

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ, ĐÓNG GÓI THUỐC ATROPIN SULFAT VÀO BƠM TIÊM TỰ ĐỘNG

TS. PHẠM NGỌC CẢNH

Viện KN-NC dược và TTBYT Quân đội

Phản biện khoa học: TS. PHẠM XUÂN CHUNG

Trưởng phòng Dược, Cục Quân y

TÓM TẮT: Nghiên cứu chế tạo bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg dùng để cấp cứu nhiễm độc chất độc thần kinh là nhiệm vụ cấp thiết của ngành Quân y. Kết quả nghiên cứu đã xây dựng được công thức pha chế dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat sử dụng benzalkonium clorid làm chất sát khuẩn và xây dựng được quy trình đóng thuốc vào bơm tiêm theo quy trình khép kín, không tiết khuẩn ở giai đoạn cuối. Đã thực nghiệm pha chế, đóng thuốc trên 1 lô sản phẩm. Kết quả kiểm tra chất lượng sau 1 tháng bảo quản bước đầu cho thấy: sản phẩm đạt yêu cầu tiêu chuẩn đề ra. Tuy nhiên, tiêu chí thể tích dung dịch đẩy ra qua đường kim tiêm còn thấp, chưa đều và tiêu chí lực tác động để giải phóng piston bị tăng lên trong quá trình bảo quản ở cả 3 điều kiện cần được tiếp tục nghiên cứu thêm cho phù hợp.

Từ khóa: Bơm tiêm tự động, cấp cứu nhiễm độc.

ABSTRACT: Research on the automatic injection of 2 mg - atropine - sulfat for first aid of neurotoxic poisoning is an imperative task of the Military Medical Sector. The results of the study have been showed how to make atropine sulfate injection using benzalkonium chloride as an antiseptic and the process of drug injection into the syringe in an end - to - end process, without sterilization at the last stage. Having experimented and packaged drugs on a batch of products, the results of quality test after one month of preservation showed that the product meets the standard requirements. However, there are two criteria: volume of liquid pushed out via the syringe was still low, uneven and the force to release piston increased during preservation process in all three conditions, hence, further study is required for these two criteria.

Keywords: Automatic injection, first aid of neurotoxic poisoning.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Phạm Ngọc Cảnh, Email: phamngoccanh1962@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/12/2017; mời phản biện khoa học: 28/12/2017; chấp nhận đăng bài: 09/01/2018.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất độc thần kinh là loại chất độc hóa học gây chết người nguy hiểm nhất trong các loại vũ khí hóa học. Công tác dự phòng và điều trị nhiễm độc chất độc thần kinh gặp nhiều khó khăn do nạn nhân sẽ tử vong trong thời gian ngắn nếu không được cứu chữa kịp thời. Trong số các thuốc điều trị đặc hiệu, atropin là loại thuốc hủy M-cholin tốt nhất và không thể thay thế trong cấp cứu, điều trị nhiễm chất độc thần kinh.

Trong cơ sở cá nhân của quân đội một số nước, atropin được đóng trong bơm tiêm tự động. Khi bị nhiễm độc, người dùng chỉ cần tháo chốt an toàn, ấn đủ mạnh vào bấp đùi (mông), bơm tiêm sẽ tự động cắm kim và đẩy thuốc vào cơ thể. Hiện nay, tại Việt Nam, việc tạo nguồn bảo đảm bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg để trang bị cho các cơ sở rất khó khăn, chưa có cơ sở nào trong nước nghiên cứu bào chế sản xuất loại sản phẩm này. Do đó, việc nghiên cứu chế tạo bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg để trang bị cho bộ đội tự cứu khi bị nhiễm độc chất độc thần kinh là rất cần thiết.

Trong 2 năm 2015-2016, Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội đã

gia công chế tạo thành công bộ vỏ bơm tiêm tự động gồm 12 chi tiết. Bước đầu thử nghiệm vỏ bơm tiêm tự động này đạt kết quả tốt. Tuy nhiên, để tạo sản phẩm có thể sử dụng được, còn nhiều nội dung phải nghiên cứu. Để từng bước hoàn thiện quy trình sản xuất chế tạo bơm tiêm tự động atropin sulfat, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

- Xây dựng quy trình bào chế, đóng dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% vào trong bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg.

