

Sampling of atmospheric Hg^0 using home-made gold-coated sand sorbent prior to analysis by atomic absorption spectrometry

Nguyen Van Dong*, Le Thi Huynh Mai, Truong Minh Tri, Thai Huynh Thuc, Nguyen Thi My, Nguyen Quang Thien, Bui Anh Thuy, Nguyen Thanh Nhan, Nguyen Thi Thanh Ngoc, Dao Huy Hoang

Department of Analytical Chemistry, Hochiminh City University of Science, VNU-HCM

*winternguyenvan@gmail.com

Abstract

Gold-coated sand for amalgamation was synthesized and applied for the determination of mercury in ambient air using a home-made dual gold trap unit coupled to atomic absorption spectrometer. Gold-coated sand is prepared by chemical reduction of Au(III) solution with hydroxylamine depositing elemental gold on acid-etched sand. A home-made dual gold trap unit which focused time-resolved mercury trapped from the sampling/first trap provided an increase in sensitivity and reliability for the analysis of ultra-trace mercury in air was designed and tested. Instrumental detection and quantitation limits (IDL and IQL) of system were 3.9 and 13pg Hg, respectively. Method detection and quantitation limits (MLOD and MLOQ) of system were 0.04 and 0.13ngHg.m⁻³ for sampling flow rate of 200mL.min⁻¹ and sampling time of 8 hours. Sampling system for gaseous elemental mercury was set up and cooperated with home-made desorption system were preliminarily applied for analysis of atmospheric mercury in samples collected at Hochiminh city University of Science. The atmospheric mercury concentrations were in range of 2.7 – 8.1ng Hg. m⁻³ which were comparable to Hg concentration found in other cities in the world.

Nhận 20.05.2019
Được duyệt 10.06.2019
Công bố 26.06.2019

Keyword
gaseous element
mercury (GEM),
air sampling, dual gold
trap, atomic absorption
spectrometry

© 2019 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Introduction

Mercury is one of the most toxic heavy metals. Mercury exposure, through digestion of Hg contaminated food and/or water and breath of Hg polluted air, may pose risk to permanent damage to the nervous system, as well as renal toxicity, myocardial infarction, immune malfunction, and irregular blood pressure. Nowadays, acute poisoning incidents of mercury such as Minamata or Iraq pollution is unlikely occurred but chronic exposure at low concentrations of Hg are in danger for any living creatures.

Generally, atmospheric mercury exists as gaseous elemental Hg (Hg^0 , GEM), reactive gaseous Hg (RGM), and particle-bound Hg (Hg(P)). Hg^0 is the predominant form in the atmosphere (>95%) and the rest accounts for RGM (~3%) and Hg(P) (~1%)[1]. The analysis of atmospheric mercury is not straightforward task due to its low existing concentrations and high risk of contamination. The determination of atmospheric mercury has been carried out by automated and manual approaches. Automated system

has been mainly used for online monitoring of mercury that based on commercialized systems from Tekran, PS Analytical, Gardis ... and provides high time-resolved data for a long period of monitoring time[2]. However, the equipment for online monitoring is costly and requires skillful person to operate and maintenance. Manual monitoring approach including gas sampling then analyzing mercury in laboratory provides discrete data which is useful only for short-term evaluation purpose. The equipment is simple, versatile, easy to work and inexpensive. The most commonly used of sorbent for elemental mercury has been noble metals- based materials such as coiled gold wire, gold nano-structures, or gold coated onto a high surface-area substrate[3]. Elemental mercury collected on solid sorbents was either digested by concentrated nitric acid followed by concentrated hydrochloric acid and determined with cold vapor (CV) atomic absorption spectrometry (AAS) (according to NIOSH method 6009 or OSHA Method ID-140)[4] or thermally desorbed to an atomic absorption spectrometer or atomic fluorescence spectrometer for



measurement (ISO 20552 – 2007)[5]. The gold - based sorbents were quite highly cost that was unaffordable for our research.

In this study we, for the first time, developed an analytical method for atmospheric mercury based on the home-made gold coated sand as sorbent, a dual amalgamation for thermal desorption following atomic spectrometer for detection. The synthesis, activation and usage of gold coated sand for mercury sampling, the sampling and analysis of atmospheric mercury in our laboratory were discussed.

2 Materials and methods

2.1 Instrumentation and chemicals

All measurements for mercury was performed a Mercury Analysis System, FIMS 100 (Perkin Elmer, USA) equipped with a mercury incandescent lamp, a 17-cm long borosilicate cell fitted with two quartz windows at both ends and Winlab AA32 for signal acquisition and integration. The cell input is connected with the home-made dual stage amalgamation. The cell output is connected to tube packed with activated charcoal to recover mercury vapor generated from the analytical system. Hg-free argon 99.999% (Singapore Industrial Gas) was used as carrier gas at a flow rate of 120mL min⁻¹.

All reagents used in the studied were analytical grade: Hg, NH₂OH.HCl, HAuCl₄, NaOH, HCl (37%), methanol from Merck, H₂SO₄ (98%), H₂O₂ (30%), acetone from Merck; 3-aminopropyl-trimethoxysilane (APTMS) from Sigma Aldrich.

Gaseous mercury standard was prepared by placing high purity Hg⁰ into glass flask, fitting with septum. The flask was thermo-stated and the temperature was monitored with an accuracy of 0.1°C.

Glassware and Teflon containers were cleaned by soaking in BrCl 0.02N, then with HCl solution and rinsed with distilled water prior to use.

2.2 Dual amalgamation system

The design of dual gold trap and the schematic diagram of the analytical system is shown *Figure 1*. Two gold traps named sample trap and analytical trap, each packed with 0.17g gold coated sand fitted with two quartz wool plugs at both ends, were interconnected in series by a short Teflon tubing as a connector. The gold traps were wound by 0.3Ω Cr-Ni resistors heated by a 11V power supply. The sample trap, which could be replaceable, was used to collect Hg⁰ from the emission source. The analytical trap was used to focus time-resolved released from the sample trap. An injection port, used for input of gaseous mercury standard, made by a glass T with a GC septum on the side arm and the main arms were connected in-line between the carrier gas supply and the dual gold trap. A charcoal trap and a gold trap were used to purify the Ar carrier gas from contaminated mercury. The two purified traps were replaced twice for every 6-m³ Ar cylinder. The vent of the detector was connected with a charcoal trap (not shown in *Figure 1*) to retain discharged mercury. Teflon tubing was used throughout the system to minimize contamination and memory effect of mercury.

