

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01347

## 芹菜籽胶囊的制备与质量研究

陈 琰<sup>1△</sup>, 赵 平<sup>2△</sup>, 陈雯慧<sup>3</sup>, 沈 刚<sup>3</sup>, 陈海生<sup>3\*</sup>

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433
2. 首都医科大学附属北京同仁医院药局, 北京 100730
3. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 研究芹菜籽胶囊的制备工艺, 并对其质量进行评价。**方法和结果** 以颗粒成型性和流动性为指标, 采用单因素分别考察微晶纤维素、微粉硅胶和乳糖用量, 确定最佳处方为: 药物浸膏 42%, 微粉硅胶 26%, 微晶纤维素 30%, 交联聚乙烯吡咯烷酮 2%。微粉硅胶对挥发油有很好的吸附性, 对颗粒的黏性、成型性和流动性影响最大。对优选处方制备的 3 批制剂进行装量差异、水分测定、总黄酮和苯酚类成分含量的质量评价实验, 结果表明芹菜籽胶囊的质量符合要求。**结论** 本实验制备的芹菜籽胶囊颗粒成型性和流动性好, 制备工艺简单, 质量可控, 适用于工业化生产。

**[关键词]** 芹菜; 胶囊; 黄酮类; 苯酚类; 质量控制

**[中图分类号]** R 944.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)12-1347-04

### Preparation and quality control of *Apium graveolens* L. capsules

CHEN Yan<sup>1△</sup>, ZHAO Ping<sup>2△</sup>, CHEN Wen-hui<sup>3</sup>, SHENG Gang<sup>3</sup>, CHEN Hai-sheng<sup>3\*</sup>

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmacy, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
3. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To study the preparation technique of *Apium graveolens* L. capsules and to assess the quality of the prepared capsules. **Methods and Results** Using moldability and fluidity of the granules as indices, we optimized the formulation of *Apium graveolens* L. capsules by mono-factor test, with the mono-factors including microcrystalline cellulose, aerosil and lactose. In the optimized formula, the contents of aerosil, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone were 26%, 30% and 2%, respectively. The aerosil had a satisfactory adsorption for volatile oil, which is important to the viscosity, moldability and fluidity of the granules. Three batches of samples were made using the optimized formula, and the quality evaluation tests showed that mass variation, the moisture content and contents of flavonoids and phthalides all met the quality control criteria. **Conclusion** The granules of capsules prepared in this study have satisfactory moldability and fluidity. The preparation technique is simple and the quality can be controlled, making it suitable for industrial production.

**[Key words]** *Apium graveolens* L.; capsules; flavones; phthalides; quality control

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(12):1347-1350]

芹菜籽为伞形科植物芹菜(*Apium graveolens* L.)的种子, 除了含有丰富的营养元素, 还有抗氧化、抗肿瘤、降血脂等药理活性<sup>[1]</sup>。芹菜籽治疗关节疼痛在澳洲已有上百年的历史, 被视为传统民间偏方; 印度传统医学中芹菜籽常用来补充维生素、镇

静、解热镇痛、利尿、祛风湿、消炎、解痉挛<sup>[2]</sup>。现代研究证明, 芹菜籽可用作治疗风湿病和关节炎的辅助用药<sup>[3-4]</sup>, 初步肯定芹菜籽提取物对关节软骨有保护作用<sup>[5]</sup>。本课题组近年的研究表明, 芹菜籽提取物有良好的抗炎、镇痛、降尿酸作用, 可用于治疗痛

**[收稿日期]** 2012-07-27 **[接受日期]** 2012-11-07

**[基金项目]** 上海市中药现代化基金(09DZ1974000), 上海市重点学科建设项目(B906)。Supported by Foundation for Modernization of Traditional Chinese Medicine of Shanghai (09DZ1974000) and Project for Key Discipline Construction of Shanghai (B906).

**[作者简介]** 陈 琰, 博士, 讲师。E-mail: tulipcy51@sina.com; 赵 平, 主管药师。E-mail: pingzhao2004@sina.com

△共同第一作者(Co-first authors).