- Bước đầu đánh giá độ ổn định và xây dựng tiêu chuẩn chất lượng cho sản phẩm.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng, vật liệu và trang thiết bị nghiên cứu:

- Đối tượng nghiên cứu: công thức pha chế thuốc tiêm atropin sulfat để đóng vào bơm tiêm tự động và quy trình đóng thuốc vào trong bơm tiêm tự động.

- Vật liệu và trang thiết bị nghiên cứu:

- + Vỏ bơm tiêm tự động do Viện KN-NC dược và TTBYT Quân đội thiết kế, cung cấp.

+ Nguyên liệu, dung môi, hóa chất đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV.

+ Máy quang phổ UV-VIS Lambda 12 (Mỹ), máy quang phổ AAS Shimadzu AA-7000 (Nhật Bản), máy HPLC (Nhật Bản), cân phân tích XS 204-Mettler Toledo (Thụy Sĩ), tủ ấm INB 500-Memmert (Đức), tủ an toàn sinh học BIO-II-A (Tây Ban Nha)...

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. *Khảo sát lựa chọn chất sát khuẩn, xây dựng công thức pha chế dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat để đóng vào bơm tiêm tự động:*

- Khảo sát chất sát khuẩn: lựa chọn 2 chất sát khuẩn là benzalkonium clorid và phenol để khảo sát theo công thức pha chế và thiết kế thí nghiệm như sau:

+ Công thức pha chế lựa chọn chất sát khuẩn:

Bảng 2.1. Công thức (CT.1 và CT.2) pha chế lựa chọn chất sát khuẩn.

Hoạt chất	Đơn vị	CT.1	CT.2
Atropin sulfat	gam	0,40	0,40
Acid citric	gam	0,25	
Natri citrat	gam	0,259	
Phenol	gam	0,5	
Benzalkonium clorid	gam		0,02
Acid sulfuric 0,1N vừa đủ	pH		3,0-4,5
Nước cất vừa đủ	ml	100,0	100,0

+ Thiết kế thí nghiệm: pha chế dung dịch thuốc theo CT.1 và CT.2 (mỗi chai đóng 200 ml dung dịch), bổ sung từng loại chi tiết nhựa, cao su tiếp xúc trực tiếp với thuốc (bảng 2.2). Sau đó, đóng trong lọ kín, bảo quản trong điều kiện lão hóa cấp tốc ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), định kỳ đánh giá các chỉ tiêu chất lượng.

Bảng 2.2. Thiết kế thí nghiệm khảo sát chất sát khuẩn benzalkonium clorid và phenol.

Công thức pha chế	Mẫu trắng (không ngâm syringe, gasket và đầu bịt)		Mẫu ngâm 20 syringe /chai		Mẫu ngâm 24 gasket /chai		Mẫu ngâm (20 syringe + 24 gasket + 10 đầu bịt kim tiêm)	
	Số lượng	Ký hiệu	Số lượng	Ký hiệu	Số lượng	Ký hiệu	Số lượng	Ký hiệu
CT.1	4	CT 1.0	3	CT 1.1	3	CT 1.2	3	CT 1.3
CT.2	4	CT 2.0	3	CT 2.1	3	CT 2.2	3	CT 2.3
Cộng	8		6		6		6	

Trong đó, syringe bằng nhựa LDPE, gasket bằng cao su và đầu bịt kim tiêm bằng cao su là các chi tiết của bơm tiêm tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

- Xây dựng công thức pha chế thuốc tiêm atropin sulfat: căn cứ kết quả lựa chọn chất bảo quản ở trên, xây dựng công thức pha chế thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% để đóng vào trong bơm tiêm tự động.