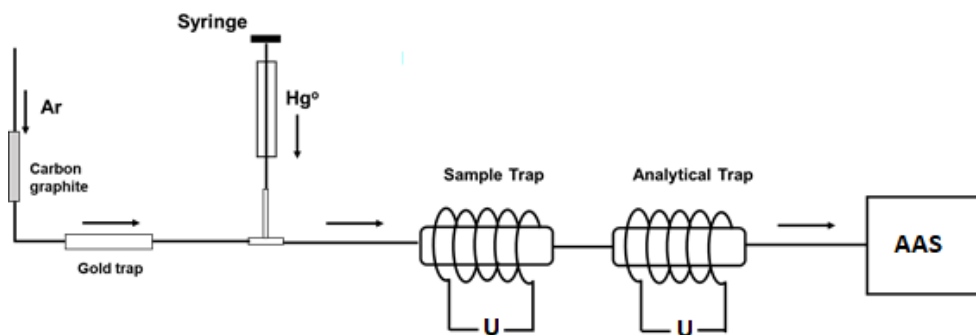


Fig. 1 Dual gold-coated sand trap coupled AAS

2.3 Preparation of gold coated sand

Gold-coated sand was prepared as described elsewhere with some modification[6,7].

Surface activation

The sand with grain size between 500 – 1000μm was first sieved through corresponding sieves, then underwent preliminary cleansing with H₂SO₄ 1:1 (v/v) solution in an ultrasonic bath until the washing solution was clean. The sand was subsequently ultra-sonicated with acetone, MeOH, MeOH:HCl=1:1 (v/v), H₂SO₄ then rinsed with distilled water and finally with isobutanol. The sand was

then dried and activated in piranha solution (H₂SO₄:H₂O₂=7:3 (v/v)) in 6 hours. To facilitate surface-coating with nano-Au particles (AuNPs), the –OH silanol group was functionalized by amine groups. This was carried out by mixing 30mL (3-aminopropyl) trimethoxysilane (ATPMS) 1 % in methanol per 6-gram sand batch and mixed on an orbital shaker in 16 hours. Note that pH check by litmus paper is essential in every step before another chemical is added.

Nano-gold coating

The pH of a 200mL HAuCl_4 10mg L^{-1} was firstly adjusted to 7 ± 1 using NaOH 1% solution. Next up, the solution was heated until initially boiled, then 5mL of sodium citrate 1% was slowly added for chemical reduction. The AuNPs would form as the solution is heated, and when the suspension became dark red and cooled, the modified sand was added, kept mixing on the orbital shaker for another 6 hours. This step was expected to form a single even layer of gold atoms on the amine-functionalized sand surface.

Additional coating

To ensure a solid gold coating, three further Au layers were added on the nano-coated sand, one layer using 20mL Au(III) 500mg L^{-1} with the other two of 20mL Au(III) 250mg L^{-1} . After pH adjustment of the Au(III) solution to 6.8 – 7.2 using HCl and NaOH, the solution became colorless and the modified sand was added. 0.5mL of $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 0.22M solution was quickly added for chemical reduction to Au(0), while the mixture was vigorously and manually shaken for the first 5 minutes, following up by another 25 minutes shaken at 60rpm on the orbital shaker. The coating procedure is completed when the Au solution became colorless, then the coated sand was rinsed with bi-distilled water (≥ 3 times) following by heating at $260^\circ\text{C}/4$ hours. The procedure is then performed similarly for two other Au layers, using the Au (III) 250mg L^{-1} solution.

Conditioning of gold-coated trap

The newly-prepared gold trap was first conditioned by at least five cycles of a three-step procedure: (i) a volume of Hg^0 saturated air ($19.85\text{ ng Hg}^0\text{ mL}^{-1}$ at 25.0°C) was passed over a gold trap, following by (ii) subsequent heating at $\sim 500^\circ\text{C}$ to release mercury vapor, and (iii) the sensitivity check of gold trap between cycles was carried out until the slope value remained stable.

For each activation cycle, an increasing sequence of Hg^0 saturated air volume at 0.5 – 2 – 4 – 6 – 8 – 10mL was injected into the gold trap, following by subsequent thermal desorption at $500 - 600^\circ\text{C}$ until all quantitatively removed. The activation cycles are conducted at both ends of the gold trap until a stable slope value of the sensitivity check is recorded and specified for that particular gold trap. After activation, the trap is sealed at both ends by Parafilm® membrane and double-bagged until use.

2.4 Atmospheric mercury sampling

Sampling sites

In this study, mercury was sampled at two locations, one was outside of the laboratory at the second floor (Building B) surrounded by higher building around and the other was on the top of one of the highest buildings of the university (Building E). The former place allows to evaluate local mercury emission from the activities of laboratories around

in the campus while the latter can provide an indication of atmospheric mercury in Hochiminh city.

Sampling procedure

Gaseous elemental mercury (GEM) was sampled using home-made two-stage gold trap following Method IO-05 (Sampling and Analysis for Atmospheric Mercury – USEPA 1999). A set of sampling trap consisted two gold traps: main sample trap and the breakthrough trap acting as a backup. The breakthrough trap was made of in the same manner as the sample trap and used to recover Hg^0 unretained from the sample trap. The sampling flow rate was maintained around 0.2L min^{-1} for each trap set. A soda-lime trap was placed in front of the sampling traps to remove water vapor, acidic gases and other interfering chemicals, that might hamper the amalgamation efficiency of the gold layer, from the sampled air. The granular soda-lime trap was packed in Teflon tube and kept between quartz wool plugs at both ends. Particulate-bound Mercury (PBM) was removed from the sampled air by the glass filter and quartz wool plugs in the soda-lime trap. Reactive gaseous mercury (RGM) is sticky and can be retained by the soda-lime trap (Figure 2). The sampling system was set up and checked to ensure for its tightness. The sampling parameters (sampling time, flow rate) and environmental conditions (temperature, weather, wind flow and direction) were recorded. GEM was collected for 8-10 hours during daytime (8am – 5pm) and nighttime (9pm – 7am). Site blanks were also made to control the sampling quality.

After sampling, two gold traps were sequentially analyzed in AAS system.

