

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG THUỐC AMOXICILLIN, ASPIRIN pH8 VÀ VITAMIN C THEO THỜI GIAN DƯỚI TÁC ĐỘNG CỦA NHIỆT ĐỘ, ĐỘ ẨM TẠI CÁC VÙNG ĐỊA LÝ KHÁC NHAU TRÊN ĐỊA BÀN THỪA THIÊN HUẾ

Trần Hữu Dũng, Nguyễn Quỳnh Phương, Huỳnh Thị Hồng Phúc, Nguyễn Hữu Tiến
Khoa Dược, Trường Đại học Y-Dược Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Một nghiên cứu ban đầu đánh giá sự ảnh hưởng của chất lượng thuốc trong quá trình bảo quản bởi nhiệt độ và độ ẩm tại các vùng địa lý khác nhau được thực hiện trên viên bao tan trong ruột Aspirin pH8, viên bao phim Vitamin C và viên nang Amoxicillin tại vùng ven biển Thuận An, vùng núi Nam Đông, thành phố Huế và Trung tâm kiểm nghiệm TT-Huế. **Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu:** Các mẫu thuốc nghiên cứu có cùng lô SX và hạn dùng dài hơn thời gian khảo sát được đặt tại các quầy thuốc Nam Đông, Thuận An, thành phố Huế và mẫu đối chứng được bảo quản tại TTKN TT-Huế với sự theo dõi điều kiện nhiệt độ và độ ẩm môi trường trong suốt 12 tháng bảo quản thuốc. Hàng tháng, tiến hành kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng thuốc theo ĐDVN III và một số tiêu chuẩn cơ sở. **Kết quả:** Sự suy giảm chất lượng thuốc diễn ra sớm và mạnh nhất ở Thuận An, tiếp theo là Nam Đông, là những nơi phải chịu đựng một điều kiện khí hậu khắc nghiệt hàng năm. Đặc biệt, sự ảnh hưởng của yếu tố độ ẩm tác động lên sự phân hủy thuốc mạnh hơn so với nhiệt độ. Sự suy giảm chất lượng thuốc cũng diễn ra ở thành phố nhưng ở mức độ nhẹ hơn, trong khi tất cả các thuốc vẫn giữ được chất lượng tốt trong điều kiện bảo quản chuẩn tại Trung tâm kiểm nghiệm Huế (nhiệt độ 25°C, độ ẩm 60%). **Kết luận:** Có sự suy giảm chất lượng thuốc bị ảnh hưởng không chỉ nhiệt độ và độ ẩm cao trong quá trình bảo quản tại các vùng khác nhau mà còn bởi độ bền vững của mỗi loại hoạt chất và mỗi công thức chế tạo thuốc khác nhau.

ABSTRACT

A STUDY ON THE QUALITY DECREASE OF AMOXICILLIN, ASPIRIN PH8 AND VITAMIN C DRUGS BY TIME UNDER THE EFFECTS OF TEMPERATURE AND HUMIDITY AT DIFFERENT AREAS IN TT-HUE PROVINCE

Tran Huu Dung, Nguyen Quynh Phuong, Huynh Thi Hong Phuc, Nguyen Huu Tien

Background: A preliminary research about the relation of drug quality decrease through period of stored time by temperature and humidity at different geographic areas was carried on Aspirin pH8 intestine-disolved coated tablets, Vitamin C film coated tablets and Amoxycillin capsules. **Materials and method:** Pharmaceuticals possessing same manufacture batch and date expire longer than experimental period preserved at Thuan An coastal area, Nam Dong mountainous region, flat country of Hue Province and Hue Drug Quality Control Centre, Vietnam. The change of temperature and humidity at drug stored pharmacies was recorded continuously. Monthly,

these drugs were examined quality following Standards of Vietnam Pharmacopie Volumn III, edition 2002 and in-home Standards. **Results:** The decrease of drug quality happened earliest and strongest at Thuan An, then Nam Dong, sustained a severe elimatte condition yearly. Especially, effect of humidity element on the drug decomposition was serious than temperature. The decrease of drug quality was also happened at Hue city but in gentle degree, while all drugs were still in good quality under the standard store condition at Drug Quality Control Centre (25°C, 60%). **Conclusion:** This research showed an importance of the temperature and humidity control during the store and delivery periods to maintain the drug quality sufficiently for treatment.

