

## **Nghiên cứu đánh giá tính tương kỵ của hoạt chất modafinil với một số tá dược và độ tan, độ hòa tan của modafinil**

Lê Hồng Minh\*, Nguyễn Minh Trí, Vũ Ngọc Toán,  
Tô Phương Linh, Nguyễn Thị Thu Hương

Viện Công nghệ mới, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự

\*Email liên hệ: lehongminh388@gmail.com

Nhận bài: 16/3/2023; Hoàn thiện: 27/4/2023; Chấp nhận đăng: 08/8/2023; Xuất bản: 25/8/2023.

DOI: <https://doi.org/10.54939/1859-1043.j.mst.89.2023.73-80>

### **TÓM TẮT**

*Modafinil thuộc nhóm “thuốc thông minh”, được sản xuất bởi Công ty Dược phẩm Cephalon, Pennsylvania, đã được FDA cấp phép sử dụng vào năm 1998 như là một thuốc điều trị chứng ngủ rũ. Trong những nghiên cứu trước đây, modafinil đã được tổng hợp dễ dàng qua 3 giai đoạn, thông qua chất trung gian muối Bunte, hiệu suất tổng cộng đạt trên 70%. Kết quả đánh giá chất lượng của sản phẩm sau tổng hợp đáp ứng các chỉ tiêu theo Dược điển USP 44. Bài báo này trình bày kết quả nghiên cứu đánh giá tính tương kỵ hoạt chất modafinil với một số tá dược và độ tan, độ hòa tan của modafinil, làm cơ sở để tiến tới bào chế thuốc modafinil dạng viên nén.*

**Từ khóa:** Modafinil; Thuốc thông minh; Nootropic drug; USP.

### **1. MỞ ĐẦU**

Modafinil (Provigil) là một loại thuốc được sử dụng trong điều trị chứng ngủ rũ, đã được FDA phê duyệt vào năm 1998 [1]. Modafinil có khả năng thay thế một số loại thuốc như amphetamine và methylphenidate, là những thuốc có nhiều nhược điểm về khả năng dung nạp và gây nghiện khi sử dụng thường xuyên. Nhiều quốc gia trên thế giới đã sử dụng modafinil trong quân sự, với các tác dụng có lợi trên chiến trường, bao gồm: nâng cao khả năng tập trung, nhận thức tình huống, kiểm soát sự lo lắng, giảm nhu cầu ngủ [1, 2]. Trong những nghiên cứu trước đây của chúng tôi, modafinil đã được tổng hợp dễ dàng qua 3 bước, thông qua trung gian muối Bunte, hiệu suất tổng cộng đạt 74,56% [3]. Chất lượng sản phẩm được đánh giá theo Dược điển Mỹ (USP 44) cho thấy, sản phẩm đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng theo quy định [4].

Nghiên cứu tương kỵ là một giai đoạn quan trọng làm cơ sở cho bào chế thuốc. Phương pháp nghiên cứu tương kỵ đã được báo cáo trên nhiều tạp chí quốc tế có uy tín [6-8], do đó, phương pháp mà chúng tôi tham khảo là có cơ sở khoa học rõ ràng. Bài báo này trình bày kết quả bước đầu nghiên cứu đánh giá tính tương kỵ của hoạt chất modafinil và một số tá dược và độ tan, độ hòa tan của modafinil, là bước đầu tiên của quá trình nghiên cứu công thức bào chế sau này.

### **2. THỰC NGHIỆM**

#### **2.1. Hóa chất, thiết bị**

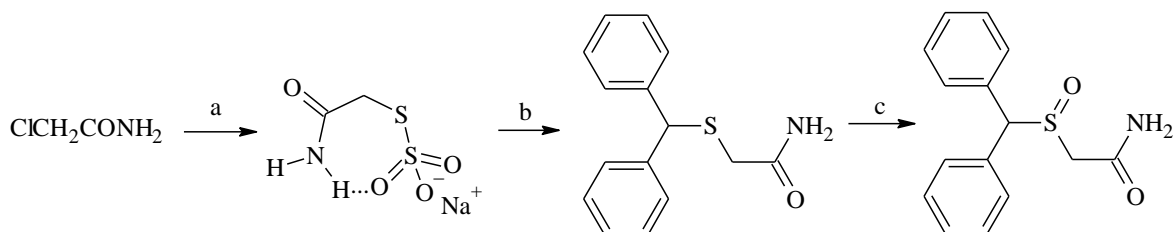
Hóa chất: Modafinil (đáp ứng USP 44), lactose monohydrate (99%, Sigma), microcrystalline cellulose (20  $\mu$ m, Sigma), sodium croscarmellose (99%, Trung Quốc), povidone K30 (99%, Trung Quốc), magnesium stearate (99%, Trung Quốc), nước siêu tinh khiết (Milli-Q plus, Việt Nam).

