

XÂY DỰNG QUY TRÌNH AN TOÀN BỨC XẠ TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC CHẤT VI CẦU PHÓNG XẠ Y-90 VÀ 32P-CHROMIC PHOSPHATE TẠI Lò PHẢN ỨNG HẠT NHÂN Đà Lạt

Phạm Thành Minh¹, Dương Văn Đông¹, Nguyễn Thanh Nhân¹,
Đặng Hồ Hồng Quang¹, Mai Phước Minh Thành¹,
Ngô Thị Thu Thủy¹, Nguyễn Đình Lâm¹,
Nguyễn Đăng Khoa¹, Nguyễn Thanh Bình¹

TÓM TẮT

Title: Develop a radiation safety procedure in the production process of Y-90 microspheres and 32P-chromic phosphate in da lat nuclear reactor

Từ khóa: an toàn bức xạ; hạt vi cầu Y-90; 32P-chromic phosphate; lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt

Keywords: radiation safety; Y-90 microspheres; 32P-chromic phosphate; Da Lat nuclear reactor

Lịch sử bài báo:

Ngày nhận bài: 20/3/2021;

Ngày nhận kết quả bình duyệt: 25/4/2021;

Ngày chấp nhận đăng bài: 20/6/2021.

Tác giả:

¹Viện nghiên cứu hạt nhân

Email:

phamthanhhminhnrld@gmail.com

Trong bài báo này, chúng tôi nghiên cứu xây dựng quy trình an toàn bức xạ trong quá trình sản xuất dược chất vi cầu phóng xạ Y-90 và 32P-chromic phosphate tại lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt ứng dụng trong điều trị ung thư tại Việt Nam. Phương pháp đo suất liều gamma, beta được đo trên máy đo suất liều cầm tay RAD 100, kiểm tra nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt trên máy CoMo 170, các phương pháp che chắn bức xạ, xử lý chất thải phóng xạ và tẩy xạ được thực hiện tại lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt. Kết quả đã xây dựng được quy trình an toàn bức xạ trong quá trình sản xuất dược chất vi cầu phóng xạ Y-90 và 32P-chromic phosphate tại lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt đáp ứng các yêu cầu về an toàn bức xạ theo quy định của Cục an toàn bức xạ và hạt nhân (Việt Nam). Đây là những sản phẩm thuốc phóng xạ đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư tại Việt Nam hiện nay.

ABSTRACT

In this article, we study to develop a radiation safety procedure in the production process of Y-90 microspheres and 32P-chromic phosphate at Dalat nuclear reactor for application in cancer treatment in Vietnam. Gamma and beta dose rate measurement methods were measured by the RAD 100 dosimeter, surface radioactive contamination was checked on the CoMo 170 dosimeter, radiation shielding methods, radioactive waste treatment, and radioactive bleaching were done in Dalat nuclear reactor. The result is that we developed a radiation safety procedure of Y-90 microspheres and 32P-chromic phosphate in Da Lat nuclear reactor to meet radiation safety requirements of Vietnam Agency for Radiation and Nuclear Safety. This is a promising radiopharmaceutical for cancer treatment in Vietnam nowadays.

1. Giới thiệu

Theo thống kê của Tổ chức Y Tế Thế Giới (WHO), tỷ lệ tử vong trên thế giới do bệnh ung thư rất cao. Hàng năm có khoảng 10 triệu trường hợp mắc ung thư và trên 8 triệu người đã chết do ung thư. Ở Việt Nam, mỗi năm ước tính có khoảng 150.000 ca ung thư mới và trong đó có trên 50.000 ca tử vong. Ứng dụng y học hạt nhân để chẩn đoán và điều trị đã được thực hiện khá phổ biến ở các nước có nền y học tiên tiến. Y học hạt nhân ngày càng được chứng minh là lĩnh vực công nghệ cao trong ứng dụng chẩn đoán và điều trị ung thư (Piel & Rösch, 2012).

Điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu phóng xạ 90Y có kích thước nhỏ, những hạt này sẽ được đưa vào động mạch gan đến đúng vị trí nuôi khối u. Những hạt này phát ra tia bức xạ beta với tên gọi là hạt vi cầu phóng xạ 90Y. Khi hạt vi cầu đến khối u sẽ phát tia phóng xạ và tiêu diệt tế bào ung thư. Tia bức xạ từ hạt vi cầu cũng đồng thời sẽ khiến việc lưu thông dẫn máu vào bị cản trở, nghẽn tắc làm cho khối u bị tiêu diệt. Đây là phương pháp điều trị vi cầu phóng xạ chọn lọc, các tế bào ung thư gan được tiêu diệt chọn lọc nhất, còn các tế bào lành xung quanh được bảo vệ an toàn nhất (Vente et al., 2009).

Trên thế giới sản phẩm 32P-chromic phosphate đã trở nên thương mại hóa, được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn. Dược chất phóng xạ $Cr^{32}PO_4$ dùng cho điều trị tràn dịch màng phổi, màng bụng do ung thư hoặc di căn từ các ung thư khác, điều trị ung thư tiền liệt tuyến, ung thư buồng trứng (Zook et al., 2011).

Ở nước ta nguồn dược chất vi cầu phóng xạ 90Y và sản phẩm 32P-chromic phosphate chủ yếu nhập khẩu từ nước ngoài với giá thành lên đến 300 triệu cho một liều điều trị. Để theo kịp sự phát triển của nền Y học hiện đại trên thế giới, một số nhà khoa học trong nước trên lĩnh vực này cũng đang từng bước tìm tòi và nghiên cứu.