Key words: drug quality, stored time, geographic areas, temperature, humidity

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo tổng kết công tác kiểm tra chất lượng thuốc của Viện kiểm nghiệm thuốc TW, trong năm 2008 hệ thống kiểm nghiệm cả nước đã phát hiện 840 mẫu thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng, tập trung chủ yếu ở các nhóm thuốc kém bền vững, dễ bị biến đổi chất lượng do tác động của điều kiện môi trường như các kháng sinh, kháng viêm, vitamin và các vacine. Cũng qua bản tổng kết công tác kiểm tra chất lượng thuốc của Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Thừa Thiên Huế từ 2005–2009 [3], tại hầu hết các điểm bán thuốc ở tuyến huyện vùng sâu, vùng xa trên địa bàn tỉnh nói chung và đặc biệt tại các vùng đồi núi cao như Nam Đông, A Lưới hay tại các vùng ven biển Thuận An, phá Tam Giang, cho thấy một thực trạng là tỷ lệ thuốc kém chất lượng rất cao và hầu hết tập trung nhiều ở các nhóm thuốc kháng sinh, kháng viêm giảm đau và các vitamin; Thừa Thiên Huế là tỉnh nằm trong phạm vi thuộc vùng nội chí tuyến nên thường chịu chế độ bức xạ năng lượng cao, nhiệt độ cao và đặc trưng cho chế độ khí hậu nhiệt đới gió mùa. Vậy câu hỏi đặt ra là liệu có một mối liên quan nào giữa sự suy giảm chất lượng thuốc với việc bảo quản thuốc tại các vùng miền địa lý khác nhau hay không. Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu sự thay đổi chất lượng các thuốc Amoxicillin, Aspirin

pH8 và Vitamin C theo thời gian dưới tác động của nhiệt độ và độ ẩm tại các vùng địa lý khác nhau trên địa bàn tỉnh TT-Huế để có thể đưa ra một bức tranh tổng thể về tình hình chất lượng, cũng như những khuyến cáo và đề nghị cho việc bảo quản các chế phẩm này trên địa bàn TT-Huế nói riêng và cả nước nói chung, cũng như cho việc quản lý chất lượng thuốc của các cơ quan quản lý và sản xuất, kinh doanh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng chọn lựa:

Mẫu A₁, A₂, A₃: 3 mẫu viên bao Aspirin pH8 500mg của 3 công ty Dược trong nước

Mẫu B₁, B₂, B₃: 3 mẫu viên bao Vitamin C 500mg của 3 công ty Dược trong nước

Mẫu C₁, C₂: 2 mẫu viên nang cứng Amoxicillin 250mg của 2 công ty Dược trong nước

Các mẫu thuốc của mỗi công ty đều cùng lô SX và có hạn dùng dài hơn thời gian khảo sát. Cỡ mẫu chọn là 1600 viên/mỗi mẫu thuốc. Các chất chuẩn, hóa chất, dung môi đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Các mẫu thuốc nghiên cứu được chia làm bốn phần bằng nhau, đựng trong các hộp bảo quản thuốc có niêm phong, đặt tại các quầy thuốc huyện Nam Đông, quầy thuốc thị trấn Thuận An, nhà thuốc tại thành phố Huế và mẫu

đối chứng được bảo quản tại Trung tâm kiểm nghiệm TT-Huế với điều kiện nhiệt độ và độ ẩm môi trường luôn được kiểm soát ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $60\% \pm 5\%$). Tại các nơi bảo quản thuốc, một nhiệt ẩm kế được dùng để theo dõi nhiệt độ và độ ẩm. Hai thông số này được ghi lại vào lúc 8-9h sáng thứ Tư hàng tuần, lấy trung bình cộng kết quả của bốn tuần làm số liệu của tháng, từ đó xây dựng đường biểu diễn sự thay đổi nhiệt độ, độ ẩm trong suốt thời gian bảo quản thuốc.