Thiết bị: Cân phân tích điện tử Mettler hãng Toledo (Thụy Sĩ), độ chính xác  $\pm 0,1$  mg; Bể rửa siêu âm Elma S100H (Đức); Tủ sấy HN101-2, độ chính xác  $\pm 1$  °C (Trung Quốc); Máy khuấy từ gia nhiệt Velp ARE (Ý); Tủ vi khí hậu ICH 260, hãng Memmert (Đức), có khả năng điều chỉnh nhiệt độ từ -10 °C đến 60 °C, độ ẩm từ 10% đến 80% RH; máy cất nước siêu tinh khiết Mili-Q Direct 8 (Merck Millipore, Pháp); Thiết bị đo TGA209F1 (Netzsch, Đức); Thiết bị FT-IR Affinity-1S Spectrometer (Shimadzu, Nhật Bản); Máy quang phổ tử ngoại khả kiến (UV-VIS) Agilent-8453, dải đo 190-900 nm (Mỹ).

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Phương pháp tổng hợp modafinil quy mô 100 g/mẻ

Modafinil đã được chúng tôi tổng hợp qua 3 giai đoạn, thông qua chất trung gian muối Bunte, hiệu suất tổng cộng đạt 71,02%, cụ thể như sau:



**Hình 1.** Sơ đồ tổng hợp modafinil.

a) Giai đoạn 1: Chloroacetamide phản ứng với sodium thiosulfate pentahydrate trong môi trường nước, 70 °C, 3 giờ;

b) Giai đoạn 2: Muối Bunte với benzhydrol trong dung môi acid formic 30%, 70 °C, 3 giờ;

c) Giai đoạn 3: Oxy hóa modafinil sulfide sử dụng tác nhân H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> trong acid formic, 10 °C, 6 giờ.

Cấu trúc của sản phẩm được xác nhận bằng các phương pháp hóa lý hiện đại, kết quả tương tự với các nghiên cứu trước đây [3, 4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu thăm dò tính tương kỵ của sản phẩm modafinil tổng hợp được với một số tá dược khác nhau, tiến tới đánh giá khả năng bào chế của sản phẩm này.

### 2.2.2. Phương pháp đánh giá tương kỵ hoạt chất - tá dược

#### a. Nghiên cứu ngoại quan

Phương pháp nghiên cứu ngoại quan được xây dựng dựa trên tài liệu tham khảo [5].

Hoạt chất modafinil và các tá dược được trộn theo tỷ lệ xác định như bảng 1.

**Bảng 1.** Tỷ lệ trộn của modafinil và các tá dược.

TT	Thành phần mẫu nghiên cứu	Tỷ lệ	Tính chất vật lý mẫu ban đầu
1	Modafinil (mẫu chứng)	-	Dạng rắn, màu trắng
2	Modafinil + Lactose monohydrate	1:1	Dạng rắn, màu trắng
3	Modafinil + Microcrystalline cellulose	1:1	Dạng rắn, màu trắng
4	Modafinil + Croscarmellose sodium	1:1	Dạng rắn, màu trắng
5	Modafinil + Povidone K30	1:1	Dạng rắn, màu trắng
6	Modafinil + Magnesium stearate	1:1	Dạng rắn, màu trắng
7	Modafinil + Lactose monohydrate + Microcrystalline cellulose + Croscarmellose sodium + Povidone K30 + Magnesium stearate	1:1:1:1:1:1	Dạng rắn, màu trắng

Các mẫu nghiên cứu ở trên sẽ được tiếp xúc với môi trường 4 °C và 40 °C/độ ẩm 75% RH trong vòng 4 tuần sử dụng tủ vi khí hậu ICH 260. Đựng hỗn hợp trong lọ thủy tinh với nắp LDPE đã được đục sẵn lỗ, giúp hỗn hợp tiếp xúc với điều kiện bảo quản. Quan sát các hỗn hợp trong 4 tuần để xem có sự thay đổi nào không, so sánh với mẫu chứng (chỉ bao gồm modafinil) được bảo quản ở điều kiện 4 °C.