Tuy nhiên, để thực hiện phương pháp này cần có sự phối hợp nhiều chuyên ngành về ung thư, y học hạt nhân, điện quang can thiệp, hệ thống máy móc thiết bị hiện đại và đặc biệt là đảm bảo an toàn bức xạ trong tiếp xúc, vận chuyển vật liệu phóng xạ và quản lý chất thải phóng xạ. Việc sản xuất đồng vị phóng xạ tại lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt, quá trình tổng hợp, kiểm nghiệm, vận chuyển các dược chất phóng xạ, lưu trữ các vật liệu phóng xạ sinh ra từ quá trình sản xuất dược chất phóng xạ đòi hỏi công tác đảm bảo an toàn bức xạ phải được quan tâm một cách chặt chẽ, đảm bảo an toàn cho các kỹ sư vận hành cũng như các nhân viên làm việc ở phạm vi gần. Việc khảo sát, đo đạc suất liều bức xạ gamma và suất liều beta trước, trong và sau nghiên cứu và sản xuất đồng vị là việc hết sức quan trọng để đánh giá mức độ an toàn bức xạ và khả năng che chắn của các khối vật liệu.

Mục đích của bài báo là xây dựng quy trình an toàn bức xạ trong quá trình sản xuất dược chất vi cầu phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate tại Lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt nhằm phục vụ cho mục đích sản xuất và ứng dụng điều trị ung thư gan, tràn dịch màng phổi, màng bụng do ung thư di căn từ các ung thư khác, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư buồng trứng... góp phần chăm sóc sức khỏe cộng đồng một cách tích cực và hiệu quả.

2. Hóa chất, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

2.1. Hóa chất, thiết bị

Kính hiển vi điện tử quét phân giải cao (FE-SEM) S-4800 (Hitachi, Nhật Bản), Máy đo gamma và beta cầm tay RAD 100, Máy đo nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt CoMo 170, Máy đo hoạt độ phóng xạ ISOMED 2000, Phổ kế gamma ORTEC (USA) độ phân giải phân giải (FWHM) tại 1332 keV của ^{60}Co : 2,3 keV, hiệu suất ghi 30%, Nhựa trao đổi Cation Bio-rex 70 đường kính (20-30 μm) được sản xuất từ Công ty Bio-rad Hoa Kỳ. Tất cả hóa chất sử dụng trong bài báo này bao gồm Y_2O_3 99,9%, P_2O_5 99,9%, Na_2SO_3 99,9%, CrO_3 99,9%, Gelatin, HCl 36,5%, NaOH 98% được mua từ hãng Merck (Đức). Lò phản ứng Hạt nhân Đà Lạt công suất 500kW.

2.2. Phương pháp tổng hợp hạt vi cầu Y-90

Cân 1g $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ cho vào ampoule thủy tinh thạch anh, hàn kín. Sau đó cho ampule vào container nhôm, đem chiếu xạ trên Lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt có công suất: 500kW, thông lượng neutron nhiệt: $2.1013\text{n/cm}^2.\text{s}$, thời gian chiếu: 180 giờ, vị trí chiếu xạ: Kênh 1 - 4, thời gian để nguội khoảng: 24 giờ cho một số hạt nhân phóng xạ phụ có thời gian sống ngắn như $^{90\text{m}}\text{Y}$ ($T_{1/2} = 3,19$ giờ) rã hết. Sau thời gian làm nguội, bia $^{90}\text{Y}_2\text{O}_3$ được chuyển vào box chuyên dụng (có che chắn bức xạ bằng gạch chì và kính chì, có thông gió và lọc khí) để xử lý hóa phóng xạ (Thanh Minh et al., 2020).

Bia chiếu xạ $^{90}\text{Y}_2\text{O}_3$ được hoà tan trong 15mL acid HCl 36,5% và 5mL H_2O_2 30% trong bình cầu 3 cổ có gắn sinh hàn hồi lưu và đun trên bếp khuấy từ trong vòng 2 giờ. Sau khi bia tan hoàn toàn, tiếp tục cô cạn bằng cách cho bay hơi đến khi

chỉ còn bã màu trắng. Để mẫu nguội và tái hòa tan bằng 5 mL HCl 0,05M thu được dung dịch $^{90}\text{YCl}_3$.

Cho 5mg nhựa trao đổi Cation Bio-rex70 vào lọ chứa 1mL dung dịch ammonium acetate 0,1 M (pH 5,5-6,0). Sau đó thêm vào 5mCi $^{90}\text{YCl}_3$ được chuẩn bị ở trên. Phản ứng được thực hiện trong một hệ thống lắc vòng ở tốc độ khuấy 50 vòng/phút, trong thời gian 15 phút, pH 5 và nhiệt độ phòng (22oC). Khi kết thúc phản ứng, nhựa đã đánh dấu với ^{90}Y được tách ra bằng cách ly tâm 1200 vòng/phút, sau đó rửa với 50mL dung dịch đệm natri phosphate 0,2M (pH 7,4) cho đến khi pH dung dịch bằng 7,4. Sản phẩm cuối cùng được chứa trong 2mL dung dịch đệm natri phosphate 0,2M (Thanh Minh et al., 2020).

2.3. Phương pháp tổng hợp ^{32}P -Chromic phosphate

Cho 18ml dung dịch H_2CrO_4 có nồng độ 0,4mM và 15 ml dung dịch $\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_4$ có hoạt độ phóng xạ là 300mCi cho vào bình nút nhám 500 mL. Mở nước cấp cho sinh hàn, bật bếp đun và hệ khuấy từ với tốc độ khuấy 120 vòng/phút, đồng thời mở van khí cho dòng khí đi qua dung dịch. Khi nhiệt độ 80oC, cho thêm 18ml H_2O cất 2 lần pha tiêm, 12ml dung dịch gelatin 2% và 13ml Na_2SO_3 0,16mM vào hệ chưng cất, khuấy hỗn hợp trong 10 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều trong môi trường phân tán, khi đó hạt keo hình thành và bị phân tán bởi lực quay của con từ và dòng khí. Hỗn hợp được tinh chế để làm sạch bằng phương pháp thẩm tích (Anghileri & Marqués, 1967). Sử dụng màng mỏng bán thấm cellulose dạng ống đem ngâm trong nước trong 2 giờ để màng trương nở, sau đó cho dung dịch keo ^{32}P -chromic phosphate

vào, kẹp chặt 2 đầu ống. Sau đó cho vào nước muối sinh lý 0,9%, khuấy từ để các hạt nhỏ khuếch tán ra ngoài (chất bẩn, ion thừa chưa phản ứng) và các hạt keo giữ lại. Khi các hạt ở trạng thái cân bằng (khoảng 2 giờ) thì ngừng, thu được keo 32P-chromic phosphate sau tinh chế (Prabhakar et al., 1999).