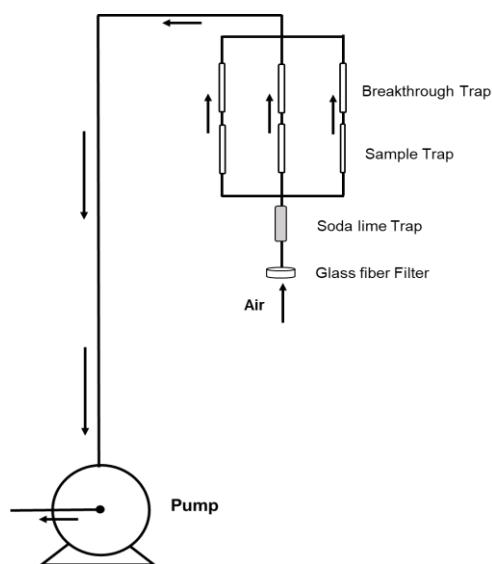


Fig. 2 Atmospheric mercury sampling system in lab

2.5 Analysis Calibration

Certain volumes of elemental gaseous mercury (corresponding to 0.15 – 3ng) were taken by a 100 μ L gas tight syringe (SGE, Australia) from a 4L thermo-stated glass bottle containing 5g acid-purified liquid mercury and injected into an injection port in front of the gold trap (*Figure 1*). The amounts of mercury were calculated based on the temperature of the mercury saturated air which was accurately measured to 0.1 °C [8, 9].

Sample measurement

After the injection of gaseous mercury, the first gold trap was kept standstill for 25 seconds followed by heating until 600 °C for 15 seconds then cooled. Waited for another 40 seconds, the second trap was then heated to 600 °C to release mercury vapor to the AAS for measurement. Analytical signal was recorded and integrated as peak height and peak area.

For the analysis of atmospheric mercury, the analytical (main) trap and the breakthrough (recover) trap were separately measured then the corresponding amounts of mercury were combined.

3 Results and discussion

3.1 Activated gold surface

It is well known that amalgamation is the sorption mechanism of Hg⁰ vapor onto gold surface. When amalgamation occurs, elemental Hg atoms replace with Au atoms in the Au crystalline lattice to form a thin layer of amalgam on the surface. If the number of Hg atoms increase, Au atoms deeply penetrate under the surface. When the amalgam is heated to elevated temperatures, the “alloy” is destroyed to release mercury atoms leaving tiny holes on the gold surface. This results an increase in surface area of gold i.e. increase in the amalgamation efficiency as well as retention capacity of the sorbent. The surface area was raised which mercury capture efficiency increased[10]. In this study, the best capacity was achieved around the amounts of mercury of 260 ng which was used for gold trap activation (*Figure 3*).

The maximum amount of Hg required to saturate the gold trap containing of 0.17g gold coated sand was about 260 ng corresponding to 1.5 μ g Hg/1 g sorbent. This capacity was

much exceeding the usual amounts of mercury sampled from atmosphere ensuring the use of this sorbent in sampling of mercury in ambient air with low risk of sample loss. The amount of 0.17 g gold-coated sand in a 3-mm id quartz tube to form a 2.5cm bed length was relevant to the thermal desorption system.

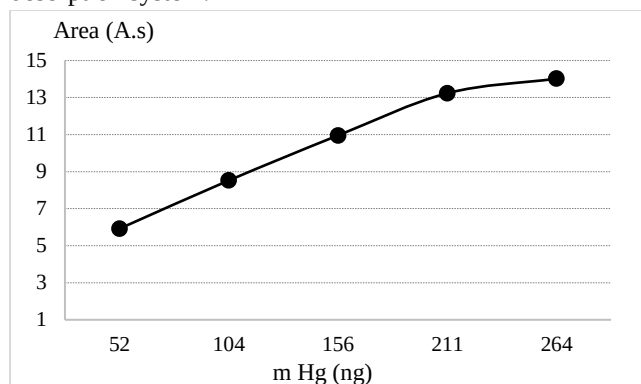


Fig. 3 Conditioning gold trap (12cm long, 0.35mm id packed with 0.17g gold coated sand), with various amounts of mercury

3.2 The performance of gold coated sand as sorbent for sampling of atmospheric mercury

The synthesized gold coated sand showed excellent adsorbent for elemental mercury in standard conditions e.g. short time sampling for gaseous mercury in clean air. This material has been used in our lab as analytical trap to enrich ultra -trace mercury sample prior to analysis. A trap packed with this material could be used for more than one thousand sorption – desorption cycles with any noticeable degradation in sensitivity. However, the actual sampling conditions onsite were far from the ideal ones because numerous reactive chemicals that hamper the amalgamation efficiency are existing in sampling medium[11]. In consequence, the life time of the trap can be reduced significantly indicated by the breakthrough of mercury from the sampling trap. The gold coated sand prepared in this study showed very reasonable sampling efficiency even after 20 sampling cycles during six months usage (*Figure 4*). The breakthrough of the analytical (main) trap of around 10 % can be considered acceptable for an accurate analysis since all mercury retained on the two traps (main and recover traps) were accounted for.

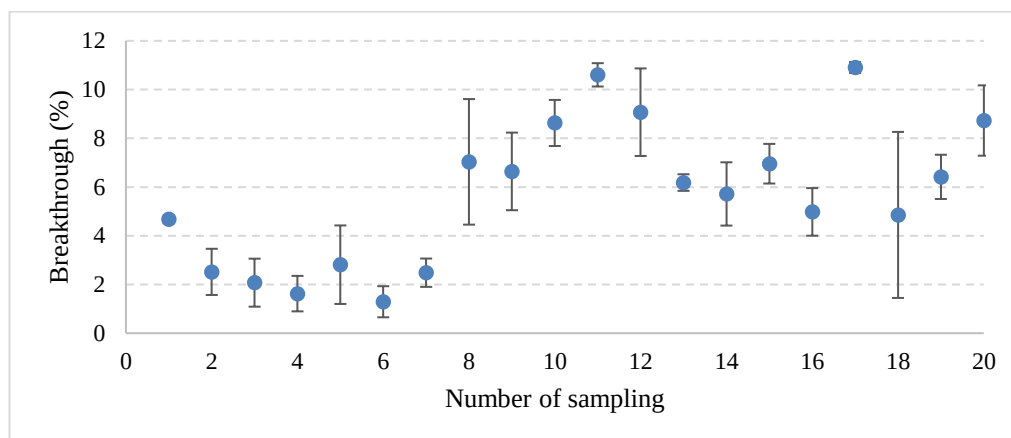


Fig 4 Breakthrough of mercury (%) on sampling trap packed with gold coated sand. Trap: 3.5 mm id, 12 cm long quartz tube containing 0.17 g sorbent, sampling at 200 mL.min⁻¹ for 8 hours. Error bars represents the standard deviations of breakthrough from three parallel sampling traps.