**b. Nghiên cứu bằng kỹ thuật vật lý**

Phương pháp đánh giá tương kỵ hoạt chất - tá dược được tham khảo theo tài liệu “*Drug-Excipient compatibility studies in formulation development: Current trends and techniques*” của tác giả Vivek S. Dave và cộng sự [6].

Hỗn hợp nghiên cứu được phân tích bằng 2 phương pháp: nhiệt và phi nhiệt.

- Phương pháp nghiên cứu nhiệt: Phương pháp nhiệt phổ biến nhất để nghiên cứu tính tương hợp hoạt chất - tá dược là phương pháp phân tích nhiệt trọng lượng TGA. Phân tích lần lượt các mẫu đơn (modafinil, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, Povidone K30, magnesium stearate) và mẫu hỗn hợp bao gồm modafinil và các tá dược trên sau 4 tuần bảo quản. Điều kiện thử nghiệm: môi trường N<sub>2</sub>, nhiệt độ 500 °C, tốc độ gia nhiệt 10 °C/phút.

- Phương pháp nghiên cứu phi nhiệt: Phương pháp thích hợp để nghiên cứu phi nhiệt đó là phương pháp phổ hồng ngoại (FT-IR). Phổ IR được ghi trên thiết bị FT-IR Affinity-1S Spectrometer (Shimadzu, Nhật Bản) ở dạng ép viên với KBr. Các mẫu được ghi phổ IR bao gồm modafinil, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, Povidone K30, magnesium stearate và mẫu hỗn hợp các thành phần trên sau 4 tuần bảo quản.

**2.2.3. Phương pháp nghiên cứu độ tan, độ hòa tan của modafinil**

**a. Xây dựng đường chuẩn**

- Xây dựng đường chuẩn định lượng modafinil: Cân chính xác khoảng 10 mg modafinil, chuyển vào vial dung tích 2 mL, bổ sung thêm lượng dung môi acetonitrile thích hợp để thu được dung dịch nồng độ 10000 ppm. Pha loãng dung dịch để thu được dung dịch có nồng độ 100 ppm, sau đó là dung dịch 1 ppm. Từ dung dịch này, tiếp tục pha loãng để thu được dãy dung dịch có nồng độ lần lượt là 10, 20, 50, 100, 200, 500 ppb. Tiến hành đo quang phổ UV-Vis ở bước sóng  $\lambda_{\max} = 220$  nm, sử dụng cuvet thạch anh có chiều dài quang 10 mm. Thể tích mẫu đo là 3,0 mL.

**b. Nghiên cứu độ tan, độ hòa tan**

- Xác định độ tan của modafinil: mẫu thử bao gồm: modafinil nguyên liệu. Môi trường thử: nước siêu tinh khiết được lọc từ thiết bị Mili-Q Direct 8. Tiến hành: Cân lượng mẫu thử tương đương 200 mg modafinil chuyển vào bình nón có dung tích 250 mL, bổ sung 200 mL nước siêu tinh khiết. Khuấy đều dung dịch trên bằng máy khuấy từ trong 60 phút, ly tâm, lọc qua giấy lọc băng xanh, sau đó lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,45  $\mu\text{m}$ . Cô quay thu lấy phần chất rắn. Hòa tan hoàn toàn phần chất rắn này vào trong 3,0 mL dung môi acetonitrile sau đó đo UV-Vis và định lượng dựa vào đường chuẩn.

- Xác định độ hòa tan của modafinil: Lấy một lượng mẫu thử tương đương với khoảng 200 mg modafinil chuyển vào 200 mL môi trường nước siêu tinh khiết, khuấy đều trên máy khuấy từ. Sau khoảng thời gian 10, 30, 60, 90, 120 phút, lấy 5 mL mẫu môi trường, lọc qua giấy lọc băng xanh rồi qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,45  $\mu\text{m}$  rồi thực hiện tương tự như xác định độ hòa tan. Tỷ lệ (%) modafinil hòa tan tại thời điểm (t) được xác định.