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871250, E-mail: haisheng@hotmail.com

风,其治疗痛风的主要活性成分为黄酮类(柯伊利素、芹菜素、木犀草素等)和苯酚类化合物(芹菜甲素、芹菜乙素和新蛇床内酯)<sup>[6-7]</sup>。但其提取物为半固体浸膏状,油性大,黏性也大,不易制备成制剂。中药胶囊有分散快、吸收好等优点,并能将药物与光线、空气和湿气隔绝,提高药物的稳定性。本实验考察了芹菜籽提取物胶囊制剂的处方和制备工艺,为开发防治痛风新药奠定基础。

## 1 仪器和试剂

1.1 仪器 UV2300 紫外分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);岛津 LC-2010A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DHG 9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海华连医疗器械有限公司);AG135 型卤素水分测定仪(上海梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 试剂 芹菜籽(*Apium graveolens* L. 上海市白玉兰蔬菜种子公司,产地上海市崇明岛,由第二军医大学药学院生药学教研室郑汉臣教授鉴定);芹菜籽提取的原料药(自制;批号:110429,110507,110511);对照品木犀草素(上海同田生物技术股份有限公司,纯度大于98%);对照品芹菜甲素(自制,纯度大于98%);交联聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl-polyrrolidone, PVPP; 香港特品);微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)、微粉硅胶(aerosil)、乳糖(上海浦力膜制剂辅料有限公司);甲醇、无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司)。

## 2 方法和结果

2.1 芹菜籽原料药的制备 在前期研究中通过正交试验确定了芹菜籽有效部位的最佳制备工艺<sup>[6-7]</sup>:取芹菜籽药材 20 kg,用 8 倍量的 80%乙醇热回流提取 3 次,每次约 1.5 h。过滤后所得的滤液浓缩至黏稠状,加入 10 L 95%的乙醇,加热使其充分溶解,用(100~200 目)硅胶 9 kg 拌样,装柱,层析硅胶(100~200 目)10 g。先用石油醚做冲洗剂,冲洗 2~3 个柱体积(约 140 L),所得溶液浓缩至浸膏;再用乙酸乙酯洗脱,冲洗 4 个柱体积(约 200 L),所得溶液浓缩至浸膏状。干燥至恒质量得有效部位 670 g 即为原料药。

2.2 芹菜籽胶囊处方筛选 芹菜籽提取物(有效部位)为半固体浸膏状,油性大,黏性大,难以成型。参考胶囊剂的研究资料<sup>[8-9]</sup>,以颗粒成型性为指标,对

辅料 MCC、微粉硅胶、PVPP 和乳糖用量进行考察。

2.2.1 处方中 MCC 单因素考察 在初选处方的基础上,固定其他处方用量:原料药 1.0 g、微粉硅胶 0.15 g、乳糖 0.3 g、PVPP 0.05 g,处方 1~处方 4 中 MCC 用量分别为 0.25、0.4、0.7、1.4 g,考察 MCC 的用量对颗粒成型性的影响。

从结果可知,MCC 的用量对颗粒的成型性影响较大,从处方 1 到处方 4 可发现随着 MCC 用量的增加,颗粒的成型性改善,软材的黏性降低。0.25 g 和 0.4 g MCC 时软材黏性大而无法制备颗粒,0.7 g MCC 时能形成颗粒但黏性很大,1.4 g MCC 时稍有黏性且有一定流动性。随着 MCC 用量的增加,颗粒的渗油现象也稍有改善,但是处方 4 颗粒放在滤纸上烘干后发现仍有渗油现象。考虑到微粉硅胶有较强的吸附挥发油的作用,结合预实验结果和考虑节约工业成本等因素,因此采用 0.7 g MCC 的处方 3 进一步考察处方中微粉硅胶的用量。

2.2.2 处方中微粉硅胶单因素考察 以颗粒成型性为指标,固定其他处方用量:原料药 1.0 g、MCC 0.7 g、乳糖 0.3 g、PVPP 0.05 g,处方 5~处方 9 中微粉硅胶用量分别为 0.15、0.3、0.4、0.5、0.6 g,考察微粉硅胶的用量对颗粒成型性的影响。

