

XÂY DỰNG ĐƯỜNG CHUẨN XÁC ĐỊNH HÀM LƯỢNG DUNG MÔI ACETONITRILE DƯ TRÊN HỆ SẮC KÍ KHÍ

CONSTRUCT CALIBRATION CURVE FOR DETERMINING ACETONITRILE BY GAS CHROMATOGRAPH

Trần Mạnh Thắng^{1,*}, Lê Thị Thu Hiền¹,
Mai Đức Minh¹, Đàm Thị Tâm¹

TÓM TẮT

Được chất phóng xạ (DCPX) ¹⁸F-FDG dùng trong chẩn đoán hình ảnh bằng kỹ thuật PET, PET/CT. Theo tiêu chuẩn của dược điển Anh (BP), Mĩ (USP), Châu Âu (Ph.Eur)... hàm lượng dung môi dư Acetonitrile (ACN) trong DCPX ¹⁸F-FDG không vượt quá 0,41mg/mL. Để đảm bảo kết quả phân tích đạt độ chính xác cao, thiết bị sắc ký khí cần kiểm tra độ lặp lại trước khi tiến hành xây dựng đường chuẩn và đo mẫu. Thiết bị sắc ký khí Agilent GC7890B chứa đầu dò ion hóa ngọn lửa (FID), cột HP-INNOWax (19091N-133), hệ bơm mẫu tự động được sử dụng trong nghiên cứu này; kiểm tra độ lặp lại (n = 10) của cùng một dung dịch ACN có nồng độ 0,4428 mg/ml cho kết quả RSD của thời gian lưu, chiều cao, độ rộng lần lượt là 0,0345%; 1,3784%; 1,283%; RSD của diện tích = 1,1376% (RSD < 3,7% độ lặp lại đạt yêu cầu); Đường chuẩn trong dải nồng độ 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 (mg/mL) có phương trình hồi quy tuyến tính $y = 433,280238.x - 12,431278$ và hệ số tương quan tuyến tính $R = 0,99813$.

Từ khóa: ¹⁸F-FDG, Agilent GC7890B, Acetonitrile, dược chất phóng xạ.

ABSTRACT

¹⁸F-FDG radiopharmaceuticals used for diagnostic imaging by PET, PET/CT. According to the standards of the world's pharmacopoeias such as British Pharmacopoeia (BP), US (USP), Europe (Ph.Eur), the amount of residual solvent - Acetonitrile (ACN) in ¹⁸F-FDG radiopharmaceuticals does not exceed 0.41mg/mL. To ensure high accuracy analysis results, gas chromatography need to pass the repeatability test before proceeding construct calibration curve and measure. The Agilent GC7890B gas chromatograph, which contains flame ionization detector (FID), HP-INNOWax column (19091N-133), autosampler was used in this research; determine the repeatability (n = 10) of the same ACN solution showed that the RSD of retention time is 0.0345%; RSD of peak height is 1.3784%; RSD of peak width is 1.283% and RSD of peak area is 1.1376% (RSD < 3.7% the repeatability is qualified); calibration curve from 0.1; 0.2; 0.3; 0.4; 0.5; 0.6 (mg/mL) concentrations has the linear regression equation $y = 433.280238.x - 12.431278$ and the correlation coefficient $R = 0.99813$.

Keywords: ¹⁸F-FDG, Agilent GC7890B, Acetonitrile, Radiopharmaceutical.

¹Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội

*Email: tmthangbk@yahoo.com

Ngày nhận bài: 04/5/2021

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 11/10/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/10/2021