### **3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN**

#### **3.1. Kết quả đánh giá tính tương kỵ hoạt chất - tá dược**

##### **3.1.1. Kết quả đánh giá ngoại quan**

Giai đoạn đầu tiên của nghiên cứu công thức luôn liên quan tới nghiên cứu tương kỵ của hoạt chất với tá dược để lựa chọn tá dược có thể dùng trong công thức. Các nghiên cứu tiền công thức được thực hiện với các tá dược. Hoạt chất và tá dược được trộn theo tỷ lệ xác định như ở bảng 1, sẽ được tiếp xúc với môi trường 4 °C và 40 °C/độ ẩm 75% trong vòng 4 tuần. Kết quả được thể hiện trong bảng 2. Hình ảnh sản phẩm sau 4 tuần được thể hiện trong hình 2.

**Bảng 2.** Kết quả đánh giá tương kỵ thông qua quan sát ngoại quan.

TT	Thành phần mẫu nghiên cứu	Tỷ lệ	Tính chất của mẫu sau 4 tuần	
			4 °C/75%RH	40 °C/75%RH
1	Modafinil (mẫu chứng)	-	*	*
2	Modafinil + Lactose monohydrate	1:1	*	*
3	Modafinil + Microcrystalline cellulose	1:1	*	*
4	Modafinil + Croscarmellose sodium	1:1	*	*
5	Modafinil + Povidone K30	1:1	*	*
6	Modafinil + Magnesium stearate	1:1	*	*
7	Modafinil + Lactose monohydrate + Microcrystalline cellulose + Croscarmellose sodium + Povidone K30 + Magnesium stearate	1:1:1:1:1	*	*

\*: Không có sự thay đổi về ngoại quan.

**Hình 2.** Hình ảnh sản phẩm sau 4 tuần thử nghiệm.

Như vậy, sự trộn lẫn giữa modafinil và từng tá dược với tỷ lệ 1:1 và giữa modafinil với 5 loại tá dược nghiên cứu không dẫn đến tương tác làm biến đổi màu sắc, dạng tồn tại của hỗn hợp, do đó bước đầu cho kết quả khả quan.

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu bằng các kỹ thuật vật lý

#### a. Kết quả nghiên cứu bằng phương pháp nhiệt trọng lượng (TGA)

Phân tích tính tương hợp được nghiên cứu sâu hơn bằng cách phân tích nhiệt trọng lượng TGA. Kỹ thuật này cho phép xác định khối lượng của mẫu bị mất tính theo % khi tăng nhiệt độ. Ngoài ra, phép đo nhiệt trọng lượng cho phép xác định khả năng phản ứng của từng tá dược với hoạt chất hoặc giữa các tá dược với nhau [5]. Đường cong TGA cho biết khoảng nhiệt độ mà tại đó có sự hụt khối của các thành phần.

Trên đường DTG của modafinil xuất hiện hai pic giảm khối lượng ở lần lượt 180,5 °C với tốc độ giảm 7,25%/phút, khối lượng giảm 15,82% và ở 261,1 °C với tốc độ giảm 12,55%/phút, khối lượng giảm 80,84%.

Đối với lactose monohydrate, quan sát đường DTG, có 4 pic giảm khối lượng ở các vị trí sau: 69,6 °C (tốc độ giảm 0,22 %/phút; khối lượng giảm 0,33%); 146,4 °C (tốc độ giảm 3,23%/phút; khối lượng giảm 4,84%); 308,7 °C (tốc độ giảm 14,95%/phút; khối lượng giảm 68,53%). Ngoài ra, còn có hai pic giảm khối lượng nhỏ ở khoảng 240 °C và ở khoảng 350-500 °C (khối lượng giảm 10,55%).

Đối với microcrystalline cellulose, chỉ có duy nhất một pic giảm khối lượng ở nhiệt độ 344,8 °C với tốc độ giảm nhanh 26,36%/phút và khối lượng giảm là 87,10%.