Hàng tháng, tiến hành lấy mẫu tại các các điểm bảo quản để tiến hành kiểm tra các chỉ tiêu theo tiêu chuẩn ĐĐVN III và một số tiêu chuẩn cơ sở: Cảm quan, độ rã (mẫu Vitamin C) và độ hòa tan (mẫu Aspirin và Amoxicillin),

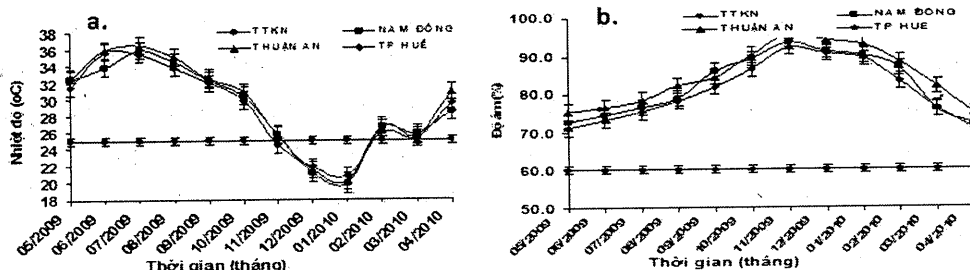
hàm lượng hoạt chất [1].

Số liệu được xử lý bằng phần mềm tin học Microsoft Office Excel 2003, đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa hay không giữa hàm lượng hoạt chất tại các mẫu bảo quản tại các vùng địa lý khác nhau với mẫu bảo quản chuẩn tại TTKN mỗi tháng bằng trắc nghiệm tương ứng từng cặp (t-Test: Paired Two-Sample for Means) [4,5].

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Khảo sát sự biến đổi nhiệt độ và độ ẩm tại các điểm bảo quản

Sự biến thiên nhiệt độ và độ ẩm tại các điểm bảo quản trong thời gian nghiên cứu 12 tháng được thể hiện theo Hình 1.



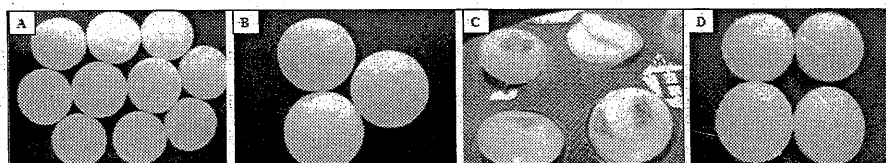
Hình 1: Sự biến thiên nhiệt độ (a) và độ ẩm (b) tại các điểm bảo quản trong thời gian nghiên cứu

Đồ thị theo dõi nhiệt độ (Hình 1a) cho thấy, trong khi nhiệt độ tại TTKN luôn được kiểm soát ở mức 25°C suốt thời gian bảo quản thì nhiệt độ tại các điểm bảo quản khác có sự biến thiên khá lớn. Tại cả ba điểm bảo quản, nhiệt độ bắt đầu tăng nhanh dần từ tháng 3 và duy trì mức nhiệt độ cao (trong khoảng $33 - 36^{\circ}\text{C}$) trong suốt các tháng mùa hè. Sau đó nhiệt độ giảm dần trong các tháng mùa mưa tiếp theo, đặc biệt giảm mạnh bắt đầu từ tháng 10 cho đến tháng năm sau.