2.4. Phương pháp đo suất liều gamma, beta

Để đo suất liều gamma và beta, sử dụng máy đo suất liều cầm tay RAD 100, đo suất liều của toàn vùng bước sóng alpha, beta, gamma và tia X. Đầu dò Halogen-quenched Geiger-Mueller. Phủ bên ngoài bằng mica có tỉ trọng 1,5~2,0 mg/cm². Độ nhạy: 1000 cpm/mR/hr. Đèn đếm sáng màu LED đỏ mỗi lần đếm (Park et al., 2011).

2.5. Phương pháp kiểm tra nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt

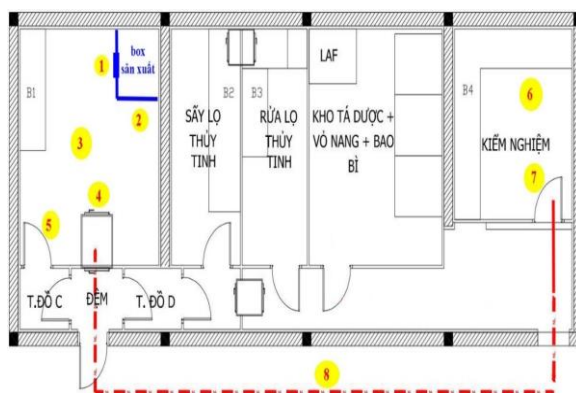
Độ nhiễm xạ trên bề mặt được xác định bằng máy đo nhiễm xạ bề mặt CoMo 170. Máy đo nhiễm xạ bề mặt CoMo 170 dùng detector nhấp nháy nhựa mỏng có phủ một lớp ZnS, kích thước detector: 170 cm², có thể đo được tổng các tia α , β và γ , giá trị phòng của máy đo $\alpha = 0,1$ cps; $\beta/\gamma = 15-25$ cps. Độ nhiễm bẩn hiển thị trên màn hình là suất liều Bq/cm². Máy có thể đo được 25 hạt nhân phóng xạ (Co60, Cs137, Y90, P32, Tc-99m, I-131, Ho-166, Sm-153, Re-188, Re-186...) với các hiệu suất đo khác nhau. Thời gian đo tự động hoặc có thể điều chỉnh được. Để cố định khoảng cách từ detector tới bề mặt mẫu vật đo, máy đo được đặt cố định trên một giá bằng gỗ kích thước bằng diện tích bề mặt detector, mẫu thí nghiệm được đặt trên một giá đỡ ở bên dưới cách detector 2,5cm (Evseeva et al., 2012).

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Suất liều bức xạ tại một số vị trí quan trọng trong quá trình sản xuất dược chất vi cầu phóng xạ 90Y và 32P-Chromic phosphate

Đối với hạt vi cầu 90Y: Trong mẫu 90Y203 sau chiếu xạ có chứa đồng vị phát gamma (90mY, t_{1/2} 3 giờ, 203 keV) và phát beta (90Y). 90Y có chu kỳ bán rã là 2,67 ngày, phát tia beta có năng lượng 2,28 MeV (99,99%) và phát gamma có năng lượng cực đại 1,7 MeV (0,01%). Ngoài ra, Mẫu bia 90Y203 đựng trong ampoule thủy tinh và container nhôm sau khi chiếu xạ (1g) trên lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt cũng sẽ phát ra tia gamma. Đo tổng hoạt độ phóng xạ riêng của hạt vi cầu 90Y là 800 mCi/g.

Đối với sản phẩm 32P-chromic phosphate: 32P có thời gian bán rã 14,3 ngày phát tia β^- có năng lượng cực đại 1,71 MeV và năng lượng trung bình 0,69 MeV. Mẫu bia 31P205 đựng trong ampoule thủy tinh và container nhôm sau khi chiếu xạ (1g) trên lò phản ứng hạt nhân Đà Lạt cũng sẽ phát ra tia gamma. Đo tổng hoạt độ phóng xạ riêng của 32P là 130 mCi/g.



Hình 1. Sơ đồ mặt bằng khu vực sản xuất, kiểm nghiệm dược chất vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate

Như vậy, cả 2 mẫu (hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate) sau khi chiếu xạ trên lò phản ứng hạt nhân đều phát cả tia gamma và beta nên sẽ đo tổng suất liều bức xạ gamma, beta tại các vị trí quan trọng trên sơ đồ mặt bằng khu vực sản xuất, kiểm nghiệm hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate trước, trong và sau khi tổng hợp (hình 1).

Đo suất liều gamma, beta bên ngoài các container chì vận chuyển (bề dày chì 10 cm) chứa hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate trước và sau khi đã tổng hợp. Các giá trị suất liều gamma, beta được đo 03 lần và lấy giá trị trung bình (bảng 1).

Bảng 1. Suất liều bức xạ tại các vị trí trong khu vực sản xuất hạt vi cầu 90Y (a) và 32P-Chromic phosphate (b)

a.