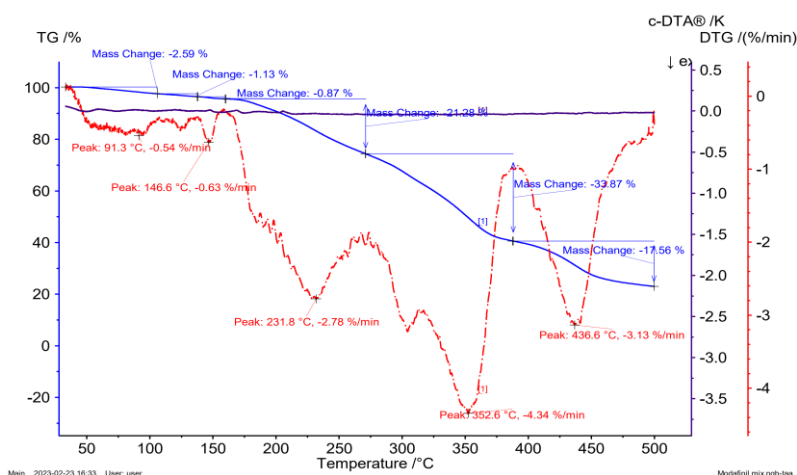
Đối với croscarmellose sodium, có 5 pic giảm khối lượng ở lần lượt các vị trí sau: ở 63 °C và 127,9 °C xuất hiện 2 pic giảm khối lượng rất nhỏ, với tốc độ giảm lần lượt là 0,73%/phút (khối

lượng giảm 4,1%) và 0,83%/phút (khối lượng giảm 2,79%). Pic giảm khối lượng đáng kể nhất xuất hiện ở 359 °C với tốc độ giảm 10,85%/phút, khối lượng giảm 60,50%. 2 pic còn lại xuất hiện lần lượt ở khoảng 300 °C và 474,5 °C (0,82%/phút; 6,53%).

Đối với Povidone K30, có 2 pic giảm khối lượng ở lần lượt các vị trí sau: ở nhiệt độ 59,4 °C (tốc độ giảm 3,81%/phút; khối lượng giảm 15,29%) và ở 435,5 °C (tốc độ giảm 16,75%/phút; khối lượng giảm 81,31%).

Đối với magnesium stearate, có 2 pic giảm khối lượng xuất hiện, bao gồm: ở 89,9 °C (1,59%/phút; 4,09%) và ở 364,6 °C (18,97%/phút; 81,89%).

Mẫu hỗn hợp bao gồm modafinil và các tá dược sau bảo quản 4 tuần cũng được đo TGA ở điều kiện trên, kết quả thu được như sau: có 7 pic giảm khối lượng ở các vị trí lần lượt như sau: 91,3 °C (0,54%/phút; 2,59%); 125 °C (1,13%); 146,6 °C (0,63%/phút; 0,87%); 231,8 °C (2,78%/phút; 21,28%); 305 °C; 352,6 °C (4,34%/phút; 33,87%); 436,6 °C (3,13%/phút; 17,56%). Khối lượng còn lại của mẫu là 22,7%. Đường cong TGA của mẫu hỗn hợp được thể hiện trên hình 3.



**Hình 3.** Kết quả TGA của mẫu hỗn hợp modafinil và các tá dược.

So sánh đường DTG của mẫu hỗn hợp modafinil và các tá dược với mẫu modafinil và các tá dược riêng rẽ cho thấy, không có sự xuất hiện của pic giảm khối lượng ở vị trí mới, chứng tỏ không có sự tương tác dẫn đến sự hình thành hợp chất mới. Như vậy, modafinil không có sự tương kỵ với các tá dược nghiên cứu.