2.2.2. *Phương pháp xây dựng quy trình bào chế, đóng dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% vào bơm tiêm tự động:*

Dựa trên các tài liệu bào chế thuốc tiêm atropin sulfat, phân tích ưu nhược điểm của các phương pháp đóng ống để lựa chọn quy trình bào chế, đóng thuốc vào trong bơm tiêm tự động cho phù hợp. Thực nghiệm theo quy trình dự thảo, đánh giá, từng bước hoàn thiện quy trình theo các tiêu chí:

- Trang thiết bị: phải đơn giản, phù hợp với phòng thí nghiệm.

- Kỹ thuật pha chế, đóng thuốc vào trong bơm tiêm: phải đơn giản, dễ thực hiện.

- Độ ổn định của quy trình: sản phẩm tạo ra phải ổn định, dung dịch thuốc tiêm chứa trong bơm tiêm phải vô khuẩn.

2.2.3. *Phương pháp xây dựng tiêu chuẩn sản phẩm bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg:*

Căn cứ vào tiêu chuẩn của thuốc tiêm atropin sulfat, yêu cầu chất dẻo, cao su làm bao bì thuốc tiêm trong Dược điển Việt Nam IV, cơ chế hoạt động của bơm tiêm tự động và hình dạng, kích thước của các chi tiết cấu tạo nên bơm tiêm tự động để xây dựng tiêu chuẩn cho các chi tiết syringe, gasket, đầu bịt kim tiêm, lò xo, bộ vỏ bơm tiêm và sản phẩm bơm tiêm tự động hoàn chỉnh.

2.2.4. *Phương pháp đánh giá sơ bộ độ ổn định sản phẩm:*

Bào chế, đóng dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% vào trong từng bơm tiêm tự động theo quy trình đã xây dựng. Bảo quản sản phẩm ở điều kiện thực tế, điều kiện lạnh ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) và ở điều kiện lão hóa cấp tốc ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) trong 1 tháng. Kiểm nghiệm tất cả các chỉ tiêu chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở để sơ bộ đánh giá độ ổn định của sản phẩm.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.

3.1. *Khảo sát lựa chọn chất sát khuẩn, xây dựng công thức pha chế dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% đóng vào bơm tiêm tự động:*

3.1.1. Kết quả khảo sát chất sát khuẩn:

- Đối với phenol, kết quả về sự biến đổi hàm lượng theo bảng 3.1.

Bảng 3.1. Hàm lượng atropin sulfat và chất bảo quản khi sử dụng phenol làm chất bảo quản.

Loại mẫu	Thời điểm ban đầu		Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	Atropin sulfat	Phenol	Atropin sulfat	Phenol	Atropin sulfat	Phenol	Atropin sulfat	Phenol
CT.1.0	101,2%	100,0%	100,4%	98,5%	100,4%	99,3%	100,2%	99,4%
CT.1.1			100,9%	98,6%	100,9%	97,3%	100,2%	99,3%
CT.1.2			101,7%	74,0%	99,1%	73,2%	99,6%	76,0%
CT.1.3			101,9%	72,7%	102,0%	71,5%	100,7%	73,7%

Hàm lượng atropin sulfat ổn định sau 3 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc, nhưng hàm lượng phenol có sự biến đổi nhiều đối với các công thức chứa cao su như gasket và đầu bịt kim tiêm ở CT.1.2 và CT.1.3 (hàm lượng phenol ban đầu là 100,0%; sau 1 tháng bảo quản, chỉ còn từ 72,7-74,0%), chứng tỏ phenol bị hấp phụ mạnh bởi cao su làm gasket và đầu bịt kim tiêm. Sau 2 tháng và 3 tháng, hàm lượng phenol tiếp tục thay đổi nhưng không nhiều, có thể phenol đã bị hấp phụ bão hòa vào cao su ngay từ tháng đầu tiên. Hàm lượng phenol trong công thức không chứa nhựa và cao su (CT.1.0) có sự biến đổi

không đáng kể, chứng tỏ phenol ít bị tương tác bởi các thành phần hoạt chất và tá dược trong công thức bào chế. Hàm lượng phenol trong công thức chứa nhựa LPDE (CT.1.1) biến đổi không nhiều so với thời điểm ban đầu và so với công thức không chứa vật liệu nhựa, cao su (CT.1.0), chứng tỏ phenol ít bị hấp phụ hoặc tương tác với loại nhựa này. Từ kết quả trên, chúng tôi không chọn phenol làm chất bảo quản cho bơm tiêm tự động atropin sulfat.