Vị trí đo	Điểm đặt thiết bị đo	Trung bình tổng suất liều bức xạ γ, β ($\mu\text{Sv/h}$)		
		Trước khi sản xuất	Trong quá trình sản xuất	Sau khi sản xuất 3 ngày
Phòng bức xạ γ, β ($\mu\text{Sv/h}$)	$2 \pm 0,01$			
Xe container vận chuyển phòng xạ đến box mở mẫu và từ box mở mẫu đến box sản xuất	Sát bề mặt xe	$2 \pm 0,01$	$5 \pm 0,22$	$2 \pm 0,31$
Cửa box sản xuất (1)	Sát bề mặt cửa, cao 0,5m	$2 \pm 0,02$	$24 \pm 0,81$	$11 \pm 0,62$
Cạnh box sản xuất (2)	Cạnh hotcell, cao 0,5m	$3 \pm 0,02$	$22 \pm 0,24$	$9 \pm 0,45$
Trung tâm phòng sản xuất (3)	Trung tâm phòng, cao 0,5m	$3 \pm 0,03$	$15 \pm 0,11$	$7 \pm 0,32$
Passbox đưa mẫu vào cách box sản xuất 2 m (4)	Tại passbox, cao 0,5m	$2 \pm 0,01$	$10 \pm 0,21$	$5 \pm 0,28$
Cửa vào phòng sản xuất cách box sản xuất 2,5 m (5)	Tại cửa, cao 0,5m	$2 \pm 0,03$	$10 \pm 0,31$	$5 \pm 0,22$
Khu kiểm nghiệm (6)	Tại bàn kiểm nghiệm, cao 0,5m	$1 \pm 0,01$	$4 \pm 0,21$	$2 \pm 0,01$
Cửa vào phòng kiểm nghiệm cách khu kiểm nghiệm 2,5 m (7)	Tại cửa, cao 0,5m	$1 \pm 0,02$	$3 \pm 0,16$	$1 \pm 0,02$
Hành lang (8)		$1 \pm 0,03$	$2 \pm 0,01$	$1 \pm 0,01$

b.

Vị trí đo	Điểm đặt thiết bị đo	Trung bình tổng suất liều bức xạ γ, β ($\mu\text{Sv/h}$)		
		Trước khi sản xuất	Trong quá trình sản xuất	Sau khi sản xuất 7 ngày
Phòng bức xạ γ, β ($\mu\text{Sv/h}$)	$1 \pm 0,01$			
Xe container vận chuyển phòng xạ đến box mở mẫu và từ box mở mẫu đến box sản xuất	Sát bề mặt xe	$1 \pm 0,01$	$3 \pm 0,41$	$2 \pm 0,62$
Cửa box sản xuất (1)	Sát bề mặt cửa, cao 0,5m	$2 \pm 0,06$	$10 \pm 0,65$	$6 \pm 0,76$
Cạnh box sản xuất (2)	Cạnh hotcell, cao 0,5m	$2 \pm 0,02$	$8 \pm 0,49$	$5 \pm 0,56$
Trung tâm phòng sản xuất (3)	Trung tâm phòng, cao 0,5m	$1 \pm 0,04$	$6 \pm 0,43$	$4 \pm 0,80$
Passbox đưa mẫu vào cách box sản xuất 2 m (4)	Tại passbox, cao 0,5m	$1 \pm 0,03$	$4 \pm 0,17$	$3 \pm 0,32$
Cửa vào phòng sản xuất cách box sản xuất 2,5 m (5)	Tại cửa, cao 0,5m	$1 \pm 0,07$	$4 \pm 0,19$	$3 \pm 0,30$
Khu kiểm nghiệm (6)	Tại bàn kiểm nghiệm, cao 0,5m	$1 \pm 0,01$	$3 \pm 0,21$	$2 \pm 0,12$
Cửa vào phòng kiểm nghiệm cách khu kiểm nghiệm 2,5 m (7)	Tại cửa, cao 0,5m	$1 \pm 0,02$	$2 \pm 0,04$	$1 \pm 0,31$
Hành lang (8)		$1 \pm 0,03$	$1 \pm 0,05$	$1 \pm 0,11$

Kết quả bảng 1 cho thấy tổng suất liều bức xạ gamma và beta tại các vị trí khu vực sản xuất hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate đều nằm trong giới hạn suất liều của khu vực kiểm soát. Chủ yếu suất liều bức xạ gamma và beta cao tại khu vực cửa box sản xuất do đây là khu vực tiếp xúc gần nhất với nguồn phóng xạ.

Tổng suất liều bức xạ gamma và beta trong quá trình sản xuất hạt vi cầu 90Y cao hơn 32P-Chromic phosphate, nguyên nhân do 90Y có hoạt độ riêng cao, có năng lượng phát tia beta và có thành phần phát tia gamma cao hơn so với 32P.

3.2. Đánh giá liều chiếu cho nhân viên trong quá trình sản xuất hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate

3.2.1. Liều hấp thụ trung bình tại khu vực sản xuất

Để tổng hợp hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate, trung bình nhân viên phải làm việc tối đa trong 1 giờ.

Cửa box sản xuất (1):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại cửa box sản xuất đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $24 \pm 0,81\mu\text{Sv/h}$ và $10 \pm 0,65\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình nhận được tại đây như sau:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D1 = S1 \times t = 24\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D1 = S1 \times t = 10\mu\text{Sv}$

Cạnh box sản xuất (2):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại cạnh box sản xuất đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $22 \pm 0,24\mu\text{Sv/h}$ và $8 \pm 0,49\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D2 = S2 \times t = 22\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D2 = S2 \times t = 8\mu\text{Sv}$

Trung tâm phòng sản xuất (3):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại trung tâm phòng sản xuất đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $15 \pm 0,11\mu\text{Sv/h}$ và $6 \pm 0,43\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D3 = S3 \times t = 15\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D3 = S3 \times t = 6\mu\text{Sv}$

Passbox đưa mẫu vào cách box sản xuất 2m (4):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại Passbox đưa mẫu vào cách box sản xuất 2m đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $10 \pm 0,21\mu\text{Sv/h}$ và $4 \pm 0,17\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D4 = S4 \times t = 10\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D4 = S4 \times t = 4\mu\text{Sv}$