**b. Kết quả nghiên cứu bằng phương pháp phổ hồng ngoại (FT-IR)**

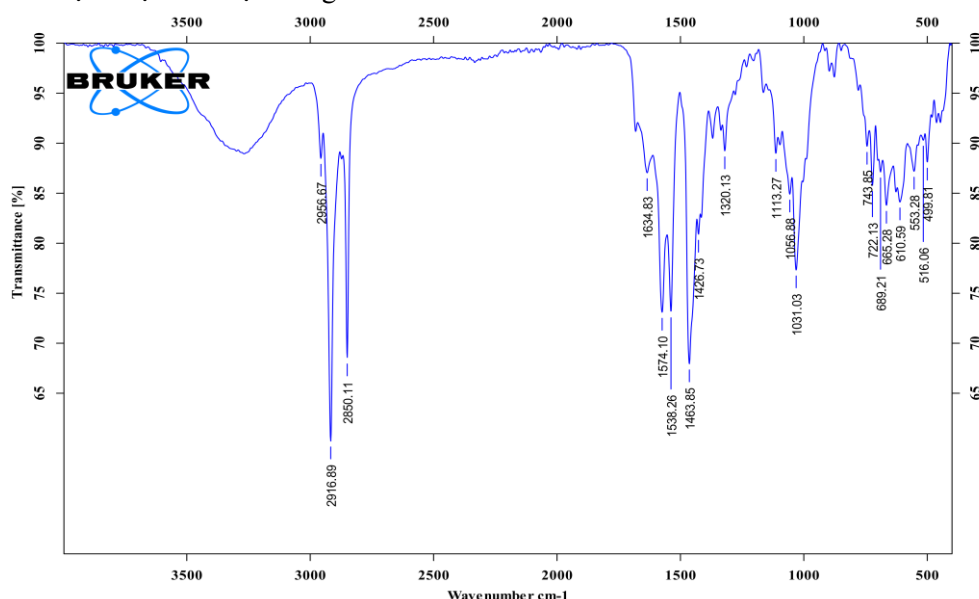
Phổ IR là một phương pháp phi nhiệt được sử dụng phổ biến nhất để sàng lọc về tương kỵ hoạt chất - tá dược. Kỹ thuật này cho phép nhận diện “dấu vân tay” đặc trưng của hoạt chất và các tá dược trên cơ sở tính chất vật lý và hóa học của chúng. Do độ nhạy cao của kỹ thuật này, mọi sự thay đổi về đặc tính hóa lý của hoạt chất và tương tác của nó với tá dược sẽ dễ dàng được phát hiện. Sự tương tác thể hiện thông qua sự chuyển pha, dehydrate hóa, solvate hóa,... Một số ưu điểm của phương pháp này đó là phát hiện nhanh, dễ dàng nhận ra sự tương kỵ do sự dịch chuyển pic hấp thụ hoặc hình thành pic hấp thụ mới của sản phẩm phụ sau tương tác [5].

- Phổ IR của modafinil ghi bằng cách ép viên với KBr xuất hiện đầy đủ các băng sóng hấp thụ đặc trưng cho phân tử, cụ thể như sau: 3366, 3188  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 3063, 3029  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{=\text{CH}}$ ), 2975, 2920  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1661  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1620  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{NH}}$ ), 1400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{CH}}$ ), 1029  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S=O}}$ ), 701  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta_{\text{oop(CH)}}$ ).

- Phổ IR của các tá dược cho các băng sóng chính như sau:

+ Đối với lactose monohydrate: 3350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 2900  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ), 1090  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ).

- + Đối với microcrystalline cellulose:  $3390\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ),  $2896\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ),  $1029\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ).
  - + Đối với croscarmellose sodium:  $3336\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ),  $2912$  và  $2847\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ),  $1634\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $1055\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ).
  - + Đối với povidone K30:  $3400\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ),  $2934\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ),  $1645\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $1287\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-N}}$ ).
  - + Đối với magnesium stearate:  $2934$  và  $2849\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ),  $1572$ ,  $1537$  và  $1463\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}$ ).
- Phổ IR của mẫu chứa hoạt chất modafinil và các tá dược trên được ghi sau khi thử nghiệm tương kỵ sau 4 tuần ở nhiệt độ  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Trên phổ xuất hiện các băng sóng hấp thụ của tổ hợp tất cả các thành phần có mặt trong mẫu, bao gồm modafinil và các tá dược, không có sự xuất hiện của băng sóng hấp thụ mới, chứng tỏ không có sự tương tác sinh ra hợp chất mới. Các băng sóng hấp thụ cụ thể như sau:  $3200\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$  và  $\nu_{\text{OH}}$ ),  $2916$  và  $2850\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}}$ ),  $1634\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $1574$ ,  $1538$  và  $1463\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{COO}^-}$ ),  $1031\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ). Kết quả phổ IR của mẫu hỗn hợp modafinil và các tá dược được thể hiện trong hình 4.



