

## **Tổng hợp và thiết lập chất đối chiếu N-(2-hydroxyphenyl)acetamid**

Synthesis and reference standard establishment of N-(2-hydroxyphenyl)acetamide

**Trần Thị Bích Trân<sup>1</sup>, Trịnh Hoàng Dương<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Ngọc Dung<sup>1</sup>,  
Thiều Thị Thu Liễu<sup>1</sup>, Lê Văn Út<sup>2</sup>, Hà Diệu Ly<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Viện Kiểm nghiệm thuốc Tp. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược học, Trường Đại học Bình Dương

Tác giả liên hệ: Hà Diệu Ly. Email: hadieuly@gmail.com

**Tóm tắt:** N-(2-hydroxyphenyl)acetamid (tạp C theo USP) là tạp chất liên quan của acetaminophen phát sinh từ quá trình tổng hợp. Cho đến nay, chuẩn tạp C của acetaminophen chưa có nghiên cứu nào trong nước công bố về quy trình tổng hợp và tạp C phải đặt hàng từ nước ngoài với giá cao. Dựa trên nhu cầu thực tế về kiểm nghiệm thuốc, đề tài này được thực hiện với mục đích điều chế và thiết lập chất đối chiếu N-(2-hydroxyphenyl)acetamid. N-(2-hydroxyphenyl)acetamid được tổng hợp bằng phản ứng acetyl hóa 2-aminophenol với anhydrid acetic. Sản phẩm sau khi tổng hợp, được tinh chế và xác định cấu trúc bằng các kỹ thuật phân tích hiện đại như UV-Vis, IR, NMR; xác định độ tinh khiết bằng phương pháp HPLC.

**Từ khóa:** *Acetaminophen; N-(2-hydroxyphenyl)acetamid; Tạp C; USP*

**Abstract:** N-(2-hydroxyphenyl)acetamide (impurity C according to USP) is a related impurity of acetaminophen arising from the synthesis process. Today, there has been no domestic research published on the synthesis process of impurity C, and it has to be ordered from abroad at a high cost. Based on the actual need for drug testing, this project was carried out with the aim of preparing and establishing the reference standard N-(2-hydroxyphenyl)acetamide. N-(2-hydroxyphenyl)acetamide is synthesized by the acetylation reaction of 2-aminophenol with acetic anhydride. The product, after synthesis, is purified and its structure is determined using modern analytical techniques such as UV-Vis, IR, NMR; and its purity is determined by HPLC.

**Keywords:** *Acetaminophen; N-(2-hydroxyphenyl)acetamid; Tạp C; USP*

## 1. Đặt vấn đề

Trong cuộc sống hiện nay, cùng với sự phát triển và tiến bộ vượt bậc của xã hội, con người cũng ngày càng quan tâm đến sức khỏe của bản thân. Một khi nhu cầu sử dụng thuốc của người dân càng cao thì đòi hỏi thuốc sản xuất ra được bán trên thị trường phải đảm bảo về mặt chất lượng. Vì vậy, chất lượng thuốc trước và sau khi đưa ra thị trường phải được kiểm soát chặt chẽ và việc kiểm tra tạp chất là phần không thể thiếu trong các chỉ tiêu kiểm nghiệm của một thuốc. Tuy nhiên, chỉ tiêu tạp chất liên quan của các thuốc vẫn còn nhiều hạn chế về nguồn cung cấp và giá cả của tạp chất chuẩn.