Cửa vào phòng sản xuất cách box sản xuất 2,5m (5):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại cửa vào phòng sản xuất cách box sản xuất 2,5 m đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $10 \pm 0,31\mu\text{Sv/h}$ và $4 \pm 0,19\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D3 = S3 \times t = 10\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D3 = S3 \times t = 4\mu\text{Sv}$

Xe container vận chuyển phóng xạ đến box mở mẫu và từ box mở mẫu đến box sản xuất

Để vận chuyển phóng xạ từ lò phản ứng hạt nhân đến box mở mẫu và từ box mở mẫu đến box sản xuất thì nhân viên cần thời gian 5 phút (0,08 giờ). Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình của xe container vận chuyển phóng xạ đến box sản xuất đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $5 \pm 0,22\mu\text{Sv/h}$ và $3 \pm 0,41\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D = S \times t = 0,4 \mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D = S \times t = 0,24\mu\text{Sv}$

Hành lang (8)

Khu vực hành lang, chúng tôi tính liều hấp thụ trong toàn bộ thời gian sản xuất là 1 giờ. Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại hành lang đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $2 \pm 0,01\mu\text{Sv/h}$ và $1 \pm 0,05\mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D8 = S8 \times t = 2\mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D8 = S8 \times t = 1\mu\text{Sv}$

3.2.2. Liều hấp thụ trung bình tại khu vực kiểm nghiệm

Để kiểm nghiệm hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate, trung bình nhân viên phải làm việc tối đa trong 0,5 giờ.

Tại khu vực kiểm nghiệm (6):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại khu kiểm nghiệm đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $4 \pm 0,21 \mu\text{Sv/h}$ và $3 \pm 0,21 \mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D_6 = S_6 \times t = 2 \mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D_6 = S_6 \times t = 1,5 \mu\text{Sv}$

Cửa vào phòng kiểm nghiệm cách khu kiểm nghiệm 2,5m (7):

Tổng suất liều gamma và beta (S) trung bình tại cửa vào phòng kiểm nghiệm cách khu kiểm nghiệm 2,5 m đối với hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate lần lượt là $3 \pm 0,16 \mu\text{Sv/h}$ và $2 \pm 0,04 \mu\text{Sv/h}$, liều hấp thụ trung bình là:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $D_8 = S_8 \times t = 1,5 \mu\text{Sv}$

Đối với 32P-Chromic phosphate: $D_8 = S_8 \times t = 1 \mu\text{Sv}$

Như vậy, trong một tháng có 04 ca sản xuất thuốc phóng xạ, nếu nhân viên bức xạ làm việc trong cả 04 ca thì liều hấp thụ tối đa nhận được trong 1 tháng:

Đối với hạt vi cầu 90Y: $DY-90 = \sum DY-90 = 86,90 \mu\text{Sv} = 0,087 \text{mSv}$.

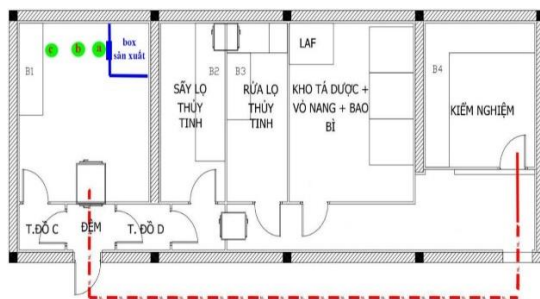
Đối với 32P-Chromic phosphate: $D_{32P}\text{-Chromic phosphate} = \sum D_{32P}\text{-Chromic phosphate} = 35,74 \mu\text{Sv} = 0,036 \text{mSv}$.

Giới hạn liều hiệu dụng tính theo tháng đối với nhân viên bức xạ theo Thông tư số 19/2012/TT-BKHCN là 1,67 mSv. Như vậy với điều kiện làm việc bình thường trong quá trình sản xuất hạt vi cầu 90Y (liều hấp thụ 0,087mSv/tháng) và 32P-Chromic phosphate (liều hấp thụ 0,036mSv/tháng),

nhân viên bức xạ nhận liều hấp thụ nhỏ hơn rất nhiều so với liều giới hạn cho phép.

3.3. Độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt tại khu vực sản xuất dược chất vi cầu 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate

Do quá trình sản xuất dược chất vi cầu 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate là một chu trình có kiểm soát bức xạ chặt chẽ nên nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt thường có khả năng lớn nhất xảy ra tại phòng sản xuất tổng hợp. Đo nhiễm bẩn bằng phương pháp trực tiếp bằng máy đo CoMo 170, giữ đầu dò đo nhiễm bẩn cách bề mặt cần đo 2,5 cm tại các vị trí: sát chân box sản xuất (A), cách chân box sản xuất 0,3 m (B), cách chân box sản xuất 1 m (C) (hình 2). Mỗi điểm đo 03 lần, mỗi lần đo trong thời gian 30 giây và lấy giá trị trung bình độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt. Kết quả thể hiện bảng 2.