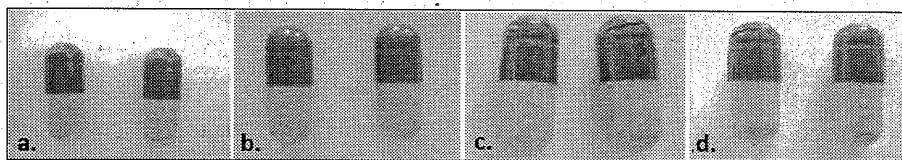
Đồ thị theo dõi độ ẩm (Hình 1b) cho thấy độ ẩm ở cả ba điểm bảo quản đều ở mức cao, lớn hơn ở điều kiện chuẩn tại TTKN khoảng từ 10 – 30%. Độ ẩm bắt đầu tăng từ tháng 5, tăng nhanh trong các tháng tiếp theo và luôn duy trì ở mức cao (trên 90%) trong suốt mùa mưa từ tháng 10 đến tháng 1 năm sau, khác biệt có ý nghĩa so với điều kiện bảo quản chuẩn của nhà

thuốc thực hành tốt GPP ($p < 0,01$) [2]. Điều đáng chú ý ở đây là trong khi nhiệt độ tại các vùng địa lý ít chênh lệch nhau thì độ ẩm lại có sự khác biệt đáng kể. Thuận An luôn là vùng có độ ẩm cao nhất trong ba điểm bảo quản, tiếp đến là Nam Đông và Huế.

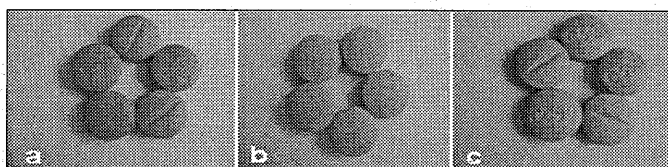
Kết quả đánh giá tính chất cảm quan cho thấy tại thời điểm bắt đầu khảo sát, các mẫu thuốc đều đạt các tiêu chuẩn cảm quan theo tiêu chuẩn ĐĐVN III và TCCS. Tuy nhiên sau một thời gian bảo quản, trên bề mặt các mẫu thuốc bảo quản xuất hiện những biến đổi về mặt cảm quan nhất định. Sự xuất hiện các biến đổi và mức độ biến đổi là khác nhau đối với mỗi loại thuốc theo thời gian tại mỗi điểm bảo quản và giữa các thuốc cùng nhóm hoạt chất của các nhà sản xuất khác nhau được thể hiện trong Hình 2 và Hình 3.



Hình 2: Mẫu viên bao Aspirin pH8 500mg A₂ tại Thuận An sau (a) thời điểm ban đầu, (b) 3 tháng, (c) 6 tháng và (d) 11 tháng bảo quản.



Hình 3: Mẫu viên Amoxicillin 250mg C₂ tại Thuận An sau (a) thời điểm ban đầu, (b) 3 tháng, (c) 6 tháng và (d) 11 tháng bảo quản.



Hình 4: Các viên bao Vitamin C 500mg (a) mẫu B₁, (b) mẫu B₂, (c) mẫu B₃ sau 11 tháng bảo quản tại Thuận An.

Với các mẫu viên bao Aspirin pH8, sự biến đổi cảm quan xuất hiện sớm từ tháng thứ 3 ở mẫu bảo quản tại Nam Đông và Thuận An, với sự xuất hiện của một vết màu nâu nhạt ở giữa bề mặt viên, ngày càng lan rộng và sẫm màu. Đặc biệt ở mẫu bảo quản tại Thuận An sau 6 tháng đã xuất hiện các vết lồi lõm kèm một số tinh thể acid salicylic lờm chờm ở bề mặt. Điều này không phát hiện thấy ở các mẫu bảo quản tại Nam Đông. Những tháng cuối, lớp bao mẫu Aspirin A₂ có thể được bóc tách dễ dàng ngay khi xé vỉ thuốc, để lộ ra viên nén bên trong với mật độ tinh thể dày đặc của acid salicylic và mùi chua đậm của acid acetic.

Với mẫu viên bao Vitamin C và viên nang Amoxicillin, sự biến đổi cảm quan cũng được quan sát thấy tại các vùng điểm bảo quản khác nhau theo thời gian, rõ nét nhất là tại Thuận An, chỉ sau 10 tháng bảo quản, lớp bao phim viên Vitamin C mẫu B₂ đã bị bạc màu (Hình 4) và lồi lõm hay phồng rộp lên được quan sát thấy trên nang Amoxicillin (Hình 3).