从结果可知,微粉硅胶对挥发油的吸附、颗粒的黏性和流动性影响较大,随着微粉硅胶用量的增加,不但渗油现象逐步改善,而且黏性逐步减小、颗粒的成型性和流动性也提高。在处方 9 中 0.6 g 微粉硅胶对挥发油吸附良好,并能完全掩盖气味,颗粒成型性和流动性最好,从节约工业生产成本的角度考虑,不需要继续增加微粉硅胶的用量。因此采用 0.6 g 微粉硅胶的处方 9 做进一步处方筛选。

2.2.3 处方中乳糖单因素考察 以颗粒成型性为指标,固定其他处方用量:原料药 1.0 g、MCC 0.7 g、微粉硅胶 0.6 g、PVPP 0.05 g,处方 10~处方 13 中乳糖用量分别为 0.6、0.4、0.2、0 g,考察乳糖的用量对颗粒成型性的影响。

从结果可知,乳糖对于颗粒的成型性和颗粒流动性影响不大,处方 10 到处方 13 没有显著差别,以简化处方为目的,舍去乳糖,优选出处方 13。因此,最佳处方为:药物浸膏 42%,微粉硅胶 26%,MCC 30%,PVPP 2%。

2.3 芹菜籽胶囊的制备 按照最佳处方比例称取原料和辅料。在原料药浸膏中加入无水乙醇使其充分溶解。加入辅料微粉硅胶、MCC、PVPP,混合均

匀。过 20 目筛制粒,于 50℃干燥 2 h,用 40 目筛整粒,混合均匀装入胶囊。制成 1 000 粒胶囊,每粒质量约为 0.3 g。按照处方和工艺,制备 3 批芹菜籽胶囊制剂(批号:110921、110923、110925),对胶囊颗粒的质量差异、水分、有效成分含量等质量指标进行考察。

#### 2.4 芹菜籽胶囊的质量评价

2.4.1 胶囊重量差异 取 3 批胶囊各 10 粒,精密称量各胶囊的质量;倾出内容物(不得损失囊壳),囊壳用小刷擦拭干净,精密称量囊壳质量,计算得到每粒胶囊内容物的装量,计算胶囊内容物的平均质量,结果见表 1。根据 2010 年版《中华人民共和国药典》一部附录 I L 中药胶囊剂项下规定,装量差异限度为 ±10%,因此结果表明 3 批芹菜籽胶囊的装量差异均合格。

表 1 芹菜籽胶囊的重量差异检查结果

Tab 1 Mass variation of *Apium graveolens* L. capsules

Batch number	Average mass m/g	Mass variation (%)
110921	0.304 7	-6.04-5.51
110923	0.297 4	-6.42-7.40
110925	0.303 9	-5.79-5.10

2.4.2 水分检查 根据 2010 年版《中华人民共和国药典》一部附录 IX H,采用第一法(烘干法)测定胶囊内容物水分。取胶囊内容物 3 g,放入卤素水分测定仪中,厚度不超过 5 mm,精密称定;在 100~105℃

干燥 3 h,冷却 30 min,精密称定;再在上述温度下干燥 1 h,冷却,称质量,至连续 2 次称质量的差异不超过 5 mg 为止。根据减失的质量,计算供试品的含水量(%)。根据 2010 年版《中华人民共和国药典》一部附录 I L 中药胶囊剂项下规定,水分含量要求低于 9%。批号为 110921、110923、110925 的样品含水量分别为 (1.59 ± 0.03)%、(1.62 ± 0.02)%、(1.53 ± 0.02)% ,表明 3 批芹菜籽胶囊的水分含量均合格。