- Đối với benzalkonium clorid, kết quả về sự biến đổi hàm lượng theo bảng 3.2.

Bảng 3.2. Hàm lượng atropin sulfat và chất bảo quản khi sử dụng benzalkonium clorid làm chất bảo quản.

Loại mẫu	Thời điểm ban đầu		Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	Atropin sulfat	Benzalkonium clorid	Atropin sulfat	Benzalkonium clorid	Atropin sulfat	Benzalkonium clorid	Atropin sulfat	Benzalkonium clorid
CT.2.0	102,4%	102,6%	102,5%	102,7%	102,5%	102,1%	100,0%	100,4%
CT.2.1			102,7%	101,3%	101,1%	101,0%	98,2%	101,1%
CT.2.2			101,3%	100,8%	102,3%	98,9%	97,7%	97,7%
CT.2.3			102,2%	99,4%	100,4%	98,8%	98,4%	94,8%

Hàm lượng atropin sulfat ổn định sau 3 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc, chứng tỏ atropin sulfat ít bị tương tác bởi các thành phần trong công thức và các vật liệu nhựa, cao su đã khảo sát. Hàm lượng benzalkonium clorid ổn định trong các công thức không chứa nhựa, cao su (CT.2.0) và các công thức chứa nhựa nhưng không có cao su (CT.2.1). Tuy nhiên, trong các công thức chứa cao su (CT.2.2, CT.2.3), hàm lượng này bị giảm dần theo thời gian bảo quản, giảm nhiều hơn ở các công thức chứa nhiều cao su hơn.

Từ những kết quả trên, chúng tôi thấy rằng, để lựa chọn được chất sát khuẩn đáp ứng tối ưu tất cả các yêu cầu đề ra là rất khó (hiệu quả sát khuẩn cao, phổ sát khuẩn rộng, không tương tác, an toàn...). So sánh các loại chất sát khuẩn đã khảo sát ở trên, chúng tôi thấy benzalkonium clorid có nhiều ưu điểm hơn, vì rẻ tiền, dễ mua, được dùng phổ biến trong các dạng thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, ít tương tác với các thành phần trong công thức thuốc tiêm atropin sulfat và các