1. MỞ ĐẦU

Sắc ký là kỹ thuật phân tích dựa trên sự khác biệt trong phân bố của chất giữa pha động và pha tĩnh để tách các

thành phần trong hỗn hợp. Sắc ký có từ năm 1903 trong công trình của nhà khoa học người Nga, Mikhail Semenovitch Tswett, người đã tách các sắc tố thực vật thông qua sắc ký cột lỏng. Archer John Porter Martin đã nghiên cứu phát triển sắc ký lỏng (1941) và sắc ký giấy (1944) được ghi nhận là nền tảng của sắc ký khí. Năm 1952 Archer John Porter Martin và Richard Laurence Millington Syngge được trao giải Nobel Hoá học cho phát minh của họ về sắc ký phân bố. Kỹ thuật sắc ký phát triển nhanh chóng trong suốt thế kỉ 20 [1]. Các nhà nghiên cứu nhận thấy nguyên tắc nền tảng của sắc ký Tsvet có thể được áp dụng theo nhiều cách khác nhau, từ đó xuất hiện nhiều loại sắc ký khác nhau. Đồng thời, kỹ thuật thực hiện sắc ký cũng tiến bộ liên tục, cho phép phân tích các phân tử tương tự nhau. Sự phổ biến của sắc ký khí nhanh chóng tăng lên sau sự phát triển của máy dò ion hóa ngọn lửa. Sắc ký khí (GC) là một loại sắc ký phổ biến được sử dụng trong kỹ thuật phân tích hóa học để tách và phân tích các hợp chất bay hơi mà không bị phân hủy. Kỹ thuật này dựa vào sự khác nhau của các phân vùng được tạo ra khi kết hợp giữa pha động và pha tĩnh, từ đó các thành phần có nhiệt độ sôi, độ phân cực, tính chất hấp phụ khác nhau sẽ được tách hiệu quả tùy thuộc hằng số phân bố của chất.

Dung môi Acetonitrile tồn dư thuộc nhóm dung môi hạn chế sử dụng trong dược phẩm phải được loại bỏ đến mức tối đa để đạt được các yêu cầu kỹ thuật của sản phẩm [2]. Nếu hàm lượng Acetonitrile trong chế phẩm thuốc quá cao sẽ gây các tác dụng có hại cho người dùng: gây nhức đầu, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, ói mửa; khó thở, nặng ngực, thờ nông, chậm và không đều; rối loạn nhịp tim, hệ tuần hoàn, huyết áp, mạch chậm, nhiệt độ giảm; lên cơn động kinh; bất tỉnh, hôn mê hoặc có thể có tần số tiết niệu, protein niệu. Vì vậy, theo tiêu chuẩn của các Dược điển trên thế giới như dược điển Anh (BP), Mỹ (USP), châu Âu (Ph.EU)... phải không vượt quá 0,41mg/mL để an toàn cho người sử dụng.

DCPX ¹⁸F-FDG sau khi tổng hợp vẫn có thể còn lượng nhỏ dung môi Acetonitrile do không thể loại bỏ hoàn toàn trong quá trình tổng hợp vì vậy dung môi dư ACN cần được phân tích, kiểm tra trên thiết bị sắc ký khí GC hãng Agilent Technologies - Mỹ tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội nhằm đảm bảo chất lượng theo tiêu chuẩn Dược điển.

Thiết bị sắc ký khí GC7890B (Agilent) sử dụng bộ phận bơm mẫu tự động (Autosample system); đầu dò và cột phù hợp để dàng xác định hàm lượng dung môi có trong mẫu một cách tự động. Tuy nhiên dung môi là loại gì và hàm lượng như thế nào thì thiết bị không thể tự động biết được vì với mỗi dung môi khác nhau thì đều có thời gian lưu khác nhau; cũng như với mỗi hàm lượng khác nhau thì diện tích phổ cũng khác nhau tùy thuộc vào điều kiện và thiết bị sử dụng trong quá trình phân tích. Do đó, cần phải xây dựng đường chuẩn của dung môi Acetonitrile trước khi phân tích hàm lượng dung môi dư trong dược chất phóng xạ ^{18}F -FDG. Kết quả hàm lượng dung môi dư sẽ được tính toán tự động dựa trên đường chuẩn đã dựng sẵn và hiển thị sắc ký đồ trong quá trình phân tích.