Hình 4. Phổ IR của mẫu hỗn hợp modafinil và các tá dược.

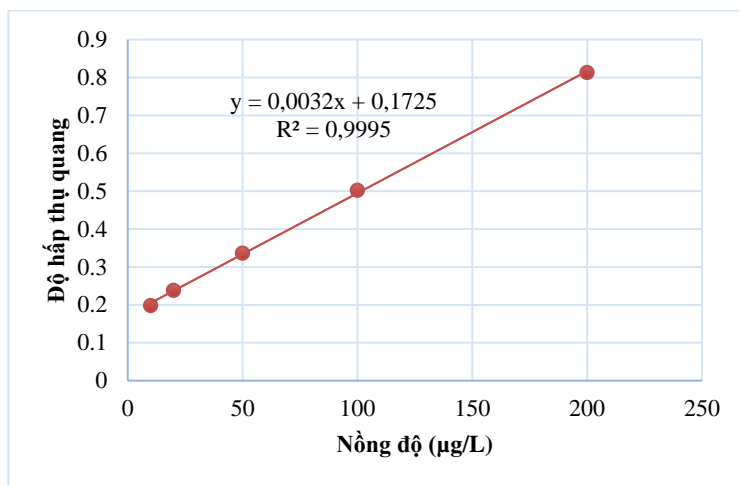
### 3.1.3. Kết quả nghiên cứu độ tan, độ hòa tan của modafinil

#### a. Kết quả xây dựng đường chuẩn

Kết quả khảo sát UV-Vis trên dải từ  $190\text{-}900\text{ nm}$  cho thấy, xuất hiện hấp thụ cực đại tại bước sóng  $220\text{ nm}$  trong môi trường acetonitrile. Do đó, bước sóng này được sử dụng để xây dựng đường chuẩn của modafinil trong môi trường acetonitrile. Kết quả đo mật độ quang của các dung dịch nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3 và đường chuẩn thể hiện trong hình 5.

Bảng 3. Mật độ quang của các dung dịch modafinil trong acetonitrile.

TT	Nồng độ modafinil ( $\mu\text{g/L}$ )	Mật độ quang
1	10	0,198
2	20	0,238
3	50	0,336
4	100	0,502
5	200	0,813



**Hình 5.** Đường chuẩn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang vào nồng độ modafinil.

Trong khoảng nồng độ khảo sát với môi trường nước, có mối tương quan tuyến tính giữa mật độ quang và nồng độ modafinil ( $R^2 = 0,9995$ ). Do đó, có thể sử dụng phương pháp UV-Vis để định lượng modafinil trong các mẫu thử.

b. Kết quả nghiên cứu độ tan

Độ tan của modafinil trong nước được thể hiện trong bảng 4.

**Bảng 4.** Độ tan của modafinil trong môi trường nước.

Công thức	Thành phần		Độ tan (µg/mL) (n=3, $\bar{X} \pm SD$ )
	Modafinil	Nước tinh khiết	
Hoạt chất modafinil	200 mg	200 mL	185 ± 6,24

Độ tan của modafinil trong nước sau 60 phút là (185 ± 6,24) µg/mL. Điều này cho thấy rằng, độ tan của modafinil trong nước là không tốt, vì thế cần thiết phải có những nghiên cứu cải thiện độ tan bằng cách bổ sung các tá dược tăng cường độ tan hoặc bào chế sản phẩm ở dạng hỗn dịch.

c. Kết quả nghiên cứu độ hòa tan

Kết quả nghiên cứu độ hòa tan của modafinil theo thời gian được thể hiện trong bảng 5.