Hình 2. Các vị trí đo độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt trong phòng sản xuất

Bảng 2. Độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt tại các vị trí trong phòng sản xuất khi sản xuất dược chất vi cầu 90Y (a) và 32P-Chromic phosphate (b)

(a)	Vị trí	Trung bình độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt (Bq/cm^2)		
		Trước khi sản xuất	Sau khi sản xuất	Sau khi sản xuất 3 ngày
	Sát chân box sản xuất (A)	$0,34 \pm 0,05$	$1,63 \pm 0,17$	$0,82 \pm 0,04$
	Cách chân box sản xuất 0,3 m (B)	$0,16 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,02$
	Cách chân box sản xuất 1 m (C)	$0,13 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,06$	$0,30 \pm 0,05$

(b) Vị trí	Trung bình độ nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt (Bq/cm ²)		
	Trước khi sản xuất	Sau khi sản xuất	Sau khi sản xuất 7 ngày
Sát chân box sản xuất (A)	0,25 ± 0,06	0,84 ± 0,13	0,53 ± 0,09
Cách chân box sản xuất 0,3 m (B)	0,21 ± 0,04	0,45 ± 0,06	0,31 ± 0,05
Cách chân box sản xuất 1 m (C)	0,17 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,20 ± 0,04

Kết quả bảng 2 cho thấy tại phòng sản xuất tổng hợp có nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt, đặc biệt là khu vực sát chân box sản xuất (A) nhiễm bẩn cao hơn 2 vị trí còn lại. Điều này có thể giải thích do: Bia sau chiếu xạ 90Y và 32P được hoà tan trong 15mL acid HCl 36,5% và 5mL H₂O₂ 30% trong bình cầu 3 cổ có gắn sinh hàn hồi lưu và đun trên bếp khuấy từ trong vòng 2 giờ. Sau khi bia tan hoàn toàn, tiếp tục cô cạn bằng cách cho bay hơi đến khi chỉ còn bã màu trắng. Như vậy, khi mở cửa box sản xuất để lấy mẫu hoặc lấy container cũng có thể làm lượng HCl bay hơi có lẫn lượng nhỏ 90Y và 32P lắng xuống sàn nhà và gây ra nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt;

Theo Điều 21 Thông tư 23/2012/TT-BKHCN quy định nhiễm bẩn phóng xạ không được vượt quá 4Bq/cm² đối với chất phát beta, gamma và chất phát alpha độc tính thấp. Cho nên giá trị nhiễm bẩn phóng xạ bề mặt tại phòng hotcell trong quá trình sản xuất được chất vi cầu 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate nhỏ hơn giới hạn nhiễm bẩn cho phép.

3.4. Xử lý chất thải phóng xạ phát sinh trong quá trình sản xuất được chất vi cầu phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate

Đối với chất thải rắn chứa phóng xạ:

- Thông thường, loại thải có hoạt độ cao nhất là container nhôm và ampoule thủy tinh, vì vậy chúng được nhốt tạm vào khu tạm trữ phóng xạ cho đến khi hoạt độ thải

giảm xuống mức hợp lý sau đó chuyển đến nhà lưu trữ và xử lý chất thải phóng xạ của Viện Nghiên cứu hạt nhân.

- Loại thải có hoạt độ thấp hơn là các loại găng tay cao su, giấy, bao bì plastic... được đựng trong các thùng rác thải phóng xạ được đặt tại các vị trí gần khu vực thao tác với chất phóng xạ, đây là khu vực kiểm soát, không có người làm việc thường xuyên. Tuy nhiên, chúng cũng được chuyển vào khu lưu giữ tạm sau mỗi đợt sản xuất. Thùng chứa thải loại này được làm bằng thép không gỉ, hình trụ tròn, có bàn đạp để đóng mở, bên trong được lót bao bì nylon.

Đối với chất thải lỏng chứa phóng xạ:

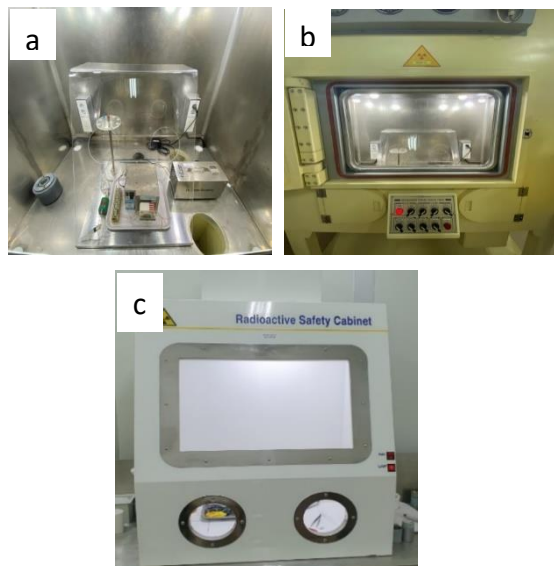
Đối với phóng xạ lỏng được thải ra trong quá trình sản xuất được đưa vào bồn rửa chuyên dụng và chảy thẳng vào bể chứa để xử lý tại tầng hầm của Phòng công nghệ nước và thải phóng xạ của Viện Nghiên cứu hạt nhân.

3.5. Nghiên cứu che chắn bức xạ tại box sản xuất và box kiểm nghiệm trong quá trình sản xuất được chất vi cầu phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate

Các thuốc phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate phát xạ chủ yếu là tia gamma và beta nên đã thiết kế box che chắn tia beta bằng mica có bề dày 5cm, kích thước 60x60x80 cm đặt trong box sản xuất. Box sản xuất này được làm bằng chì dày 10cm, có hệ thống lọc khí HEPA (lọc các hạt khí có kích thước ≥ 0,3μm), lọc phóng xạ (than hoạt tính), có đèn tia cực tím UV và máy khử khuẩn ozone để khử trùng cho thuốc tiêm và đảm bảo an toàn bức xạ cho nhân viên thí nghiệm (hình 3a và 3b).

Tại khu vực kiểm nghiệm đã thiết kế box có kích thước 60x60x80cm, xung quanh bằng chì dày 2cm, mặt trước bằng mica dày

2cm (hình 3c). Box kiểm nghiệm này có hệ thống phụ trợ kèm theo gồm đèn chiếu sáng và quạt hút. Với thiết kế này, đã che chắn được các bức xạ gamma và beta và đảm bảo suất liều trong giới hạn cho phép cho nhân viên bức xạ.