3.3 Dual-amalgamation coupled AAS

The gold trap should efficiently focus mercury vapor that is kinetically released from the sample and form a symmetric, smooth absorption profile for highly accurate integration. This could be possible for samples that generate non-reactive substances interfering the amalgamation process on the sorbent surface. It can be seen from *Figure 5A* that absorption peak profile obtained by single trap was symmetric and smooth indicating the excellent role of single gold trap as focusing device for standard samples. The use of dual trap was not necessary. However, for the air sample collected at Nhieu loc river side, the absorption profile obtained from the single trap desorption system was broad with distortion making the integration difficult and inaccurate. It could be explained that the air at the sampling

place consisted numerous chemicals that might compete with mercury atom and partly occupy the surface of the gold trap. The amalgamation band was therefore defocused to the whole surface area of sorbent in the trap during long sampling time (120 minutes in this case). When the trap was heated, the amalgam closed to the wall of the trap was heated, decomposed and release mercury before the amalgam at the center. This resulted in peak profile broad and distorted. In the dual trap desorption system, the second trap efficiently collected all mercury from the first trap (sampling trap) in quite a short time (40 seconds). The amalgam band was therefore focused and once this amalgam is heated, a sharp, symmetric and smooth absorption profile was achieved (*Figure 5B*).

3.4 Analytical performances

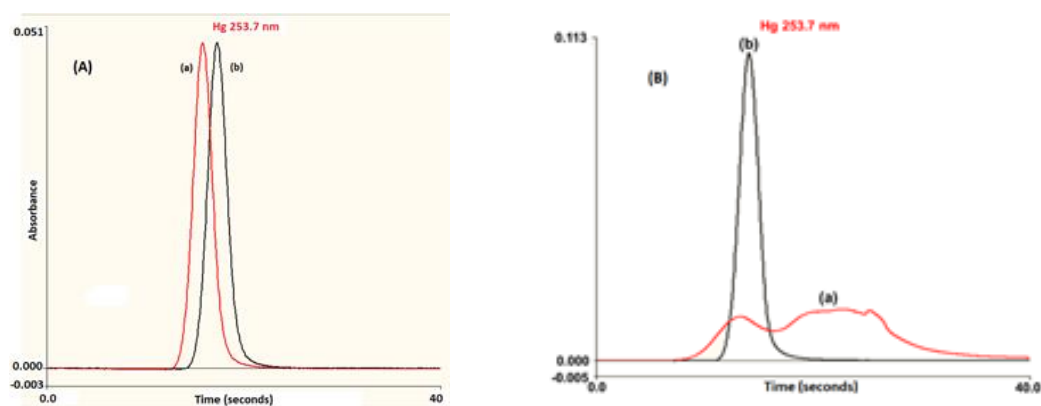


Fig. 5 Absorption profiles of Hg obtained from (A) standard solution and (B) a typical sample collected at Nhieu Loc canal at 300 mL.min⁻¹ for 120 minutes, absorption trap was desorbed as (a) single gold trap, (b) dual gold trap for AAS measurement. The appearance time of peak was shifted for clarity.

Calibration curve was made by gaseous Hg standard in air instead of aqueous Hg standard as usual. Accurate amounts of mercury were quantitatively and rapidly transported to the gold trap. All problem related to the use of aqueous Hg

standard including inaccurate Hg concentration due to adsorption or volatility, non-quantitative chemical generation of elemental mercury, purging efficiency, volatile reactive vapors interferences and time consuming were

avoided. The calibration was therefore quite straightforward to made with R^2 value close to 1 and the intercept close to zero. ($A=0.0916m_{Hg} - 0.0026$; $R^2=0.9995$). The control chart

was performed every working day to ensure analytical system operated properly and stable (Figure 6).

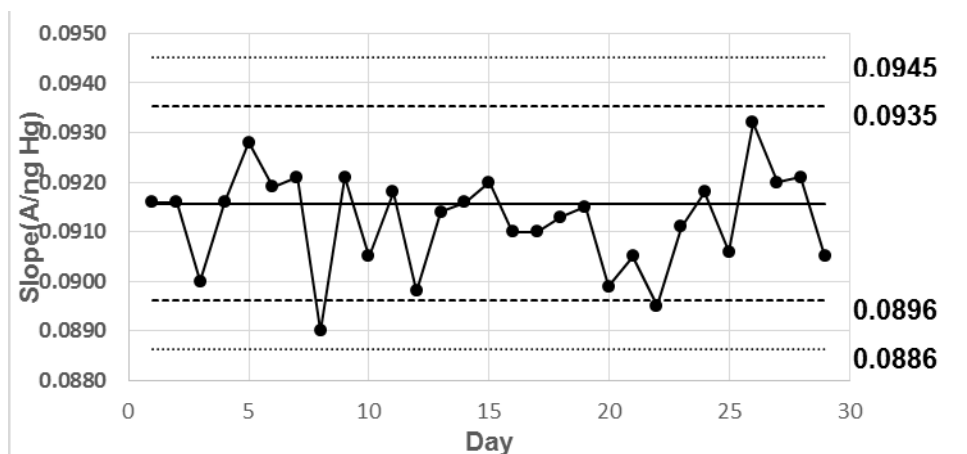


Fig. 6 Control chart for home-made dual gold trap coupled AAS

The instrument detection limit (IDL) and instrument quantification limit (IQL) were 3.9 and 13 pg Hg, respectively. For a sample with sampling time of 8 hours at 200 mL min⁻¹, an estimated method detection limit (MLOD) and method quantitation limit (MLOQ) of 0.04 ng m⁻³ and 0.14 ng m⁻³, respectively, could be achieved. The IDL achieved in this study were comparable with those obtained from well-known commercial systems with AAS detection such as Tekran, Lumex or Gardis[12]. Comparing to the background level of mercury in atmosphere of 1.1 – 1.7ng m⁻³[13], this method could therefore be applied for the analysis of atmospheric mercury.

The analytical procedure including the dual gold trap and the detector was proved to be stable during a long-term usage (Figure 6).

3.5 Analysis gaseous mercury in air

Mercury in ambient air at the building B corridor just outside our laboratory was considered more influenced by the laboratory activities than the transportation of mercury by wind from other part of the city. The concentrations collected at this place were relatively low when no sample treatment occurred the laboratory (Table 1). We noticed that high levels of Hg measured on 05/03, 07/03 and 09/03 were coincident with the time that digestion of soil samples for heavy metal analysis was performed.

Table 1 Mercury concentration at B lobby

Day	C (ng m ⁻³)	SD	Day	C (ng m ⁻³)	SD
05/03/2018	8.1	0.63	15/03/2018	4.6	0.35
06/03/2018	4.3	0.12	16/03/2018	3.5	0.22
07/03/2018	5.2	0.45	17/03/2018	4.4	0.27
08/03/2018	4.2	0.25	18/03/2018	3.3	0.28
09/03/2018	6.5	0.55	19/03/2018	3.7	0.27
14/03/2018	4.2	0.31	21/03/2018	2.7	0.11

Relatively low concentrations of GEM were obtained at the top of Building E where the no laboratory occurred nearby (Table 2).

