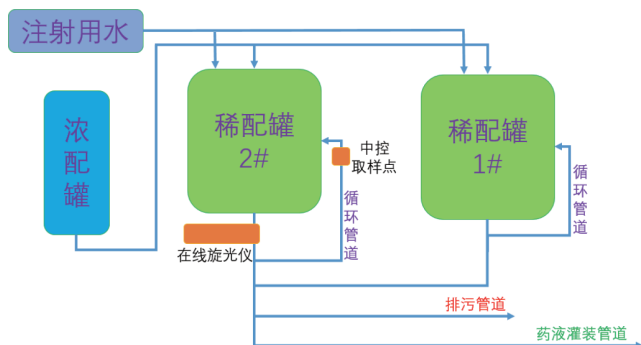


图2 在线折光仪安装示意图

Fig. 2 Schematic diagram of on - line refractometer installation

实时检测与对比验证:将所建模型导入在线折光仪系统,系统根据实时采集的Brix值自动换算氯化钠溶液质量分数,并与中控实验室采用的滴定法(作为金标准)检测结果进行对比。结果显示,16批次样品的在线检测结果与滴定法检测结果均在0.873%~0.900%范围内,且两组数据值趋势一致,表明在线检测方法具有良好的追踪能力和可靠性(见图3)。对在线检测结果的准确性和稳定性进行定量分析,16批次样品在线检测质量分数与滴定法检测质量分数的比值为99.13%~100.73%,位于预设的98.5%~101.0%允许范围内。在线检测结果的平均偏差小于0.005%,表明基于20℃ Brix值温度补偿模型的在线折光测定技术在实际生产环境中准确性、重复性和稳定性良好,满足药品生产过程PAT对实时监控的要求。详见图4。