2.4.3 芹菜籽胶囊的含量测定 总黄酮:取对照品木犀草素 10.4 mg 置于 50 ml 容量瓶中,用 80%乙醇定容,超声 1 min 使其完全溶解,再放至常温作为对照品储备液。取 1.0 ml 对照品储备液至 25 ml 容量瓶中并补水至 2 ml,加入 1 ml 5%NaNO<sub>2</sub>溶液,摇匀,放置 6 min;加 1 ml 10%Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,摇匀,放置 6 min;加入 1 ml 4%NaOH 溶液,加蒸馏水定容,摇匀,放置 15 min。用紫外分光光度法<sup>[10]</sup>在 372 nm 处测总黄酮的光密度,木犀草素在 0.2~0.8 mg/ml 范围内线性方程为  $y = 1.180 9x + 0.178 2$  ( $r = 0.998 7$ )。精密密度、稳定性、重现性和回收率等方法学考察均符合含量测定要求。

称取芹菜籽胶囊内容物 200 mg 置于 50 ml 容量瓶中,用 80%乙醇定容,超声 1 min 使其完全溶解,作为供试品溶液。按照对照品储备液的方法处理,在 372 nm 处测芹菜籽胶囊总黄酮的光密度,计算每粒芹菜籽胶囊中总黄酮的含量。结果见表 2。

表 2 芹菜籽胶囊的含量测定结果

Tab 2 Contents of flavonoids and phthalides in three batches of *Apium graveolens* L. capsules

Batch number	Flavonoid	Phthalide		
		Butylphthalide	Sedenenolide	Sedanolidide
110921	7.32 ± 0.17	1.75 ± 0.03	11.68 ± 0.20	7.21 ± 0.16
110923	7.28 ± 0.17	1.69 ± 0.08	11.95 ± 0.30	6.89 ± 0.26
110925	7.35 ± 0.15	1.81 ± 0.03	12.14 ± 0.16	7.16 ± 0.02

$n=3, \bar{x} \pm s, \%$

苯酐类:称取对照品芹菜甲素 11.1 mg 置于 25 ml 容量瓶中,用无水乙醇定容,作为对照品储备液。用高效液相色谱法<sup>[11]</sup>测定:岛津 LC 2010A 型高效液相色谱仪,色谱柱 Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇:水(60:40),检测波长 235 nm,流速 1.0 ml/min,进样量 10 μl,柱温 25℃。芹菜甲素在 17.76~53.28 ng/ml 范围内线性方程为:  $y = 2 556x - 20 171$  ( $r = 0.999 9$ )。精密密度、稳定性、重现性和回收率等方法学考察均符合含量测

定要求。

由于芹菜乙素、新蛇床内酯在单体状态下不稳定,芹菜甲素单体相对稳定,因此同等条件测定芹菜甲素、芹菜乙素和新蛇床内酯对照品,计算出它们之间的换算因子,通过换算因子和芹菜甲素的含量计算得到芹菜乙素、新蛇床内酯的含量。计算得芹菜乙素的换算因子为 4.33 ± 0.17 ( $n=3$ ),新蛇床内酯的换算因子为 1.56 ± 0.11 ( $n=3$ )。

称取 50 mg 芹菜籽胶囊内容物置于 25 ml 容量

瓶中,用无水乙醇定容,作为供试品溶液,用高效液相色谱法测定并计算每粒芹菜籽胶囊中苯酞类的含量,结果见表2。结果表明3批制剂中几种有效成分的含量稳定。

### 3 讨论

胶囊剂是将药物及辅料充填于空心硬质胶囊或弹性软质囊中而制成的固体制剂。胶囊能很好地掩盖药物不良嗅味,提高药物的稳定性和生物利用度。微粉硅胶不仅可作为润滑剂改善流动性,而且是很好的挥发油吸附剂,能有效改善原料药的油性和黏性;MCC是较理想的填充剂,可改善粉末的流动性,同时可改善药物的溶出;PVPP是常用的崩解剂。

芹菜籽提取物的黏性大、油性大和气味大,是制剂制备的难点,在本制剂处方中微粉硅胶对挥发油有很好的吸附性,对颗粒的黏性、成型性和流动性影响最大。按照最佳处方制备的3批样品经质量考察,均符合2010年版《中华人民共和国药典》一部附录I L中药胶囊剂项下规定,证明处方和工艺重现性好。