Hình 3. Box sản xuất (a, b) và box kiểm nghiệm (c) hạt vi cầu phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate

3.6. Quy trình an toàn bức xạ trong quá trình sản xuất dược chất vi cầu phóng xạ 90Y micropheres và 32P-Chromic phosphate

Bước 1: Vận chuyển mẫu từ lò phản ứng đến box mở mẫu

Sau khi chiếu xạ, các mẫu 90Y203 và 32P205 được lấy ra khỏi các kênh chiếu xạ trong lò phản ứng hạt nhân bằng thiết bị cầu chuyên dụng có che chắn bức xạ và được vận chuyển vào khu vực box mở mẫu bằng xe đẩy (hình 4a). Các thao tác chuyển mẫu vào container trung chuyển và vào box mở mẫu được tiến hành nhanh và chính xác nhằm giảm thiểu liều chiếu cho nhân viên. Công việc này được thực hiện bởi các nhân viên đã được huấn luyện.



Hình 4. Vận chuyển mẫu từ lò phản ứng đến box mở mẫu (a) và mở mẫu (b)

Bước 2: Giai đoạn mở mẫu

Sau khi mẫu được đưa vào box mở mẫu, người thao tác sử dụng bàn tay máy để thực hiện việc đặt container nhôm chứa mẫu được chiếu vào đúng vị trí của giá tháo mẫu và mở mẫu (hình 4b). Công việc được tiến hành nhanh, chính xác, và chỉ được thực hiện bởi các nhân viên đã được huấn luyện.

Bước 3: Tổng hợp dược chất phóng xạ

Quá trình tổng hợp dược chất phóng xạ hạt vi cầu 90Y và 32P-Chromic phosphate được thực hiện trong box sản xuất được che chắn bằng chì, có hệ thống lọc khí HEPA, lọc phóng xạ, có đèn tia cực tím và máy khử khuẩn ozone đảm bảo an toàn bức xạ cho nhân viên thí nghiệm. Các thao tác tổng hợp cần cẩn thận để tránh dây bắn phóng xạ ra bề mặt sàn để giảm liều chiếu cho nhân viên thí nghiệm.

Bước 4: Kiểm tra chất lượng dược chất phóng xạ

Việc lấy mẫu, kiểm nghiệm chất lượng dược chất phóng xạ cũng cần phải thực hiện cẩn thận để tránh dây bắn phóng xạ ra bề mặt sàn để giảm liều chiếu cho nhân viên thí nghiệm.

Bước 5: Đóng gói sản phẩm

Sau khi đo đạc xong, các chai đựng dược chất phóng xạ được dán nhãn đã ghi đầy đủ thông tin cần thiết. Công đoạn tiếp theo là dùng dụng cụ đóng kẹp nắp nhôm để niêm kín chai thủy tinh và đặt vào container

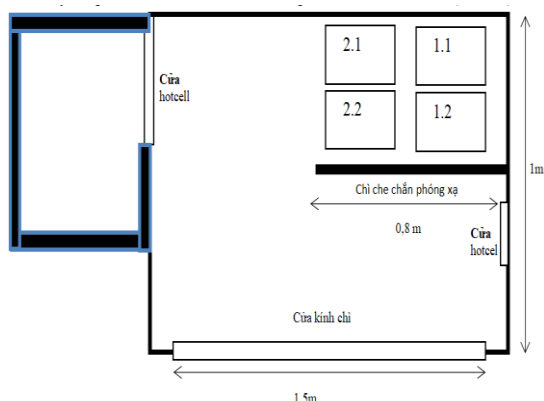
chì có bề dày thích hợp (phụ thuộc vào hoạt độ phóng xạ). Bên ngoài container chì là vỏ lon bằng thiếc, có dán nhãn ghi các thông tin cần thiết.

Bước 6: Thu gom, phân loại, xử lý, vận chuyển thải phóng xạ

Thải phóng xạ sinh ra trong hoạt động nghiên cứu và sản xuất được chất phóng xạ phải cần lưu giữ tạm thời, chờ thời gian thải phân rã đến mức hợp lý, sau đó được chuyển đến nơi khu vực quản lý thải chung của Viện.

Khu vực lưu giữ tạm thời thải phóng xạ

Đã xây dựng khu vực chứa thải tạm thời trong box mở mẫu theo sơ đồ (hình 5) sau:



Hình 5. Sơ đồ mặt bằng khu vực lưu giữ thải phóng xạ tạm thời (Thùng thải container nhôm - ký hiệu 1.1; Thùng thải ampoule thủy tinh - ký hiệu 1.2; Thùng thải chai lọ thủy tinh - ký hiệu 2.1; Thùng thải găng tay, giấy, nilon - ký hiệu 2.2)

Quá trình phân loại, xử lý và vận chuyển chất thải phóng xạ

Thải phóng xạ sau mỗi đợt sản xuất hoặc trong hoạt động nghiên cứu được phân loại theo từng chủng loại riêng biệt: container nhôm, ampoule thủy tinh, chén sành (nung mẫu), găng tay cao su....

Loại thải có hoạt độ cao nhất là các container nhôm và ampoul thủy tinh được nhốt tạm trong khu vực lưu giữ tạm thời cho đến khi hoạt độ phóng xạ giảm xuống mức thích hợp.

Loại thải có hoạt độ thấp hơn là các loại găng tay cao su, chai thủy tinh, giấy, bao bì nhựa,... được đựng trong các thùng rác thải phóng xạ được đặt tại các vị trí trong khu vực lưu giữ tạm thời.

Đối với phóng xạ lỏng được thải ra trong quá trình sản xuất được đưa vào bồn rửa chuyên dụng và chảy thẳng vào bể chứa để xử lý tại tầng hầm của Phòng công nghệ nước và thải phóng xạ (Trung tâm Lò phản ứng) của Viện Nghiên cứu hạt nhân.

Bước 7: Quá trình tẩy xạ

Khi làm việc với nguồn phóng xạ hồ (90Y và 32P) việc dây bẩn các chất phóng xạ ra môi trường xung quanh (không khí, nước, sàn nhà và các bề mặt) là điều khó tránh khỏi. Từ các nguồn ô nhiễm này các chất phóng xạ có thể thâm nhập vào bên trong cơ thể hoặc bám trên bề mặt da. Vì vậy, tẩy xạ bao gồm cả tẩy xạ cá nhân và tẩy xạ môi trường.