Tuy nhiên, điều đáng quan tâm là với mức

độ biến đổi khác nhau ở các điểm bảo quản cho thấy sự biến đổi này có mối liên hệ với việc bảo quản thuốc tại các vùng địa lý khác nhau. Sự biến đổi sớm nhất và mạnh mẽ nhất diễn ra với các mẫu bảo quản tại Thuận An, tiếp đến là Nam Đông; các mẫu bảo quản tại Huế và TTKN ít hoặc không nhận thấy có sự biến đổi tính chất cảm quan.

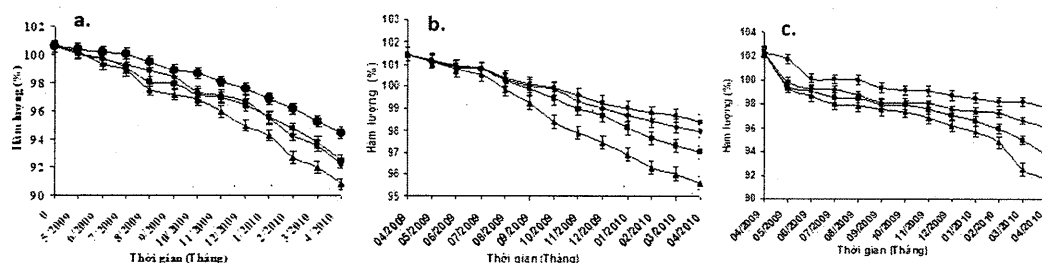
Kết quả khảo sát độ hòa tan đối với các viên nén bao tan trong ruột Aspirin pH8 cho thấy sau 9 tháng bảo quản, những mẫu được bảo quản tại Thuận An, Nam Đông và sau 12 tháng ở thành phố Huế đều không đạt tiêu chuẩn về độ hoà tan theo TCCL, trong khi mẫu thuốc được bảo quản tại TTKN vẫn giữ được tính chất này. Đó là do lượng hoạt chất hoà tan trong môi trường dịch vị sau 120 phút vượt quá mức cho phép của TCCL (> 5%) bởi do lớp màng bao tan trong ruột của ba mẫu A₁, A₂ và A₃ bị biến dạng hay rách. Trong khi đó kết quả khảo sát độ hoà tan ở các viên nang Amoxicillin và độ tan rã ở các viên nén bao phim Vitamin C cho thấy tất cả các mẫu thử

đều đạt trong suốt 12 tháng nghiên cứu.

Trong quá trình đánh giá chất lượng thuốc tại các vùng địa lý khác nhau, thì sự đánh giá độ suy giảm hàm lượng hoạt chất theo thời gian là rõ nét và đặc trưng nhất. Cụ thể là sự giảm hàm lượng hoạt chất nhiều nhất và mạnh nhất với mẫu thuốc Aspirin pH8 (A_1 , A_2 , A_3) và Amoxicillin (C_1 , C_2) ở Thuận An, tiếp đó là Nam Đông và Huế, mà rõ nét nhất là trên biểu đồ suy giảm hàm lượng hoạt chất (Hình 5a, 5c) cho độ dốc rất lớn từ tháng thứ 9 – 10 trở đi. Với các mẫu bảo quản tại Thuận An, hàm lượng Aspirin đã tụt dưới 95% tính đến tháng thứ 9 và tiếp theo là Amoxicillin vào tháng thứ 10 (không đạt TCCL theo ĐDVN III). Tính đến tháng thứ 12, các mẫu Aspirin (A_1 , A_2 , A_3) tại Nam Đông và thành phố Huế, và mẫu Amoxicillin C_2 bảo quản tại Nam Đông bị giảm hàm lượng dưới 95%, còn ở mẫu Amoxicillin C_1 sự tụt giảm hàm lượng hoạt chất cũng diễn ra rất mạnh (95,9%) và có nguy cơ không đạt TCCL vào các tháng khảo sát tiếp theo. Cũng tương tự với các chế phẩm Vitamin C, hàm