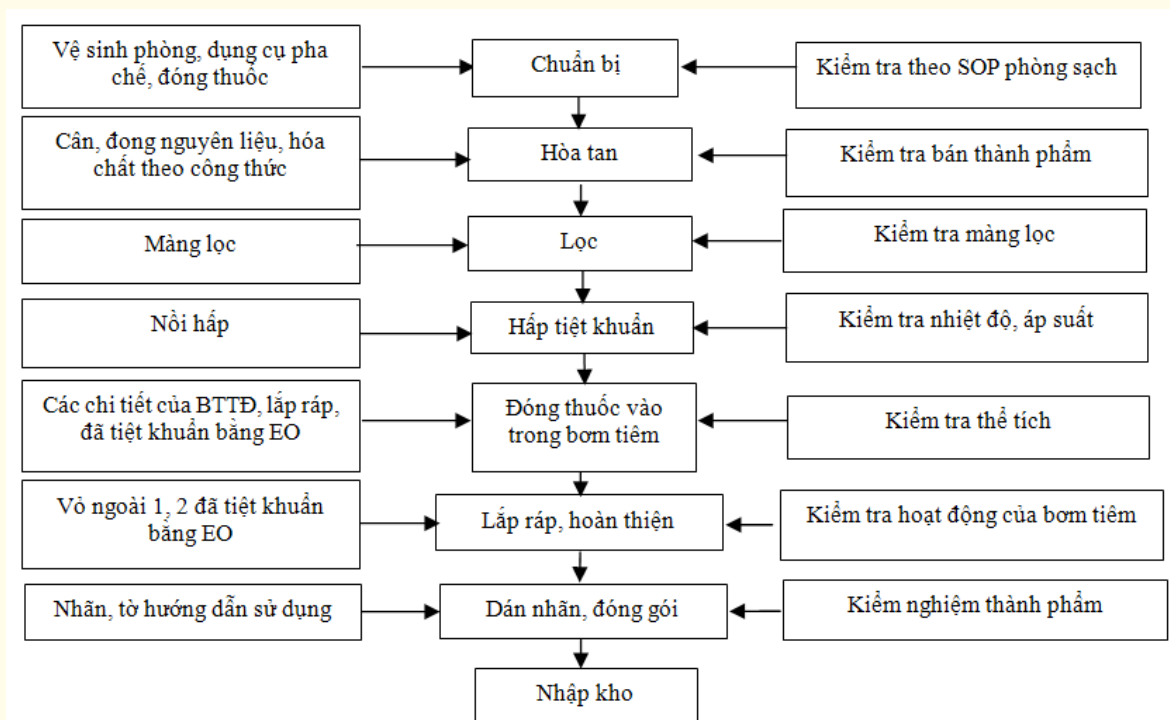
vật liệu nhựa, cao su. Vì vậy, chúng tôi quyết định lựa chọn benzalkonium clorid làm chất sát khuẩn cho sản phẩm này. Tuy nhiên, kết quả khảo sát cho thấy vẫn có hiện tượng hấp phụ nhẹ bởi cao su chế tạo gasket và đầu bịt kim tiêm nên khi bào chế sản phẩm hoàn chỉnh phải theo dõi, đánh giá trong thời gian dài hơn.

3.1.2. Kết quả xây dựng công thức pha chế thuốc tiêm atropin sulfat:

Căn cứ vào các tài liệu tham khảo và kết quả khảo sát lựa chọn chất sát khuẩn ở trên, chúng tôi đưa ra công thức bào chế cho 100 ml dung dịch thuốc tiêm, gồm: atropin sulfat 0,40g; benzalkonium clorid 0,02g; acid sulfuric 0,1N vừa đủ pH 3,0-4,5; nước cất pha tiêm vừa đủ 100,0 ml.

3.1.3. Xây dựng quy trình bào chế, đóng dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% vào bơm tiêm tự động:

Qua phân tích, nghiên cứu, chúng tôi đưa ra quy trình gồm 7 công đoạn theo sơ đồ như sau:



Sơ đồ quy trình pha chế, đóng thuốc vào trong bơm tiêm tự động.

Về thẩm định quy trình, do điều kiện thời gian và kinh phí có hạn, chúng tôi bào chế 1 lô 850 bơm tiêm theo quy trình dự kiến. Kết quả kiểm nghiệm sản phẩm đạt yêu cầu về độ vô khuẩn, độ trong, thể tích và một số tiêu chí khác trong tiêu chuẩn cơ sở sau khi pha chế. Kết quả này cho thấy quy trình bào chế, đóng thuốc vào bơm tiêm bước đầu đáp ứng được yêu cầu. Tuy nhiên, cần bào chế thêm 3 lô (sẽ thực hiện trong một nghiên cứu khác) và theo dõi đánh giá ở các điều kiện bảo quản khác nhau trong thời gian dài hơn để hoàn thiện quy trình.

3.2. Kết quả xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg và bước đầu đánh giá độ ổn định của sản phẩm:

3.2.1. Xây dựng tiêu chuẩn bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg:

Kết quả tiêu chuẩn cơ sở của các chi tiết như sau:

- Đối với syringe: gồm các chỉ tiêu về hình dạng, kích thước, khối lượng và các chỉ tiêu về hóa lý, sinh học.
- Đối với gasket và đầu bịt kim tiêm: gồm các chỉ tiêu về hình dạng, kích thước, khối lượng và các chỉ tiêu về hóa lý.
- Đối với lò xo: gồm các chỉ tiêu về hình dạng, kích thước, lực đẩy và khối lượng.
- Đối với bộ vỏ bơm tiêm: gồm các chỉ tiêu về hình dạng, kích thước, khối lượng, màu sắc các chi tiết; tính đồng bộ và hoạt động của bơm tiêm; thời gian chưa giải phóng piston khi tháo chốt an toàn nhưng chưa có tác động của ngoại lực; thời gian bơm hết

lượng thuốc cần lấy ra khỏi bơm tiêm và chiều dài kim nhô ra khỏi bơm tiêm sau khi tiêm; thể tích dung dịch được đẩy ra sau khi tiêm; lực tác động để giải phóng piston khi tháo chốt an toàn; và độ vô khuẩn (sau khi tiệt khuẩn bằng khí EO).

- Đối với sản phẩm bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg gồm các tiêu chuẩn sau:

+ Hình thức: các chi tiết lắp ráp phải đồng bộ, thao tác sử dụng nhẹ nhàng, trơn tru, không kẹt rít, không bị trào ngược thuốc.

+ Dung dịch thuốc chứa trong bơm tiêm, phải đạt tiêu chuẩn quy định trong Dược điển Việt Nam IV.

+ Thời gian chưa giải phóng piston khi tháo chốt an toàn nhưng chưa có tác động của ngoại lực: không được dưới 5 phút.

+ Thể tích dung dịch được đẩy ra sau khi tiêm: từ 0,45-0,55 ml.

+ Thời gian bơm hết lượng thuốc cần lấy ra khỏi bơm tiêm: không quá 15 giây.

+ Chiều dài kim tiêm nhô ra khỏi bơm tiêm sau khi tiêm: 10,0 mm $\pm$ 10%.

+ Lực tác động để giải phóng piston khi tháo chốt an toàn: từ 5,0-8,0 kg.

3.2.2. Bước đầu đánh giá độ ổn định của sản phẩm:

Tiến hành bào chế 2 lô sản phẩm sử dụng 2 loại gasket (loại có sẵn của Hàn Quốc và loại tự ép từ khuôn). Kết quả cho thấy, sau 1 tháng bảo quản ở 3 điều kiện (điều kiện thực tế, lão hóa cấp tốc và điều kiện lạnh), bơm tiêm đều đạt các chỉ tiêu về hình thức,

thời gian giải phóng piston khi tháo chốt an toàn, thời gian bơm hết lượng thuốc cần lấy và các chỉ tiêu của dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat. Tuy nhiên, một số bơm tiêm chưa đạt về chỉ tiêu thể tích đẩy ra và lực tác động để giải phóng piston, cụ thể như sau:

- Có 22/60 bơm tiêm (chiếm 36,6%) có thể tích đẩy ra chênh lệch so với lý thuyết (0,5 ml) vượt quá 10%, chủ yếu < 0,5 ml. Nguyên nhân có thể do độ kín khít giữa gasket và syringe hoặc giữa đầu bịt kim tiêm với đầu kim tiêm vẫn chưa đạt yêu cầu. Mặt khác, có thể do thể tích thuốc khi đóng vào bơm tiêm còn ở giới hạn thấp nên dễ bị mắc sai số thiếu khi sử dụng. Vì vậy, cần điều chỉnh tăng thể tích thuốc đóng vào trong bơm tiêm ngay từ thời điểm đóng thuốc và rà soát độ kín khít giữa các chi tiết.

- Có 42/60 bơm tiêm (chiếm 70,0%) có lực tác động để giải phóng piston không đạt quy định (quy định dự kiến 5,0-8,0 kg). Nguyên nhân có thể khi thử nghiệm vào mùa hè, nhiệt độ môi trường cao nên nhựa ở chốt hãm để giữ piston và vỏ côn giải phóng piston mềm hơn, các kết quả thử nghiệm đều cho các giá trị trong khoảng 5,0-8,0 kg. Nhưng khi thử nghiệm vào mùa đông, nhiệt độ môi trường lạnh hơn, chốt hãm giữ piston và vỏ côn giải phóng piston trở nên cứng hơn, do đó, hầu hết các giá trị đo được đều tăng cao hơn, điển hình có bơm tiêm phải nén đến 13 kg mới giải phóng được piston. Vì vậy, cần thiết phải điều chỉnh tiêu chí này cho phù hợp với điều kiện môi trường khí hậu của Việt Nam. Có thể điều chỉnh kích thước chốt hãm giữ piston hoặc thay đổi nhựa ép.