Table 2 Mercury concentration at E terrace

Day	Day (8 am – 5pm)		Night (9pm – 7am)	
	C (ng m ⁻³)	SD	C (ng m ⁻³)	SD
24/05/2018	2.6	0.09	2.0	0.41
28/05/2018	3.1	0.32	2.4	0.27
29/05/2018	2.3	0.27	2.8	0.38

30/05/2018	2.5	0.18	2.0	0.35
31/05/2018	3.1	0.02	2.7	0.28

The concentration of GEM at this place is considered to indicate the pollution of mercury in city atmosphere. The atmospheric mercury was likely different between daytime and nighttime. However, more thorough investigation should

be needed for more profound interpretation about the environmental characteristics of atmospheric mercury.

(i) After sampling proceed ended, offed pump and two gold-coated sand traps were analyzed with AAS.

Hg concentrations at the building B corridor adjacent of laboratory ($4.6 \pm 1.5 \text{ ng m}^{-3}$) was relatively higher than those measured at open air on top of Building E (2.7 ± 0.4 in daytime and 2.4 ± 0.4 in nighttime). The results indicated that the release of Hg to ambient air due to laboratory activities occurred and appropriate action should be taken to eliminate the discharge.

4 Conclusions

In this study, laboratory made gold-coated sand was proved to be successfully applied as sorbent for the sampling of atmospheric mercury. The dual gold trap was fabricated and efficiently worked to improve the accuracy of the measurement of Hg in ambient air. The results of this study provided the local environmental and analytical researchers a useful tool to expand their researches in atmospheric mercury.

References

1. W. H. Schroeder and J. Munthe, "Atmospheric mercury - An overview," *Atmos. Environ.*, 1998, vol. 32, no. 5, pp. 809–822.
2. J. Munthe et al., "Intercomparison of methods for sampling and analysis of atmospheric mercury species," *Atmos. Environ.*, 2001, vol. 35, no. 17, pp. 3007–3017.
3. S. K. Pandey, K. H. Kim, and R. J. C. Brown, "Measurement techniques for mercury species in ambient air," *Trac-Trends Anal. Chem.*, 2011, vol. 30, no. 6, pp. 899–917.
4. P. Taylor, A. O. Rathje, and D. H. Marcero, "Improved hopcalite procedure for the determination of mercury vapor in air by flameless atomic absorption," *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1976, vol. 37, no. 5, pp. 311–314.
5. "Vietnam National Standard TCVN 8944: 2011," 2011.
6. K. Leopold, M. Foulkes, and P. J. Worsfold, "Gold-Coated Silica as a Preconcentration Phase for the Determination of Total Dissolved Mercury in Natural Waters Using Atomic Fluorescence Spectrometry," *Anal. Chem.*, 2009, vol. 81, no. 9, pp. 3421–3428.
7. S. Park, M. Park, P. Han, and S. Lee, "The Effect of pH-adjusted Gold Colloids on the Formation of Gold Clusters over APTMS-coated Silica Cores," 2006, vol. 27, no. 9, pp. 1341–1345.
8. R. J. C. Brown and A. S. Brown, "Accurate calibration of mercury vapour measurements," *Analyst*, 2008, vol. 133, no. 11, pp. 1611–1618.
9. R. Dumarey, R. J. C. Brown, and P. B. Stockwell, "Elemental mercury vapour in air: the origins and validation of the 'Dumarey equation' describing the mass concentration at saturation," 2010, pp. 409–414.
10. A. Zierhut, K. Leopold, L. Harwardt, P. Worsfold, and M. Schuster, "Activated gold surfaces for the direct preconcentration of mercury species from natural waters," *J. Anal. At. Spectrom.*, 2009, vol. 24, no. 6, p. 767.
11. L. L. Brosset and R. July, "Interaction of solid gold with mercury in ambient air," *Water Air Soil Pollut.*, 1989, vol. 43, no. 1–2, pp. 147–168.
12. M. S. Gustin, H. M. Amos, J. Huang, M. B. Miller, and K. Heidecorn, "Measuring and modeling mercury in the atmosphere: a critical review," *Atmos. Chem. Phys.*, 2015, vol. 15, pp. 5697–5713.
13. F. Slemr et al., "Worldwide trend of atmospheric mercury since 1977," *Geophys. Res. Lett.*, 2003, vol. 30, no. 10.

Nghiên cứu phương pháp lấy mẫu bằng vật liệu cát phủ vàng và phân tích thủy ngân nguyên tố trong không khí bằng hệ thống hai bẫy vàng ghép nối đầu dò hấp thu nguyên tử

Nguyễn Văn Đông*, Lê Thị Huỳnh Mai, Trương Minh Trí, Thái Huỳnh Thực, Nguyễn Thị Mỹ, Nguyễn Quang Thiện, Bùi Ánh Thùy, Nguyễn Thành Nhân, Nguyễn Thị Thanh Ngọc, Đào Huy Hoàng

Bộ môn Hóa Phân tích - Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia Tp Hồ Chí Minh

*winternguyenvan@gmail.com

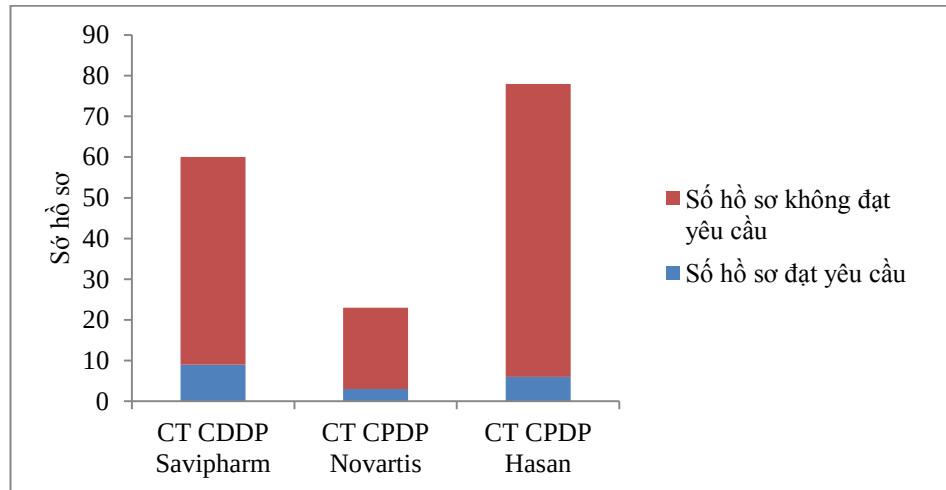
Tóm tắt Trong nghiên cứu này, vàng được phủ lên bề mặt cát sau xử lý qua phản ứng khử Au(III) bằng dung dịch NH_2OH và tính chất của vật liệu đã được kiểm tra trước khi sử dụng. Hệ thống hai bẫy cát phủ vàng ghép nối với đầu dò AAS được thiết kế và tối ưu nhằm hỗ trợ cho quá trình phân tích thủy ngân trong các mẫu thực tế có hàm lượng siêu vết (IDL và IQL của hệ thống lần lượt là 3.9 và 13 pg Hg). Hg^0 trong không khí được bắt giữ trên hệ thống lấy mẫu hai bẫy vàng liên tục trong 8h với tốc độ khí 200 mL.phút⁻¹ sau đó hàm lượng Hg được phân tích trên hệ thống phân tích tại phòng thí nghiệm với MDL và MQL của phương pháp là 0.04 và 0.13 ngHg.m⁻³. Hệ lấy mẫu và phân tích tự thiết kế được sử dụng để xác định hàm lượng thủy ngân trong không khí tại hai điểm của trường Đại học Khoa học tự nhiên với hàm lượng đo được nằm trong khoảng 2.7 – 8.1 ngHg.m⁻³.