Acetaminophen (Paracetamol) là hoạt chất có tác dụng giảm đau, hạ sốt được sử dụng rất phổ biến ở nước ta. Trên thị trường trong nước đã có hơn 100 chế phẩm thuốc không kê đơn và nhiều chế phẩm thuốc kê đơn khác có chứa acetaminophen. Acetaminophen còn là thuốc nằm trong danh mục thuốc điều trị ngoại trú cho F0 bị nhiễm Covid - 19 tại nhà theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1]. Trong các chuyên luận về nguyên liệu và thành phẩm có chứa acetaminophen của dược điển Việt Nam V [2] và dược điển tham chiếu USP 47 [3] đều có quy định kiểm nghiệm các tạp liên quan của acetaminophen. Cho đến thời điểm hiện tại, chuẩn tạp C là N-(2-hydroxyphenyl)acetamid của acetaminophen vẫn chưa có tài liệu nghiên cứu trong nước được công bố về quy trình tổng hợp và thiết lập chất chuẩn đối chiếu. Mặt khác, phục vụ cho công tác kiểm nghiệm, tạp chất chuẩn C của acetaminophen khi nhập từ nước ngoài (chuẩn USP) sẽ có giá thành khá

cao [4]. Vì vậy đề tài “Tổng hợp và thiết lập chất đối chiếu N-(2-hydroxyphenyl)acetamid” được thực hiện với mục đích cung cấp chất đối chiếu tạp chất C dùng trong công tác kiểm nghiệm tạp chất liên quan C của acetaminophen trong nước là rất cần thiết.

## 2. Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Hóa chất và dung môi dùng trong nghiên cứu

Acetaminophen Related compound C (USP Reference standard), 2-aminophenol (Sigma - Mỹ), Acid acetic, Anhydrid acetic (Merck), aceton, methanol, cloroform, ethyl acetat, n – hexan (J.T.Baker), silica gel 60 (Sắc ký cột), bản mỏng sắc ký tráng silica gel 60 F254 trên tấm nhôm (Merck KGaA).

### 2.2. Trang thiết bị và dụng cụ dùng trong nghiên cứu

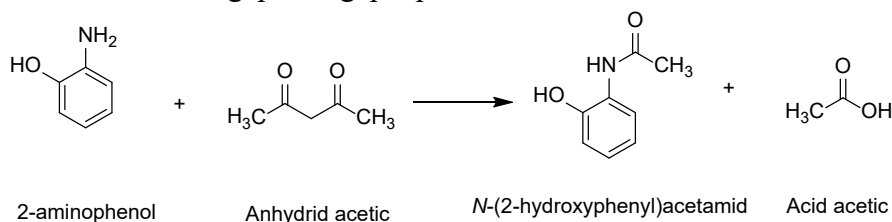
Hệ thống HPLC Shimadzu UFLC LC 20A – PDA (Nhật), cân phân tích AB 265 - S có độ nhạy 0,01 mg (Thụy Sĩ), thiết bị cận hồng ngoại Thermo Mode iS50FT - IR (Mỹ), bể rửa siêu âm 410 kèm nắp bể siêu âm (Hàn Quốc), buồng soi UV Spectrolin, bếp cách thủy Memmert (Đức), tủ sấy Memmert (Đức), máy cô quay chân không (model RE 801) kèm bơm hút chân không (Nhật), cột sắc ký C8 (250 x 4,6 mm; 5 µm) (cột inersil C8).

### 2.3. Tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid (Tạp C của acetaminophen)

Dựa vào tài liệu tham khảo tổng hợp acetaminophen, thay tác chất ban đầu là

2-aminophenol [5]. Phản ứng được khảo sát tỷ lệ giữa 2-aminophenol và anhydrid acetic, nhiệt độ phản ứng và thời gian phản ứng. Sản phẩm sau tổng hợp được tinh chế bằng sắc ký cột, xác định độ tinh khiết bằng phương pháp

HPLC. Xác định cấu trúc bằng các kỹ thuật phân tích hiện đại như UV-Vis, IR, NMR; và so sánh với chất đối chiếu tạp C của USP.