lượng acid ascorbic của mẫu Vitamin B₂ bảo quản tại Thuận An sau 12 tháng bảo quản đã giảm mạnh còn 95,4% (Hình 5b) và có nguy cơ không đạt TCCL ở các tháng khảo sát tiếp theo. Còn các mẫu Vitamin C tại Nam Đông và thành phố Huế cũng thể hiện độ suy giảm hàm lượng tuy nhiên ở mức độ ít hơn, có thể do lớp bao phim đã bảo vệ tốt sự cách ly hoạt chất acid ascorbic với môi trường bên ngoài. Trong khi đó, hàm lượng hoạt chất của các mẫu bảo quản tại TTKN có suy giảm theo thời gian nhưng diễn ra rất chậm và vẫn đảm bảo đạt TCCL theo quy định.

Kết quả cho thấy có một đặc điểm chung ở các mẫu thuốc nghiên cứu là hàm lượng hoạt chất của tất cả các mẫu đều giảm theo thời gian, tức đã có phản ứng phân huỷ hoạt chất thuốc xảy ra, tuy nhiên với các mức độ và tốc độ khác nhau trên mỗi loại thuốc khác nhau (chứa mỗi loại hoạt chất có độ bền vững và theo mỗi phương pháp bào chế khác nhau) và cả tại các điểm bảo quản khác nhau trong 12 tháng theo dõi.



Hình 5: Biến thiên hàm lượng hoạt chất của (a) mẫu Aspirin A_2 , (b) mẫu Vitamin C B₂ và (c) mẫu Amoxicillin C_2 ở các vùng địa lý khác nhau.

Kết quả so sánh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) về hàm lượng hoạt chất của các mẫu thuốc bảo quản tại Nam Đông, Thuận An và thành phố Huế với điều kiện chuẩn tại TTKN (Bảng 1) đã thể hiện rõ sự suy giảm hàm lượng hoạt chất của các mẫu hoàn toàn khác nhau tại các vùng địa lý khác nhau. Nếu hầu hết các mẫu Aspirin, Vitamin C và Amoxicillin được bảo quản ở Thuận An và Nam Đông, là những vùng chịu đựng

hiệt độ cao và đặc biệt là độ ẩm rất lớn, thể hiện sự suy giảm hàm lượng khác biệt có ý nghĩa thống kê xuất hiện sớm nhất so với tại điều kiện chuẩn tại TTKN (tháng thứ 3-4 ở Thuận An và tháng thứ 4-5 ở Nam Đông) thì với các mẫu bảo quản tại thành phố Huế, vùng có điều kiện nhiệt độ và độ ẩm ít khắc nghiệt hơn, thể hiện sự suy giảm hàm lượng khác biệt có ý nghĩa thống kê diễn ra chậm hơn (tháng thứ 6-12).

Bảng 1: Thời gian bắt đầu nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hàm lượng hoạt chất các mẫu tại các điểm bảo quản với tại TTK

Mẫu		A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2
	Tp Huế	7	6	8	7	7	8	12	(*)
Tháng	Nam Đông	5	4	4	5	5	5	4	7
	Thuận An	4	3	3	3	3	3	3	6

(*): không xuất hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong thời gian nghiên cứu.

Từ các kết quả khảo sát trên có thể cho thấy có một mối liên quan giữa việc bảo quản thuốc tại các vùng địa lý khác nhau và sự biến đổi hàm lượng thuốc, sự giảm hàm lượng xảy ra nhanh và mạnh nhất với các mẫu thuốc bảo quản tại vùng biển, tiếp theo là vùng núi. Sự suy giảm hàm lượng ở các mẫu bảo quản tại thành phố không rõ rệt như ở 2 vùng trên.