Đường chuẩn là yếu tố sống còn, quyết định sự đúng đắn của kết quả phân tích, do đó trong quá trình xây dựng đường chuẩn mắc những sai số lớn sẽ dẫn đến sự mất chính xác của kết quả [4]. Nên việc xây dựng đường chuẩn cần hết sức thận trọng và lưu ý để đảm bảo sự chính xác.

2. NỘI DUNG

2.1. Thiết bị và nguyên vật liệu trong nghiên cứu

2.1.1. Thiết bị

Thiết bị sắc ký khí GC7890B hãng Agilent Technologies - Mỹ, đầu dò FID (Flame Ionization Detector), cột phân tích HP - Innowax 19091N-133 và hệ bơm mẫu tự động; máy sinh khí Hidro PH200 hãng PEAK áp suất đầu ra 37psi, máy sinh khí Nito NG600A hãng PEAK áp suất đầu ra 70psi, máy nén khí, máy tính đã cài đặt phần mềm GC online của hãng Agilent và cân phân tích hãng Bel engineering.

2.1.2. Hóa chất và dụng cụ

Dung dịch chuẩn Acetonitrile (45983-5mL) độ tinh khiết $\geq 98,0\%$ được cung cấp bởi hãng Sigma-Aldrich, nước siêu tinh khiết, nước cất pha tiêm hãng Fresenius Kabi, bình định mức 100mL (Duran schott), cốc thủy tinh 50mL (Bomex), micropipet (Rainin), đầu tip phù hợp micropipet, lọ đáy V thể tích 2mL hãng Agilent.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chuẩn bị mẫu

Từ dung dịch chuẩn Acetonitrile (ACN) pha loãng nhiều lần thành dung dịch có các nồng độ 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6mg/mL

2.2.2. Thiết lập phương pháp phân tích

Tất cả các mẫu phân tích được thực hiện trên thiết bị sắc ký khí GC (GC7890B hãng Agilent Technologies - Mỹ) với đầu dò detector (FID) và hệ bơm mẫu, hóa hơi tự động. Hệ thiết bị được điều khiển bởi phần mềm GC online do hãng Agilent cung cấp [3]. Cột phân tích HP-Innowax hãng Agilent chiều dài 30m; đường kính 0,25mm, Film 0,25 μm được sử dụng trong tách sắc ký phổ. Thể tích bơm mẫu 1 μl , khí Nitơ làm khí mang với tốc độ dòng 3mL/phút, nhiệt độ buồng hóa hơi 180 $^{\circ}\text{C}$, nhiệt độ detector 250 $^{\circ}\text{C}$, tốc độ dòng khí hydro 35mL/phút, tốc độ dòng khí 350mL/phút, tốc độ dòng khí Nitơ (N₂ make-up) 30mL/phút. Chế độ đặt buồng điều nhiệt cho cột phân tích: nhiệt độ đầu lò 35 $^{\circ}\text{C}$ và giữ ở 35 $^{\circ}\text{C}$ trong

thời gian 6 phút sau đó nâng lên 110 $^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 3 phút. Chế độ post run ở 220 $^{\circ}\text{C}$ thời gian 1 phút [6].

2.2.3. Đánh giá kết quả

* Độ lặp lại

Tiến hành phân tích lặp lại 10 lần (ít nhất 6 lần) trên cùng một mẫu. Mẫu phân tích được dùng là dung môi ACN chuẩn [4].

Tiến hành ở nồng độ khác nhau (trung bình, thấp, cao) trong khoảng làm việc, mỗi nồng độ làm lặp lại 10 lần (ít nhất 6 lần). Tính độ lệch chuẩn SD và độ lệch chuẩn tương đối RSD theo công thức:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad (1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2)$$

$$RSD = \frac{SD}{\bar{x}} \quad (3)$$

Trong đó :

- \bar{x} : Giá trị trung bình;
- $\sum x_i$: Tổng các giá trị đo được;
- n : Tổng số lần đo;
- SD : Độ lệch chuẩn;
- RSD : Độ lệch chuẩn tương đối (%).