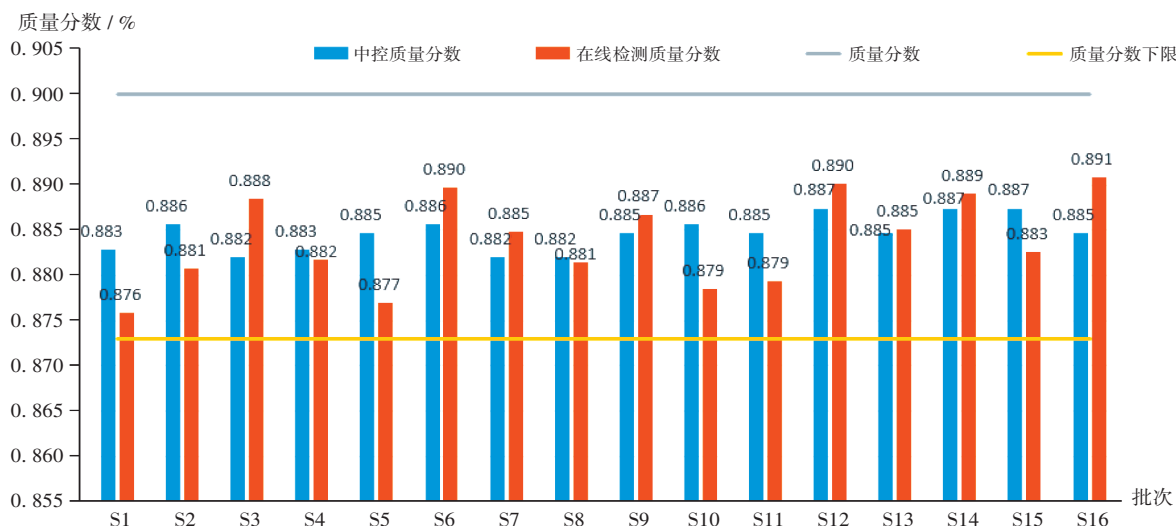


图3 在线质量分数与中控质量分数检测结果

Fig. 3 Detection results of mass fractions of on - line and in process

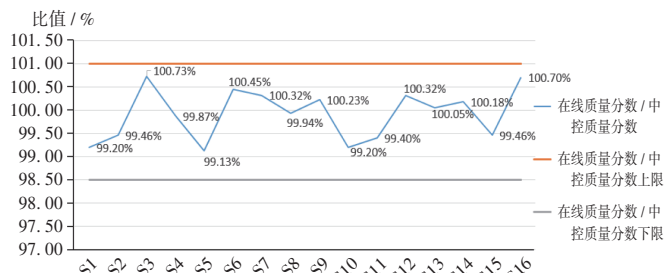


图4 在线质量分数与中控质量分数比值趋势图

Fig. 4 Trend chart of the ratio of mass fractions of on - line to in process

3 讨论

3.1 在线检测方法的有效性与PAT应用价值分析

传统滴定法存在采样耗时长、结果滞后、无法对过程进行实时干预等固有缺陷^[8]。本研究采用的在线折光测定技术完全符合PAT的核心理念。其优势主要体现在两个层面。其一,折光仪能提供秒级实时数据输出,实现了前瞻性质量控制,有效降低了批次不合格的风险;其二,16批次样品验证数据显示,在线检测结果与《中国药典》滴定法检测结果的比值在98.5%~101.0%预设区间内,该在线方法具备良好的定量精度,可满足生产过程实时质量监控的需求。

3.2 温度补偿技术的关键作用评估

温度是影响折光测定结果的首要因素^[9]。本研究结果明确了温度对折光参数的显著影响。本研究中通过选择具备自动温度补偿(ATC)功能的Brix值作为定量指标,成功解决了生产过程中温度波动带来的测量不确定性。这一技术的有效应用是保证在线检测系统实现高精度实时检测的关键前提。

3.3 影响在线检测结果的因素分析与控制策略^[10]

温度波动与补偿误差:虽然本研究中通过选用Brix值并利用仪器的ATC功能进行了修正,但在药液温度

出现剧烈变化或较大温度梯度时,内置温度传感器与测量界面之间的热平衡可能存在滞后。这种滞后可能导致ATC功能无法完全或及时地消除温度效应,从而引入系统误差。因此,在工艺设计中应尽量减少测量点附近的温度波动,或考虑优化温度传感器响应速度。

设备与光学系统因素及控制:在线折光仪的光学系统状态直接决定了测量精度^[11]。其一,光学清洁度是在线检测中最常见的误差源^[12]。配制液中的微小颗粒、残余的药液或清洗后留下的水渍,一旦附着在测量棱镜表面,将导致光线发生散射和吸收,严重干扰临界角的准确检测,导致测量值漂移。其二,设备的LED光源强度和稳定性也是测量灵敏度的关键^[13]。电源电压的波动可能导致光源强度不稳定,进而影响信号质量和最终的检测精度。因此,必须建立严格的定期清洁程序和验证程序,确保清洗循环能够彻底清除棱镜表面的残留物,防止光学干扰。此外,还需关注设备的光源稳定性,确保供电电压稳定,并通过定期校准来维持光学系统的最佳运行状态。

样品状态与流动因素及控制:样品的物理状态和在管道中的流动特性也是影响在线检测结果的重要因素^[14]。当药液在管道中或取样点附近存在分层现象或流速不均,折光仪测量的局部浓度数据无法代表配制液的整体平均质量分数。此外,药液在流经管道、弯头或泵体时易产生气泡,会改变光线在介质中的传播路径,严重干扰临界角的准确判断,造成读数的瞬时大幅波动^[15]。因此应保证样品状态的均匀性,控制策略包括两个方面,一是通过在测量点前段安装脱气装置或优化管道设计来消除药液在流经管道时产生的气泡干扰;二是通过有效的搅拌或循环,保证药液在测量窗口处具有良好的代表性与均匀性,确保测量的局部数据能准确反映整体质量分数。本研究在线检测设备安装于稀配罐底部管线具备充分的科学合理性与代表性,并可有效避免气泡干扰,顺应物料自然循环流向保障流动的均匀性,契合生产连续化、自动化的工艺需求,便于设备的维护与校准,符合GMP对制药设备安装的合规性要求。