**Bảng 5.** Độ hòa tan của modafinil trong môi trường nước theo thời gian.

Công thức	Tỷ lệ % modafinil hòa tan theo thời gian (phút) (n=3, $\bar{X} \pm SD$ )				
	10	30	60	90	120
Modafinil	6,0 ± 0,21	18,0 ± 0,55	18,5 ± 0,69	18,8 ± 0,60	18,9 ± 0,72

Kết quả nghiên cứu độ hòa tan của modafinil theo thời gian cho thấy, tỷ lệ hòa tan của modafinil nguyên liệu trong môi trường nước tinh khiết khá thấp, sau 30 phút chỉ giải phóng được 18%. Khi tăng thời gian lên 60, 90 và 120 phút, tỷ lệ hòa tan của modafinil không tăng đáng kể, chỉ đạt tương ứng là 18,5; 18,8 và 18,9%. Do đó, để cải thiện độ tan, độ hòa tan cần thêm những nghiên cứu sâu tiếp theo như bổ sung tá dược hoặc bào chế dạng hỗn dịch.

**4. KẾT LUẬN**

Modafinil sau tổng hợp và đánh giá chất lượng theo USP 44 đã được nghiên cứu đánh giá tính tương kỵ của hoạt chất modafinil và tá dược và đánh giá độ tan, độ hòa tan của modafinil dạng

nguyên liệu. Kết quả nghiên cứu ngoại quan, phân tích nhiệt trọng lượng và phổ hồng ngoại cho thấy, modafinil có sự tương hợp tốt với các tá dược nghiên cứu bao gồm lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium croscarmellose, povidone K30 và magnesium stearate. Modafinil có độ tan hạn chế trong môi trường nước, chỉ đạt  $(185 \pm 6,24) \mu\text{g/mL}$  và độ hòa tan theo thời gian không thay đổi quá nhiều (sau 30 phút giải phóng được  $18,0 \pm 0,55 \%$ ).

**Lời cảm ơn:** Nhóm tác giả cảm ơn sự tài trợ kinh phí của đề tài nghiên cứu khoa học hậu cần quân sự năm 2022 “Nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp modafinil quy mô 100 g/mẻ ứng dụng cho bộ đội tác chiến trong điều kiện đặc biệt”.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Annas C. L., Annas G. J., “*Enhancing the fighting force: Medical research on american soldiers*”, Journal of Contemporary Health Law and Policy, 25 (2), pp. 283-308, (2009).
- [2]. Friedl K. E., “*U. S. Army research on pharmacological enhancement of soldier performance: Stimulants, anabolic hormones, and blood doping*”, Journal of Strength and Conditioning Research”, 29 (11), pp. 71-76, (2015).
- [3]. Nguyễn Minh Trí và cộng sự, “*Phương pháp mới để tổng hợp modafinil thông qua muối Bunte*”, Tạp chí Hóa học, 58(5E12), tr.78-82, (2020).
- [4]. Nguyễn Minh Trí và cộng sự, “*Quality evaluation of synthesized modafinil used as pharmaceutical material*”, Tạp chí Nghiên cứu Khoa học và Công nghệ quân sự, 77, trang 98-103, (2022).
- [5]. <https://thangtv.net/duoc-va-toi/cach-nghien-cuu-tuong-ky-duoc-chat-va-ta-duoc.html>.
- [6]. Dave V. S. et al., “*Drug-excipient compatibility studies in formulation development: Current trends and Techniques*”, Fisher Digital Publications, St. John Fisher University, 9 pages, (2015).
- [7]. Narang A. S., Rao V. M., Raghavan K. S., “*Chapter 6 – Excipient Compatibility*”, Developing Solid Oral Dosage Forms, pp. 125-145, (2009).
- [8]. Polaka S. et al., “*Chapter 19 - Pharmaceutical excipient special focus on adverse interactions*”, Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations, pp. 513-542, (2022).

### ABSTRACT

#### **Study on evaluation the incompatibility of modafinil with some excipients and solubility and dissolution rate**

*Modafinil used as “smart drugs” was manufactured by Cephalon Pharmaceutical Company, Pennsylvania. It was approved by the FDA in 1998 to treat narcolepsy. In previous studies, modafinil was easily synthesized in three stages via the Bunte salt intermediate, yield above 70%. The results of quality assessment of the product after synthesis met the requirements of USP 44. This article presented the results of research to evaluate the incompatibility of modafinil active ingredient with some excipients and solubility, dissolution rate of them, as the basis for preparation of modafinil in tablet form.*

**Keywords:** Modafinil; Smart drug; Nootropic drug; USP.