RSD của thời gian lưu, diện tích hoặc chiều cao peak với 10 sắc đồ tiêm lặp lại (hoặc ít nhất 6 sắc đồ tiêm lặp lại) của cùng một dung dịch Acetonitrile ở nồng độ 0,4mg/mL. Thiết bị sắc ký khí phân tích các mẫu đo của cùng một dung dịch cần có độ lệch chuẩn tương đối RSD < 3,7% độ lặp lại đạt yêu cầu [5].

* Xây dựng đường chuẩn

Trong phân tích hàm lượng dung môi ACN, xây dựng đường chuẩn trùm lên vùng nồng độ trong mẫu, không nhất thiết phải lập đường chuẩn toàn bộ khoảng tuyến tính. Nồng độ trong mẫu không được vượt ra ngoài giới hạn cao nhất và thấp nhất của đường chuẩn và tốt nhất phải nằm ở vùng giữa đường chuẩn [4].

Chuẩn bị dãy nồng độ chuẩn dung dịch Acetonitrile (tối thiểu 6 nồng độ và cần đảm bảo nồng độ chuẩn chính xác). Xác định các giá trị đo được y (diện tích peak) theo nồng độ x (lặp lại 2 lần lấy giá trị trung bình). Nếu sự phụ thuộc tuyến tính, ta có khoảng khảo sát đường biểu diễn là một phương trình:

$$y = ax + b \quad (4)$$

Trong đó: a: Giá trị độ dốc (slope);

b: Giá trị hệ số chặn (intercept)

và hệ số hồi quy tương quan tuyến tính:

$$R = \frac{\sum (x_i - \bar{X})(y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{X})^2 \sum (y_i - \bar{Y})^2}} \quad (5)$$

Một đường chuẩn đạt yêu cầu là hệ số tương quan hồi quy (Coefficient of correlation) phải đạt theo yêu cầu sau: $0,995 \leq R \leq 1$ có tương quan tuyến tính rõ rệt.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

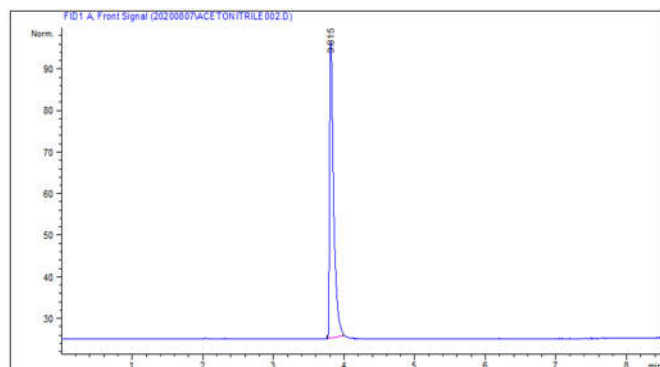
3.1. Độ lặp lại của dung dịch chuẩn ACN nồng độ 0,6642mg/mL

Trong phân tích này, dung dịch chuẩn ACN có nồng độ 0,6642mg/mL được đo 06 lần. Kết quả kiểm tra cho giá trị thời gian lưu, chiều cao phổ, độ rộng phổ và diện tích phổ theo bảng 1.

Bảng 1. Kết quả 06 mẫu kiểm tra độ lặp lại của ACN nồng độ 0,6642mg/mL

STT	Tên mẫu	Thời gian lưu (phút)	Chiều cao (pA)	Độ rộng (phút)	Diện tích (pA*s)
1	ACN01	3,812	72,8	0,0547	271,29352
2	ACN02	3,815	71,0	0,0578	278,84155
3	ACN03	3,815	71,1	0,0567	277,05780
4	ACN04	3,814	74,3	0,0553	280,92172
5	ACN05	3,813	74,5	0,0553	281,57950
6	ACN06	3,814	74,8	0,0555	283,80380
	\bar{x}	3,8138	73,0833	0,0559	278,91630
	SD	0,0012	1,7198	0,0011	4,3947
	RSD (%)	0,0307	2,3532	2,0510	1,5756

Từ bảng 1 và tính toán theo công thức (1), (2), (3) cho thấy giá trị RSD của thời gian lưu; chiều cao; độ rộng và diện tích lần lượt là 0,0307%; 2,3532%; 2,0510% và 1,5756%. Tất cả các giá trị đều < 3,7% do đó phương pháp áp dụng có độ lặp lại tại nồng độ 0,6642mg/mL đạt yêu cầu. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN02 ở nồng độ 0,6642mg/mL như trên hình 1.