Keywords thủy ngân nguyên tố, không khí, hệ hai bẫy vàng, phổ hấp thu nguyên tử



Bảng 6 Số lượng hồ sơ đăng ký thuốc bị cơ quan nhà nước yêu cầu bổ sung hoặc chỉnh sửa trong năm 2018 tại 03 công ty

Số hồ sơ đăng ký thuốc	Công ty CPDP Savipharm	Công ty CPDP Novartis	Công ty CPDP Hasan
Số lượng hồ sơ đăng ký thuốc không đạt yêu cầu	51	20	72
Số lượng hồ sơ đăng ký thuốc đạt yêu cầu	09	03	06
Tổng số hồ sơ đăng ký thuốc đã nộp	60	23	78
Tỷ lệ % hồ sơ không đạt yêu cầu	85%	87%	92%

**Hình 5** Số lượng hồ sơ đăng ký thuốc của 03 công ty được đạt yêu cầu và không đạt yêu cầu

Trong năm 2018, tại 03 công ty được khảo sát nhận thấy không có hồ sơ đăng ký thuốc bị trả hồ sơ lại. Tuy nhiên, Bộ Y tế gửi nhiều công văn thông báo không cấp số đăng ký với lý do hồ sơ không đạt yêu cầu của cơ quan nhà nước. Cụ thể hồ sơ không đáp ứng đúng quy định kỹ thuật, bị vi phạm các quy định trong 04 phần của hồ sơ đăng ký hay thuộc các trường hợp không cấp số đăng ký của Thông tư 44/2014.

Số lượng công văn thông báo của Cục quản lý dược gửi đến các công ty do hồ sơ còn thiếu sót chưa đầy đủ, còn phải bổ sung tiếp chiếm đến 88 % tổng số hồ sơ đã nộp. Vì vậy sau

khi có kết quả thẩm định, các công ty phải bổ sung lại hồ sơ theo đúng yêu cầu nhận được. Đây sẽ là nguyên nhân các công ty được cấp số đăng ký trễ và việc phân phối thuốc ra thị trường bị chậm lại.

3.3.5 Nhận xét của các công ty được phỏng vấn về quá trình giải quyết thủ tục đăng ký thuốc của Bộ Y tế năm 2018

a/ Thời gian Bộ Y tế trả lời hồ sơ và thời gian cấp số đăng ký lần đầu về cho các công ty được kể từ lúc nộp hồ sơ được thể hiện qua Bảng 7.

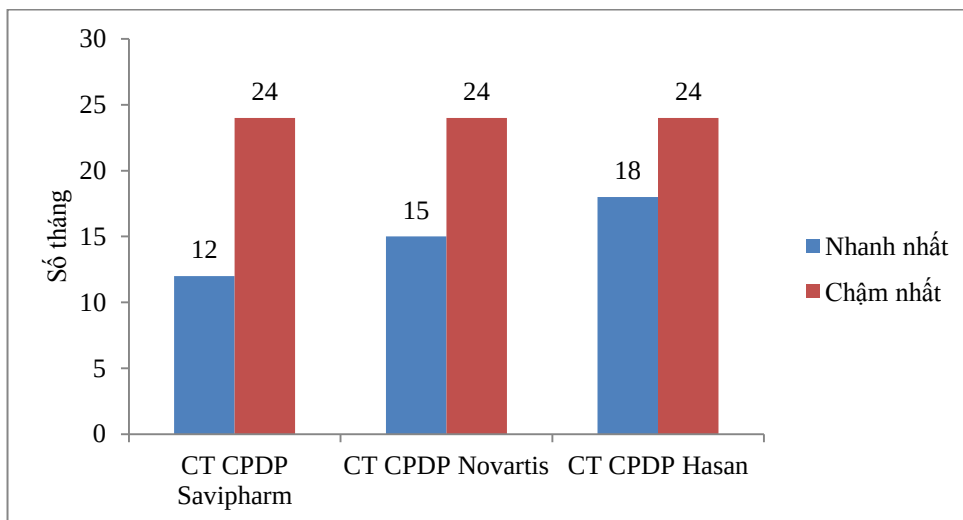
Bảng 7 Thời gian Bộ Y tế trả lời hồ sơ và thời gian cấp số đăng ký lần đầu cho các công ty được

Thời gian giải quyết của Bộ Y tế		Công ty CPDP Savipharm	Công ty CPDP Novartis	Công ty CPDP Hasan	Thời gian trung bình
Thời gian trả lời hồ sơ	Nhanh nhất	03 tháng	03 tháng	03 tháng	03 tháng
	Chậm nhất	06 tháng	06 tháng	06 tháng	06 tháng
Thời gian cấp số ĐK	Nhanh nhất	12 tháng	15 tháng	18 tháng	15 tháng
	Chậm nhất	24 tháng	24 tháng	24 tháng	24 tháng

Trong vòng 06 tháng, Cục Quản lý Dược sẽ có công văn thông báo kết quả thẩm định hồ sơ cho các công ty là hồ sơ đạt hay không đạt yêu cầu, được cấp hay không được cấp số đăng ký. Thời gian phản hồi kết quả từ Cục Quản lý Dược nhanh nhất 03 tháng, chậm nhất 06 tháng. Điều này phù hợp quy định về thời gian giải quyết thủ tục đăng ký thuốc từ cơ quan nhà nước của Thông tư 44/2014.