Một kết quả mà chúng tôi ghi nhận được nữa là trong yếu tố nhiệt độ và độ ẩm thì yếu tố độ ẩm có vai trò quan trọng hơn trong việc thúc đẩy sự giảm hàm lượng hoạt chất. Sự giảm hàm lượng hoạt chất trên hầu hết các mẫu diễn ra mạnh và rõ rệt nhất (thể hiện ở độ dốc đồ thị hình 5) vào các tháng mùa mưa (từ tháng 11/2009 - 01/2010) tại các vùng địa lý Thuận An, Nam Đông và Huế, trong khi đó lại không nhận thấy điều này với những tháng có nhiệt độ cao (tháng 05-08/2009) tại cùng các điểm bảo quản trên (Hình 1).

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy một điều đáng báo động về chất lượng thuốc nhạy cảm với môi trường ở các điểm bảo quản có điều kiện môi trường không thuận lợi. Nhiều mẫu thuốc Vitamin C và Amoxicillin bảo quản tại Thuận An và Nam Đông không đạt hoặc có nhiều nguy cơ không đạt tiêu chí về hàm lượng theo tiêu chuẩn DĐVN III trong khi hạn dùng của thuốc vẫn còn khá dài. Nghiêm trọng hơn là trên các mẫu thuốc Aspirin pH8 bảo quản tại Thuận An và Nam Đông đã có

những biến đổi cảm quan rất nghiêm trọng và hầu như không thể dùng được do sự xuất hiện của các tinh thể acid salicylic trên bề mặt viên kèm theo sự biến chất của lớp bao. Đây là lý giải hợp lý cho việc phát hiện nhiều mẫu thuốc không đạt chất lượng nhất là thuốc nhạy cảm với môi trường khi bảo quản tại các vùng ven biển hay vùng núi là những nơi có điều kiện khí hậu khắc nghiệt.

4. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Các kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa quá trình biến đổi chất lượng thuốc với điều kiện khí hậu tại các vùng địa lý khác nhau trên tỉnh TT-Huế, trong đó sự giảm chất lượng thuốc xảy ra sớm và lớn hơn ở các địa bàn miền biển Thuận An và miền núi Nam Đông so với các vùng đồng bằng thành phố Huế, thể hiện rõ trên các tiêu chí cảm quan bên ngoài và hàm lượng hoạt chất của thuốc mà ít tác động lên tiêu chí độ rã và độ hòa tan của thuốc. Đặc biệt, yếu tố độ ẩm có tác động đến chất lượng thuốc lớn hơn so với yếu tố nhiệt độ trong quá trình bảo quản thuốc. Đồng thời, nghiên cứu cũng đã cho thấy tầm quan trọng của việc bảo quản thuốc trong điều kiện có kiểm soát chặt chẽ về các yếu tố nhiệt độ và độ ẩm môi trường như tại TTKN để đảm bảo thuốc luôn đạt TCCL trong suốt quá trình lưu thông, bảo quản và phân phối đến tay người bệnh trong suốt tuổi thọ của nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam III, (2002), NXB Y học, PL-8.4, PL-26, PL-28, PL-38, PL-70, PL-72, tr. 3-4, 4-7, 19-20.
2. Công ty CPDP Hậu Giang, (2005), Tiêu chuẩn cơ sở, tập 4, tr. 12-16.
3. Bộ Y tế, 2007, Quyết định về việc ban hành nguyên tắc, tiêu chuẩn “Thực hành tốt nhà thuốc”.
4. Báo cáo tổng kết công tác kiểm tra lấy mẫu kiểm nghiệm chất lượng thuốc của Trung tâm kiểm nghiệm TT-Huế năm 2005, 2006, 2007, 2008, 2009.
5. Đặng Vĩr Giáp, (2003), Bài học vi tính dược, trắc nghiệm giả thiết trong nghiên cứu khoa học, Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, tr. 19-26.
6. Lưu Ngọc Hoạt, (2008), Phân tích số liệu, Thống kê – tin học ứng dụng trong nghiên cứu y học, NXB Y học, tr. 101-102.
7. Nguyễn Thanh, (2005), Địa chí Thừa Thiên Huế, NXB Khoa học xã hội, tr. 42-43.
8. Trung tâm thông tin khoa học và công nghệ Thừa Thiên Huế, 2008, Đặc điểm khí hậu thủy văn Thừa Thiên Huế.