Hình 1. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN02 ở nồng độ 0,6642mg/mL

3.2. Độ lặp lại của dung dịch chuẩn ACN nồng độ 0,4428mg/mL

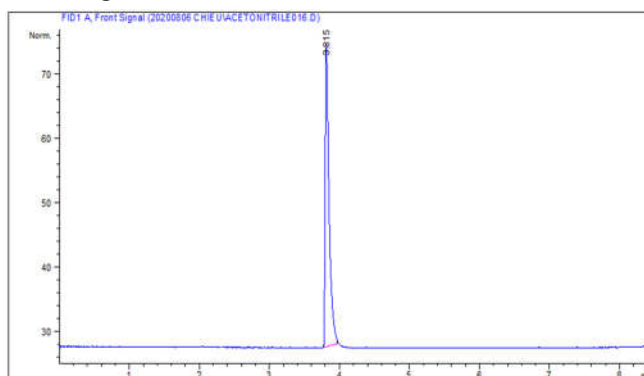
Bảng 2. Kết quả 10 mẫu kiểm tra độ lặp lại của ACN nồng độ 0,4428mg/mL

STT	Tên mẫu	Thời gian lưu (phút)	Chiều cao (pA)	Độ rộng (phút)	Diện tích (pA*s)
1	ACN07	3,818	46,8	0,0569	180,2728
2	ACN08	3,814	46,9	0,0553	177,3293
3	ACN09	3,815	46,6	0,0561	179,4954
4	ACN10	3,816	47,2	0,0566	180,5326
5	ACN11	3,816	46,4	0,0556	176,3623
6	ACN12	3,815	46,4	0,0556	177,6549
7	ACN13	3,815	46,9	0,0559	179,7804
8	ACN14	3,815	47,1	0,0561	181,2258
9	ACN15	3,813	47,5	0,0558	181,5922

10	ACN16	3,815	48,6	0,0543	182,8134
	\bar{x}	3,8152	47,04	0,0558	179,7059
	SD	0,0013	0,6484	0,0007	2,0443
	RSD (%)	0,0345	1,3784	1,2830	1,1376

Trong phân tích này, dung dịch chuẩn ACN có nồng độ 0,4428mg/mL được đo 10 lần. Kết quả kiểm tra cho giá trị thời gian lưu, chiều cao phổ, độ rộng phổ và diện tích phổ theo bảng 2.

Từ bảng 2 và tính toán theo công thức (1), (2), (3) cho thấy giá trị RSD của thời gian lưu; chiều cao; độ rộng và diện tích lần lượt là 0,0345%; 1,3784%; 1,2830% và 1,1376%. Tất cả các giá trị đều < 3,7% do đó phương pháp áp dụng có độ lặp lại tại nồng độ 0,4428mg/mL đạt yêu cầu. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN13 ở nồng độ 0,4428mg/mL như hình 2.



Hình 2. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN13 ở nồng độ 0,4428mg/mL

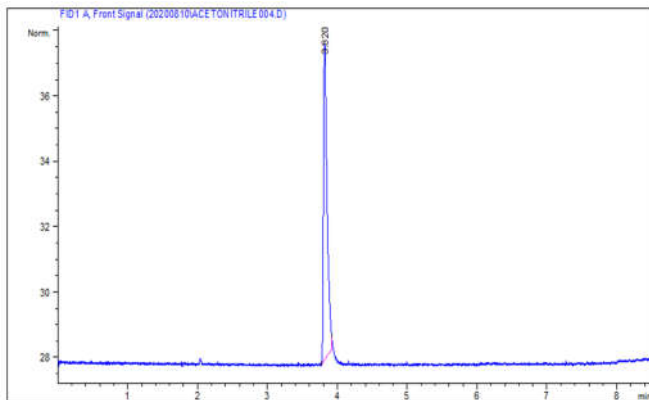
3.3. Độ lặp lại của dung dịch chuẩn ACN nồng độ 0,1107mg/mL