Thời gian công ty được Cục Quản lý Dược cấp số đăng ký khá lâu. Kể từ lúc nộp hồ sơ, nhanh nhất phải mất 15 tháng,

chậm nhất có thể đến 24 tháng thì các công ty mới nhận được số đăng ký. Lý do là hồ sơ đăng ký thuốc của các công ty chưa hợp lệ nên cần phải bổ sung hoặc điều chỉnh hồ sơ. Điều này thể hiện tính nghiêm ngặt trong xét duyệt hồ sơ, rất có ý nghĩa trong quá trình kiểm soát nguồn gốc và chất lượng thuốc lưu hành trên thị trường. Tuy nhiên, nó sẽ ảnh hưởng không nhỏ đến hoạt động kinh doanh phân phối của các công ty.



Hình 6 Thời gian được cấp số đăng kí của các công ty được phẩm

b/ Thời gian Bộ Y tế giải quyết các thủ tục đăng kí lại, đăng kí gia hạn và đăng kí thay đổi được thể hiện qua Bảng 8.

Bảng 8 Thời gian Bộ Y tế giải quyết thủ tục đăng kí lại, gia hạn, thay đổi

Thời gian BHYT giải quyết hồ sơ		Công ty CPDP Saviphar	Công ty CPDP Novartis	Công ty CPDP Hasan
Đăng kí lại		03 – 06 tháng	03 – 06 tháng	03 – 06 tháng
Đăng kí gia hạn		03 tháng	03 tháng	03 tháng
Đăng kí thay đổi	Thay đổi lớn	03 tháng	03 tháng	03 tháng
	Thay đổi nhỏ	01 – 02 tháng	01 – 02 tháng	01 – 02 tháng

Thời gian Bộ Y tế giải quyết các hồ sơ đăng kí lại, đăng kí gia hạn, đăng kí thay đổi giống nhau giữa các công ty và giống qui định ghi trong Thông tư 44/2014. Với thủ tục đăng kí gia hạn các công ty sẽ được giải quyết hồ sơ trong 03 tháng. Với thủ tục đăng kí lại các công ty sẽ được giải quyết hồ sơ nhanh nhất 03 tháng và chậm nhất 06 tháng. Với thủ tục đăng kí thay đổi lớn thì hồ sơ được duyệt trong 03 tháng, thay đổi nhỏ hồ sơ duyệt nhanh nhất 01 tháng và chậm nhất 02 tháng.

c/ Thuận lợi trong quá trình đăng kí thuốc:

Bộ Y tế ban hành văn bản Thông tư 44/2014/TT-BYT hướng dẫn rất rõ ràng, cụ thể về qui trình và hồ sơ đăng kí thuốc:

- Các doanh nghiệp căn cứ vào hồ sơ cụ thể và biểu mẫu kèm theo thông tư để tiến hành đăng kí thuốc. Hồ sơ nộp có biểu mẫu chuẩn, giấy tờ kèm theo đã được Bộ Y tế qui định rất rõ ràng.

- Bộ Y tế có qui định rõ về thời gian nộp các hồ sơ đăng kí lại, đăng kí gia hạn nên doanh nghiệp dễ theo dõi và thực hiện. Riêng hình thức đăng kí gia hạn mới được bổ sung từ năm 2014. Hồ sơ đăng kí gia hạn đơn giản hơn hồ sơ đăng kí lại, tạo thuận tiện cho việc giải quyết thủ tục cho các thuốc có số đăng kí hết hiệu lực. Hình thức đăng kí lại được Bộ Y tế cho thêm thời gian để thực hiện (hiện nay là 18 tháng so với

trước đây chỉ có 06 tháng) nên doanh nghiệp có thời gian để chuẩn bị hồ sơ.

- Bộ Y tế có qui định rõ ràng về thời gian giải quyết các hồ sơ, doanh nghiệp có thể căn cứ vào đây lập kế hoạch trong quá trình kinh doanh. Từng hình thức đăng kí thuốc có qui định thời gian giải quyết hồ sơ khác nhau nên rất dễ xác định được thời điểm phân phối thuốc ra thị trường.

- Khi hồ sơ đăng kí thuốc sai hoặc thiếu sót, cơ quan nhà nước có văn bản trả lời rõ ràng lí do không giải quyết hồ sơ. Đây là căn cứ chính xác để công ty chỉnh sửa hồ sơ cho phù hợp.

- Bộ Y tế có hướng dẫn cụ thể cách đặt tên thuốc, qui định về sở hữu công nghiệp nên công ty có căn cứ về đặt tên sản phẩm.

- Bộ Y tế có liệt kê những trường hợp rút số đăng kí nên công ty sẽ hạn chế được những vi phạm nghiêm trọng.

- Khi thuốc cần sử dụng cấp bách, Bộ Y tế có những trường hợp ưu tiên giải quyết hồ sơ đăng kí thuốc.

- Các xí nghiệp sản xuất mới được thành lập tại Việt Nam được quan tâm thông qua ưu tiên cấp số đăng kí.

- Giúp kiểm soát được chất lượng của các mặt hàng thuốc nhập khẩu.

d/ Khó khăn trong quá trình đăng kí thuốc

- Hồ sơ đăng ký thuốc khá phức tạp, gồm đến 04 phần, mỗi phần đưa ra rất nhiều yêu cầu. Vì vậy để chuẩn bị được hồ sơ đăng ký cho 01 thuốc thì doanh nghiệp sẽ tốn rất nhiều thời gian, nhân lực và tiền bạc.
- Cần có sự phối hợp chặt chẽ, chính xác giữa công ty sản xuất thuốc và công ty đăng ký thuốc. Ví dụ công ty sản xuất ở nước ngoài, công ty đăng ký thuốc là công ty nhập khẩu của Việt Nam. Các thông tin liên quan đến thuốc và qui trình sản xuất, thử nghiệm lâm sàng phải được công ty sản xuất cung cấp đầy đủ, chính xác.
- Qui định thử tương đương sinh học: tốn chi phí cao, cần phải có kinh nghiệm để thực hiện. Trong trường hợp này công ty thường gửi đến các viện nên tốn thêm khoảng chi phí từ dịch vụ này.
- Thời gian xét duyệt hồ sơ đăng ký thuốc lần đầu 03 - 06 tháng và thời gian cấp số đăng ký lần đầu 15 - 24 tháng. Thời gian này khá dài, ảnh hưởng đến tính cạnh tranh giữa các công ty trong phân phối dược phẩm.
- Hồ sơ đăng ký thuốc yêu cầu ghi chi tiết thông tin phần nguyên liệu làm thuốc. Điều này hơi khó vì các nhà cung cấp nguyên liệu thường gửi hồ sơ không đủ thông tin do công ty yêu cầu.