本实验采用紫外分光光度法测定芹菜籽中总黄酮含量,具有快速、准确、重现性好的特点。高效液相色谱法能同时测定芹菜籽中3个苯酞类,方法学符合要求。

芹菜作为一种常食蔬菜,人们经常食其茎而忘其籽,近年来多项实验证实芹菜籽中总黄酮类和苯酞类含量丰富、药理活性确定<sup>[6-7]</sup>。芹菜籽胶囊能很好地掩盖原料药的不良气味,提高药物稳定性,具有非常好的医疗意义和经济前景。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] 王文宝,马华夏. 芹菜籽化学成分及药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2010,33:49-51.
- [2] Maruyama T, Abbaskhan A, Choudhary M I, Tsuda Y, Goda Y, Farille M, et al. Botanical origin of Indian celery seed (fruit) [J]. J Nat Med,2009,63:248-253.
- [3] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品质量标准,维吾尔药分册[S]. 北京:中国医药科技出版社,1998:42.
- [4] 全国辉,张懿,张瑶楠,李红,刘杰. 芹菜籽提取物对高尿酸血症大鼠的影响[J]. 食品科学,2008,29:641-644.
- [5] 王杰松,张俊平,张珉,钱定华. 芹菜素抑制L-1和脂多糖诱导软骨细胞产生NO[J]. 第二军医大学学报,1999,20:362-364.
- Wang J S, Zhang J P, Zhang M, Qian D H. Inhibitory effect of apigenin on nitric oxide production in chondrocytes induced by IL-1 and LPS[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,1999,20:362-364.
- [6] 陈海生,乔丽名,刘建国,李劲彤,高永良. 芹菜籽乙酸乙酯提取物及其用途:中国,ZL200710062800.6[P]. 2007-01-17.
- [7] 乔丽名,陈海生,梁爽,金丽. 青芹籽低极性部位化学成分GC-MS分析[J]. 解放军药学报,2006,22:101-103.
- [8] 孟青,郭晓玲,姜笑寒,冯毅凡. 芹菜降脂胶囊质量标准研究[J]. 广东药学院学报,2009,25:462-465.
- [9] 冷晓红,陈海燕,王英华. 甘草黄酮胶囊成型工艺的研究[J]. 西北药学杂志,2012,27:144-147.
- [10] 乌莉娅·沙衣提,耿萍,虞慧云. 维药芹菜籽总黄酮含量测定及提取工艺研究[J]. 时珍国医国药,2007,18:2102-2103.
- [11] 刘洋,唐星. 高效液相色谱法同时测定芹菜籽油中新蛇床内酯与芹菜甲素的含量[J]. 药物分析杂志,2006,26:333-335.

[本文编辑] 尹茶

## · 消息 ·

### 《药学服务与研究》征稿、征订启事

《药学服务与研究》由第二军医大学主管、主办,是我国第一本有关药学服务方面的专业性学术期刊。本刊宗旨:普及药学服务,提供用药咨询,推广合理用药,提高药物治疗水平,报道药物治疗经验和研究进展,反映药学研究现状,提供临床药理学和临床药理新进展、新信息。本刊为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,收录于美国《化学文摘》(CA)等国内外大型数据库和文摘类期刊。辟有院士论坛、专家论坛、论著、医院药学、文献综述、临床药师等栏目。

本刊为双月刊,双月月末出版,大16开,正文80页。国际标准连续出版物号ISSN 1671-2838,国内统一连续出版物号CN 31-1877/R,邮发代号4-706,国外发行代号BM 3731。定价:每册15元,全年90元。可到当地邮局或直接汇款至本刊编辑部进行订阅,免邮寄费。欢迎广大读者踊跃投稿和订阅!

联系地址:上海市长海路168号《药学服务与研究》杂志社 邮编:200433

联系人:秦丽华(汇款时勿写收款人具体姓名) 电话:021-65519829(兼传真),021-31162330

http://www.pcarjournal.net.cn E-mail:pharmcr@163.com