Trong phân tích này, dung dịch chuẩn ACN có nồng độ 0,1107mg/mL được đo 06 lần. Kết quả kiểm tra cho giá trị thời gian lưu, chiều cao phổ, độ rộng phổ và diện tích phổ theo bảng 3.

Bảng 3. Kết quả 06 mẫu kiểm tra độ lặp lại của ACN nồng độ 0,1107mg/mL

STT	Tên mẫu	Thời gian lưu (phút)	Chiều cao (pA)	Độ rộng (phút)	Diện tích (pA*s)
1	ACN17	3,820	9,8	0,516	34,61893
2	ACN18	3,820	9,6	0,511	34,16051
3	ACN19	3,820	9,7	0,511	34,40971
4	ACN20	3,818	9,8	0,514	34,41492
5	ACN21	3,820	9,7	0,527	34,61666
6	ACN22	3,817	9,7	0,512	33,97477
	\bar{x}	3,819	9,72	0,0515	34,36590
	SD	0,0013	0,0573	0,0006	0,2555
	RSD (%)	0,0348	0,7747	1,1866	0,7435

Từ bảng 3 và tính toán theo công thức (1), (2), (3) cho thấy giá trị RSD của thời gian lưu; chiều cao; độ rộng và diện tích lần lượt là 0,0348%; 0,7747%; 1,1866% và 0,7435%. Tất cả các giá trị đều < 3,7% do đó phương pháp áp dụng có độ lặp lại tại nồng độ 0,1107mg/mL đạt yêu cầu. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN19 ở nồng độ 0,1107mg/mL như hình 3.



Hình 3. Sắc đồ của sắc ký khí GC của mẫu ACN19 ở nồng độ 0,1107mg/mL

Từ các kết quả trên cho thấy thiết bị có độ lặp lại yêu cầu. Tiến hành xây dựng đường chuẩn.

3.4. Xây dựng đường chuẩn

Do mẫu cần phân tích có giới hạn đo tại nồng độ 0,4mg/ml; nên việc xây dựng đường chuẩn tuân theo khoảng tuyến tính; nồng độ trong mẫu không vượt quá giới hạn cao nhất, thấp nhất của đường chuẩn và tốt nhất nằm ở vùng giữa đường chuẩn. Do đó trong nghiên cứu này nhóm nghiên cứu chuẩn bị dãy nồng độ dung dịch chuẩn Acetonitrile ở các nồng độ 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 (mg/mL).

Do trong quá trình khảo sát đã thực hiện đo độ lặp lại ở các nồng độ 0,1107mg/ml; 0,4428mg/ml và 0,6642mg/ml; cho thấy độ lặp lại mẫu của thiết bị tốt nên lấy ngẫu nhiên tại mỗi nồng độ 3 giá trị để sử dụng trong quá trình xây dựng đường chuẩn. Tiến hành pha mẫu thu được các nồng độ 0,2214mg/ml và 0,3321mg/ml và 0,5535mg/ml. Tiến hành sắc ký các mẫu vừa pha (mỗi mẫu đo 3 lần) thu được các giá trị để xây dựng đường chuẩn theo bảng 4.