4 Kết luận

Qua quá trình thực hiện nhận thấy:

- Qui trình và hồ sơ đăng ký thuốc được Bộ Y tế ban hành dần được hoàn thiện qua các văn bản của các năm.
- Hồ sơ đăng ký thuốc Việt Nam tuân theo ACTD. Khảo sát cụ thể 03 công ty phân phối dược phẩm tại thành phố Hồ Chí Minh nhận thấy:
- Công ty CPDP Hasan nộp nhiều hồ sơ nhất với 78 hồ sơ thuốc nội, tiếp theo là công ty CPDP Savipharma với 60 hồ sơ thuốc nội, ít nhất là công ty CPDP Novartis với 23 hồ sơ thuốc nhập khẩu.
- Dạng bào chế được nộp hồ sơ đăng ký nhiều nhất là thuốc viên (trong đó viên nén bao phim chiếm đa số). Riêng công

ty CPDP Savipharma nộp hồ sơ đăng ký thuốc toàn bộ là các dạng thuốc viên.

- Tất cả hồ sơ đều được nộp trực tiếp tại Bộ Y tế.
- Số lượng hồ sơ chưa hợp lệ, không được duyệt chiếm đến 88 % tổng số hồ sơ đã nộp. Vì vậy sau khi có kết quả thẩm định, các công ty phải bổ sung hoặc chỉnh sửa hồ sơ theo đúng yêu cầu Bộ Y tế gửi về.
- Thời gian Bộ y tế phản hồi kết quả từ lúc nộp hồ sơ đăng ký lần đầu: nhanh nhất 03 tháng, chậm nhất 06 tháng. Thời gian Bộ Y tế cấp số đăng ký lần đầu từ lúc nộp hồ sơ: trung bình nhanh nhất 15 tháng, chậm nhất 24 tháng.
- Thời gian Bộ Y tế giải quyết hồ sơ đăng ký gia hạn: 03 tháng; hồ sơ đăng ký lại: nhanh nhất 03 tháng và chậm nhất 06 tháng; hồ sơ đăng ký thay đổi lớn: 03 tháng, thay đổi nhỏ: nhanh nhất 01 tháng và chậm nhất 02 tháng.

5 Kiến nghị

- Mong Bộ Y tế sẽ đưa ra qui định đăng ký thuốc mới vào năm sau để phù hợp Luật Dược 2016.
- Với thời gian cấp số đăng ký có thể lên đến 24 tháng sẽ ảnh hưởng rất lớn đến việc kinh doanh của công ty phân phối. Vì vậy, rất mong Bộ Y tế có thể rút ngắn thời gian này lại, nhanh chóng cấp số đăng ký để kịp thời nhu cầu điều trị của bệnh nhân và kinh doanh của công ty.
- Các công ty phân phối dược phẩm sẽ theo sát qui định của cơ quan Nhà nước, có đội ngũ riêng tại cơ sở chuyên trách công tác đăng ký thuốc. Các cán bộ đăng ký tìm hiểu kỹ qui định và chuẩn bị hồ sơ cẩn thận, hạn chế trường hợp phải điều chỉnh hồ sơ. Từ đó có thể tiết kiệm được thời gian, công sức và tiền của khi thực hiện thủ tục này.
- Có thể tiến hành đề tài nghiên cứu về qui định đăng ký thuốc với số lượng công ty khảo sát nhiều hơn, mang ý nghĩa thống kê và đại diện được cho tình hình đăng ký thuốc tại Việt Nam. Do các vấn đề đang khảo sát khá nhạy cảm, có thể ảnh hưởng đến công ty được nên chưa đề cập cụ thể về từng nội dung trong từng phần của hồ sơ đăng ký. Mong rằng các đề tài tiếp tục sẽ bù đắp cho sự thiếu sót này.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2001), Qui chế đăng ký thuốc, Quyết định số 3121/2001/QĐ – BYT ban hành ngày 18/07/2001.
2. Bộ Y tế (2009), Bộ hồ sơ kỹ thuật chung ASEAN (ACTD).
3. Bộ Y tế (2009), Qui định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 22/2009/TT-BYT ban hành ngày 24/11/2009.
4. Bộ Y tế (2014), Qui định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 44/2014/TT-BYT ban hành ngày 25/11/2014.
5. Quốc hội (2016), Luật dược, Luật 105/2016/QH13 ban hành ngày 06/04/2016.
6. Ames Gross, Rachel Weintraub (2005), Drug Device and Cosmetic Regulations in Malaysia, Pacific Bridge Medical, Washington D.C, pp.1-5.
7. Ames Gross, Rachel Weintraub (2005), Indonesia Pharmaceutical Regulatory, Pacific Bridge Medical, Washington D.C, pp.1-2.



8. Ames Gross, Rachel Weintraub (2005), Regulatory Updates for Pharmaceutical and Medical Devices in the Philippines, Pacific Bridge Medical, Washington D.C, pp.1-4.
9. Ames Gross, Rachel Weintraub (2005), Thailand Pharmaceutical and Medical Device Markets, Pacific Bridge Medical, Washington D.C, pp.1-3.
10. AnisAhmad (2000), MalaysiaPharmaceutical Registration, Congress Cataloging-in-Publication Data, Washington D.C, pp.1-17.
11. ASEAN Consultative Committee for Standard and Quality Pharmaceutical Product Working Group (2005), ASEAN Common Technique Dossier (ACTD) for the Registration of Pharmaceuticals for Human use.
- 12 Health Sciences Authority (2011), “Guidance On Medicinal Product Registration In Singapore” Effective 1 April 2011, pp.17-46
13. Pakdee Pothisiri, Yupin Lawanprasert (2000), Thailand Pharmaceutical Registration, Congress Cataloging-in-Publication Data, Washington D.C, pp.1- 37.
14. Tan Shook Fong (2000), Singapore Pharmaceutical Registration, Congress Cataloging-in-Publication Data, Washington D.C, pp.1-17.

Survey the drug registration process of distribution companies in Ho Chi Minh City

Nguyễn Thị Xuân Liễu

Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University
xuanlieud04@gmail.com

Abstract The research focuses on the drug registration in Vietnam. Overall, drug registration regulations have been gradually improved over the years. The dossier for registration of drugs in Vietnam shall comply with ASEAN's general ACTD dossiers. This document is organized into four parts: Administrative Data and Product Information, Quality Document, Nonclinical Document, Clinical Document. The first part varies from country to country, but the rest are the same in Southeast Asia. Through the process of surveying drug registration status in 2018 of distribution companies in Ho Chi Minh City, companies have observed very strict regulations from the Ministry of Health. So the quality of drugs in the pharmaceutical market is guaranteed. However, complicated dossiers and the time to issue registration numbers have had a considerable influence on the distribution activities of the companies.

Keywords drug registration, pharmaceutical company, Ministry of Health