Đối với tẩy xạ cá nhân: Dùng nước và xà phòng rửa kỹ vùng da nhiễm bẩn, sau đó dùng máy đo suất liều để kiểm tra lại. Với quần áo, đồ vải nhiễm chất phóng xạ thì cất giữ trong một thời gian thích hợp chờ hoạt độ giảm rồi xử lý giặt tẩy.

Đối với tẩy xạ môi trường: Trên các bề mặt nhiễm xạ (90Y và 32P) cần được tẩy rửa với các chất tẩy xạ hoá học phù hợp với từng loại hoặc có thể chờ một thời gian để chất phóng xạ phân rã. Với những dụng cụ nhiễm xạ mà tẩy xạ không có hiệu quả thì phải xử lý như chất thải phóng xạ (bảng 3).

Bảng 3. Tẩy xạ 90Y và 32P trên các loại bề mặt

Bề mặt nhiễm xạ	Dung dịch tẩy xạ
Da, áo quần	Rửa bằng xà phòng và nước, kết hợp bàn chải mềm.
Thủy tinh, mica, nhôm, thép không gỉ, chì	Dùng bình phun sương chứa dung dịch HNO ₃ 1M để phun trên bề mặt bị nhiễm xạ, sau đó lau bề mặt và dùng nước cất để lau lại.
Tấm panel	Dùng bình phun sương chứa dung dịch etanol 70% để phun trên bề mặt bị nhiễm xạ, sau đó lau bề mặt và dùng nước cất để lau lại.
Sàn vinyl	Dùng bình phun sương chứa dung dịch etanol 70% để phun trên bề mặt bị nhiễm xạ, sau đó lau bề mặt và dùng nước cất để lau lại.
Linh kiện điện tử	Dùng bông gòn thấm dung dịch etanol 70% để lau bề mặt nhiễm xạ và sau đó dùng nước cất để lau lại lần nữa.

Bước 8: Kiểm tra sức khỏe cho nhân viên**Khám sức khỏe định kỳ:**

Nhân viên làm việc với bức xạ cần được kiểm tra sức khỏe định kỳ nhằm phát hiện sớm các biến đổi, ngăn chặn ảnh hưởng phóng xạ do sức khỏe không phù hợp. Những người làm việc thường xuyên với phóng xạ có thể chia làm 2 nhóm: Nhóm làm việc trong điều kiện vượt quá 3/10 giới hạn liều hàng năm cần được khám định kỳ 1 lần/năm. Nhóm làm việc trong điều kiện không vượt quá 3/10 giới hạn liều hàng năm chỉ khám khi có nghi ngờ.

Khám sức khỏe đột xuất:

Đối với những biểu hiện bất thường thì cần phải khám sức khỏe đột xuất: Đo nhiễm xạ trong bằng phương pháp trực tiếp (máy

đo xạ toàn thân) hay gián tiếp (đo các vật phẩm sinh học như máu, nước tiểu, mồ hôi, khí thở,...). Ngoài ra còn có phương pháp đo theo nguyên lý sinh học phóng xạ, tức là xác định liều chiếu trong qua tần suất biến đổi sinh học của máu, nhiễm sắc thể của tế bào lympho.

Kết luận

Đã xây dựng được quy trình an toàn bức xạ trong quá trình sản xuất được chất vi cầu phóng xạ 90Y và 32P-chromic phosphate đảm bảo an toàn bức xạ cho nhân viên phòng thí nghiệm, nhân viên sản xuất và kiểm nghiệm ứng dụng tại Viện nghiên cứu hạt nhân Đà Lạt đáp ứng các yêu cầu về an toàn bức xạ theo quy định của Cục an toàn bức xạ và hạt nhân (Việt Nam).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Anghileri, L. J., & Marqués, R. (1967). New colloidal chromic radiophosphate (P32) for local irradiation of the central nervous system. *The International Journal Of Applied Radiation And Isotopes*. [https://doi.org/10.1016/0020-708X\(67\)90038-5](https://doi.org/10.1016/0020-708X(67)90038-5)
- Evseeva, T., Belykh, E., Geras'kin, S., & Majstrenko, T. (2012). Estimation of
- Park, J. H., Han, J. H., Kim, C. Y., Oh, C. W., Lee, D. H., Suh, T. S., Gyu Kim, D., & Chung, H. T. (2011). Application of the gamma evaluation method in Gamma Knife film dosimetry. *Medical Physics*. <https://doi.org/10.1118/1.3641644>
- Piel, M., & Rösch, F. (2012). Radiopharmaceutical chemistry. *Neuromethods*. <https://doi.org/10.1007/7657-2012-41>
- Prabhakar, G., Mehra, K. S., & Ramamoorthy, N. (1999). Studies on the preparation and evaluation of colloidal chromic phosphate - ³²P for possible therapeutic use. IAEA-SR-209/32.
- Thanh Minh, P., Dong, D. Van, Thuan, L. Van, Minh Tri, T., Toan, T. D., & Vu, C. D. (2020). Study on Preparation of Y-90 Microspheres in Da Lat Nuclear Reactor for Application in Treatment of Primary and Secondary Liver Cancers. *Oriental Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.13005/ojc/360414>
- Vente, M. A. D., Wondergem, M., van der Tweel, I., van den Bosch, M. A. A. J., Zonnenberg, B. A., Lam, M. G. E. H., van het Schip, A. D., & Nijsen, J. F. W. (2009). Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: A structured meta-analysis. *European Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1211-7>
- Zook, J. E., Wurtz, D. L., Cummings, J. E., & Cárdenes, H. R. (2011). Intra-articular chromic phosphate (³²P) in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. *Brachytherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2010.05.006>