Bảng 4. Giá trị xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính

STT	Nồng độ mẫu (mg/mL)	Thời gian lưu (phút)	Diện tích phổ (pA*s)
1	0,1107	3,820	34,16051
2	0,1107	3,820	34,40971
3	0,1107	3,818	34,41492
4	0,2214	3,812	76,47926
5	0,2214	3,814	79,36870
6	0,2214	3,813	78,08591
7	0,3321	3,815	135,01578
8	0,3321	3,815	138,82768
9	0,3321	3,815	137,58768
10	0,4428	3,815	179,49538
11	0,4428	3,816	180,53264
12	0,4428	3,815	179,78040
13	0,5535	3,815	220,51857
14	0,5535	3,814	213,99225
15	0,5535	3,814	217,54796
16	0,6642	3,815	278,84155
17	0,6642	3,815	277,05780
18	0,6642	3,814	280,92172

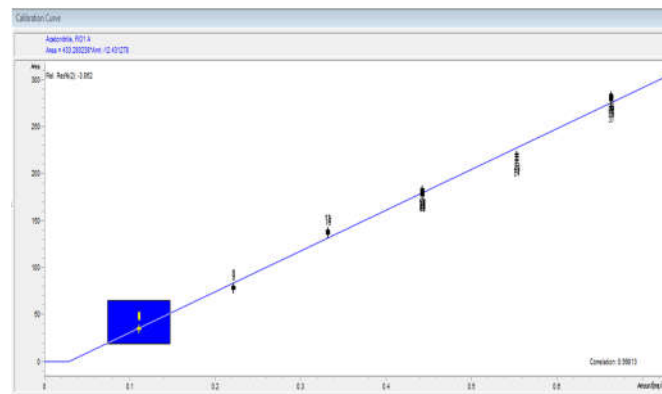
Từ bảng số liệu trên cho kết quả phương trình hồi quy tuyến tính:

$$y = 433,280238.x - 12,431278$$

Hệ số tương quan tuyến tính: $R = 0,99813$

Hệ số R đạt theo yêu cầu $0,995 \leq R \leq 1$ nên đồ thị có tương quan tuyến tính rõ rệt.

Đường chuẩn dung dịch Acetonitrile được xây dựng như trên hình 4.



Hình 4. Đường chuẩn dung dịch Acetonitrile

4. KẾT LUẬN

Đường chuẩn Acetonitrile đã được xây dựng nhằm xác định hàm lượng dung môi dư trong DCPX ¹⁸F-FDG trên thiết bị sắc ký khí Agilent GC7890B với phương pháp áp dụng có độ lặp lại đạt yêu cầu (RSD diện tích ở các nồng độ 0,1107mg/mL; 0,4428mg/mL; 0,6642mg/mL lần lượt là 0,7435%; 1,1376%; 1,5756%). Phương trình hồi quy tuyến tính $y = 433,280238.x - 12,431278$ có hệ số tương quan tuyến tính đạt 0,99813 nên đồ thị có tương quan tuyến tính rõ rệt. Phương pháp xây dựng đường chuẩn này được áp dụng trong kiểm tra chất lượng DCPX ¹⁸F-FDG tại Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Etre Leslie S., 2008. *The Beginnings of Gas Adsorption Chromatography 60 Years Ago*. LCGC North America, 48-60.
- [2]. Ministry of Health, 2018. *Vietnamese pharmacopoeia V*, PL 225-230. Medical Publishing House, Hanoi.
- [3]. *Advanced Operation Manual, Operation Manual, Agilent 7890 Series Gas Chromatograph*. Agilent Technologies Inc. 2007-2013
- [4]. Tran Cao Son, 2010. *Tham dinh phuong phap trong phan tich hoa hoc va vi sinh vat* Science and Technics Publishing House, Hanoi.
- [5]. Cassiano Linodos Santos Costa, Daleska PereiraRamos, Juliana Batistada Silva, 2019. *Multivariate optimization and validation of a procedure to direct determine acetonitrile and ethanol in radiopharmaceuticals by GC-FID*. Microchemical Journal, Volume 147, Pages 654-659.
- [6]. Michael A. Channing, Bill X. Huang, William C. Eckelman, 2001. *Analysis of residual solvents in 2-[18F]FDG by GC Nuclear*. Medicine and Biology, 28, 469-471.

AUTHORS INFORMATION

Tran Manh Thang, Le Thi Thu Hien, Mai Duc Minh, Dam Thi Tam
Hanoi Irradiation Center