4. KẾT LUẬN.

- Bước đầu đã khảo sát, lựa chọn được chất sát khuẩn và xây dựng được công thức pha chế dung dịch thuốc tiêm atropin sulfat 0,4% để đóng vào bơm tiêm tự động, đó là: atropin sulfat 0,40 gam; benzalkonium clorid 0,02 gam; acid sulfuric 0,1N vừa đủ pH 3,0-4,5; nước cất pha tiêm vừa đủ 100 ml.

- Bước đầu đã xây dựng được quy trình bào chế, đóng thuốc atropin sulfat vào bơm tiêm tự động gồm các công đoạn: chuẩn bị, hòa tan, lọc, tiệt khuẩn, đóng thuốc vào trong bơm tiêm, lắp ráp hoàn thiện và dán nhãn, đóng gói sản phẩm. Riêng công đoạn đóng thuốc vào trong bơm tiêm được thực hiện trong phòng sạch vô khuẩn đạt cấp độ A bằng dụng cụ tự động nạp thuốc trở lại sau mỗi lần bơm thuốc vào syringe của bơm tiêm tự động; sau đó lắp kín, đóng gói, dán nhãn, không tiệt khuẩn ở giai đoạn cuối.

- Bước đầu đánh giá độ ổn định và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho sản phẩm. Sau 1 tháng bảo quản

ở điều kiện thực tế, điều kiện lạnh và điều kiện lão hóa cấp tốc, sản phẩm bơm tiêm tự động đạt được phần lớn các tiêu chí theo tiêu chuẩn cơ sở dự thảo; còn 2 tiêu chí chưa đạt hoặc do dự kiến đề xuất chưa phù hợp, cần có thời gian nghiên cứu tiếp và điều chỉnh cho phù hợp (gồm thể tích dung dịch đẩy ra qua đường kim tiêm còn thấp, chưa đều và lực tác động để giải phóng piston bị tăng lên trong quá trình bảo quản). Đã khảo sát được một số loại nhựa, cao su và xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho syringe, gasket, đầu bịt kim tiêm, lò xo, bộ vỏ bơm tiêm và sản phẩm bơm tiêm tự động atropin sulfat 2 mg hoàn chỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (1977), *Dược điển Việt nam*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Bộ Y tế /Vụ Khoa học và Đào tạo (2006), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. *British Pharmacopoeia 2010*.
5. Phạm Thị Hà, Phạm Hồng Minh, Trần Thúy Hạnh (2016), “Định lượng benzalkonium clorid trong dung dịch dùng ngoài Medigyno có chứa tá dược natri lauryl sulfat bằng phương pháp HPLC”, *Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc*, số 3.2016.
6. Hoàng Ngọc Hùng, Vũ Chu Hùng (2006), *Tá dược và chất phụ gia dùng trong dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Nguyễn Bằng Quyền (2002), *Độc học & Phóng xạ Quân sự*, Học viện Quân y.
8. Huang Xiongfeng, Xu Qun and Jeffrey Rohrer, “Rapid determination of benzalkonium chloride in a Cosmetic”, *Application Update 190, Thermo Fisher Scientific*.
9. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010*, Vol. II
10. Pornchai Rojsitthisak, Wisut Wichitnithad, Ongart Pipitharome, Kingkan Sanphanya and Peeracha Thanawattanawanich (2005), “Simple HPLC determination of benzalkonium chloride in ophthalmic formulations containing antazoline and tetrahydrozoline”, *PDA journal of pharmaceutical science and technology*, 59(5).
11. *The Pharmacopoeia of Japan XVI* (2011), Vol. I.
12. *The United States Pharmacopoeia 38* (2015), Vol. II.
13. Walter Lund (1994), *The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics*, Twelfth Edition, London Pharmaceutical Press. □