原始模型误差与精度保障:离线建立标准曲线的步骤是所有后续在线测量的基础。标准溶液配制过程中的称量不准确、容量仪器的精度偏差或氯化钠溶解不完全等因素,均会导致含量与Brix值的回归方程产生初始偏差,并系统性地传递给所有批次的在线检测结果^[16]。在方法应用过程中,应建立周期性的模型再验证或再校正计划,以确保在仪器老化或生产工艺微调后,标准曲线依然准确。这要求再验证时,必须使用更高精度的分析天平 and 校准的容量器具,将原始称量误差降

至最低。

3.4 方法评价

本研究中建立的基于Brix值温度补偿的折光测定技术,可用于0.9%氯化钠注射液质量分数的在线检测,并在实际生产中得到验证。但本研究中的模型主要针对成分单一的0.9%氯化钠注射液,对于含有多种成分或具有复杂基质的配制液并不适用,需采用更先进的化学计量学模型(如多元线性回归或偏最小二乘法)来分离不同成分的折光特性。

参考文献

- [1] 韩可,吴桂锋,张付刚,等. 折光率法测定氯化钠溶液渗透压摩尔浓度的方法研究[J]. 计量与测试技术, 2022, 49(10): 4-6.
- [2] 吉桂珍,石文杰,周冬丽,等. 折光仪法在线检测盐酸和氢氧化钠溶液浓度的研究[J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(4): 284-288.
- [3] 孙东红,敖云胜,肖雨星. 紫外-可见分光光度计国家标准和检定规程的比较和分析[J]. 计量与测试技术, 2022, 49(2): 99-101.
- [4] 张川云,李伦,杨永安,等. 拉曼光谱结合化学计量学方法的复方柳安咖注射液成分分析[J]. 楚雄师范学院学报, 2024, 39(3): 22-29.
- [5] ISPE. Process Analytical Technology (PAT) Roadmap 2023 Edition [M]. Tampa: International Society for Pharmaceutical Engineering, 2023: 42-45.
- [6] 省份盼,罗苏泰,尹利辉. 过程分析技术在药品生产过程中的应用[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(5): 748-757.
- [7] 张永超,刘佳丽,李执栋,等. 基于近红外光谱法和折光率法的热毒宁注射液金银花提取和浓缩工序中间体总固体量快速检测研究[J]. 中草药, 2025, 56(5): 1587-1595.
- [8] 冯月娥,魏永锋. 基于折光仪法液体凝固剂固含量检测技术[J]. 中外公路, 2022, 42(3): 251-253.
- [9] 邱玲利,尤长虹. 温度对烟用香精折光指数的影响[J]. 轻工业学院学报(自然科学版), 2025(3): 101-107.
- [10] 赵延宋. 基于折光原理的在线测量技术在氯碱工业中的创新应用[J]. 中国氯碱, 2024(12): 27-31.
- [11] 张瑞,周昌黎,卞富,等. 基于分步光束法平差的多目视觉测量系统重建算法[J]. 光学精密工程, 2025, 33(2): 3618-3628.
- [12] 任芝军,白莹,王秋稳,等. 膜污染的光学监测技术研究进展[J]. 工业水处理, 2024, 44(4): 10-18.
- [13] 龚聪,徐杜. 光源强度变化对图像检测精度的影响及其解决方法[J]. 科学技术与工程, 2014, 14(13): 236-239.
- [14] 马新荣,王蕾,温宏利,等. 称重法配制标准溶液研究及其不确定度评估[J]. 岩矿测试, 2010, 29(6): 729-734.
- [15] 项玉龙,陈伟. 气泡散射影响下的水下光传输特性研究[J]. 红外与激光工程, 2024, 53(12): 276-284.
- [16] 高吉,张宏. 探究电子衡器计量检定不确定度评定[J]. 仪器仪表标准化与计量, 2025(6): 46-48.

(收稿日期:2025-11-09;修回日期:2026-03-19)