**Hình 1.** Sơ đồ tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid từ 2-aminophenol

### 3. Kết quả và thảo luận

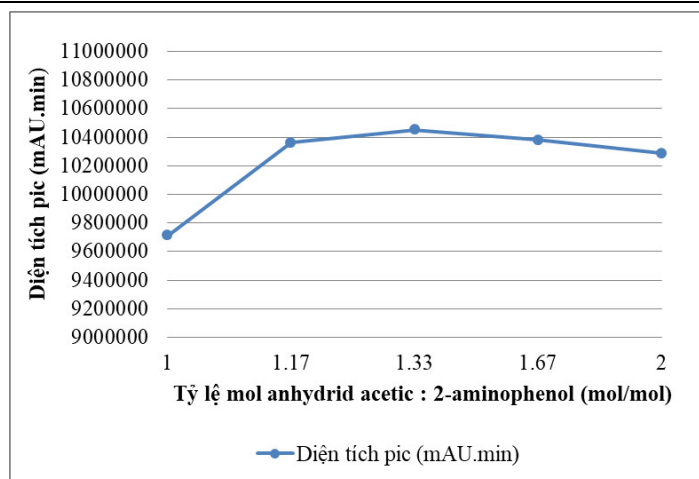
#### 3.1. Kết quả khảo sát tỷ lệ mol phản ứng của anhydrid acetic so với 2-aminophenol

Lấy 0,35 g (0,032 mol) 2-aminophenol hòa tan trong 10,0 mL aceton, siêu âm

trong 2 phút để tan hoàn toàn. Phản ứng bắt đầu khi thêm lần lượt 0,3; 0,35; 0,4; 0,5; 0,6 mL anhydrid acetic tương ứng với tỷ lệ mol 2-aminophenol- anhydride acetic là 1:1, 1,17, 1,33, 1,67 và 2,0, được thực hiện ở 60 oC trên bếp cách thủy, trong 60 phút.

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát phản ứng tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid

| Tỷ lệ mol 2-aminophenol-<br>anhydrid acetic | Thời gian lưu (phút) | Diện tích pic (mAU.min) |
|---------------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| 1:1                                         | 14,632               | 9714044                 |
| 1:1,17                                      | 14,643               | 10360804                |
| 1:1,33                                      | 14,651               | 10450560                |
| 1:1,67                                      | 14,615               | 10381867                |
| 2,0                                         | 14,541               | 10286078                |



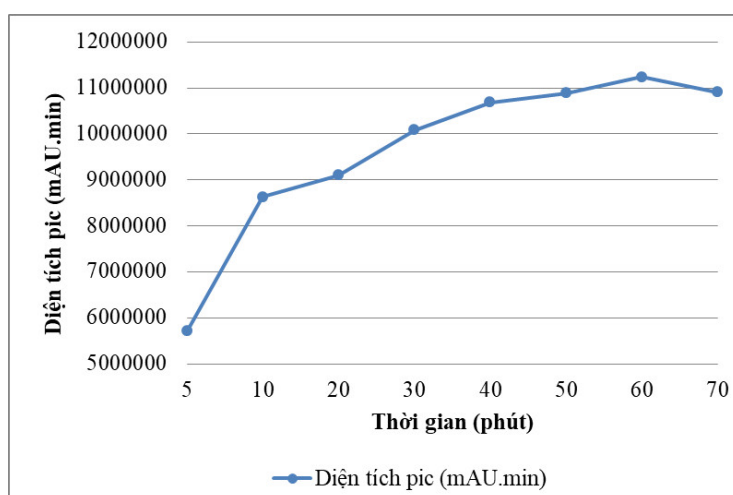
**Hình 2.** Biểu đồ mô tả diện tích pic N-(2-hydroxyphenyl)acetamid theo tỷ lệ mol của anhydrid acetic so với 2-aminophenol

Lượng sản phẩm tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid phụ thuộc vào lượng anhydrid acetic tham gia phản ứng. Dựa vào diện tích pic của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành sau phản ứng, tăng lượng anhydrid acetic tham gia phản ứng lên 1,33 lần (mol/mol) cho diện tích pic của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid cao hơn so với các lượng anhydrid acetic khác, do đó tỷ lệ mol anhydrid acetic so với aminophenol là 1,33 mol/mol được

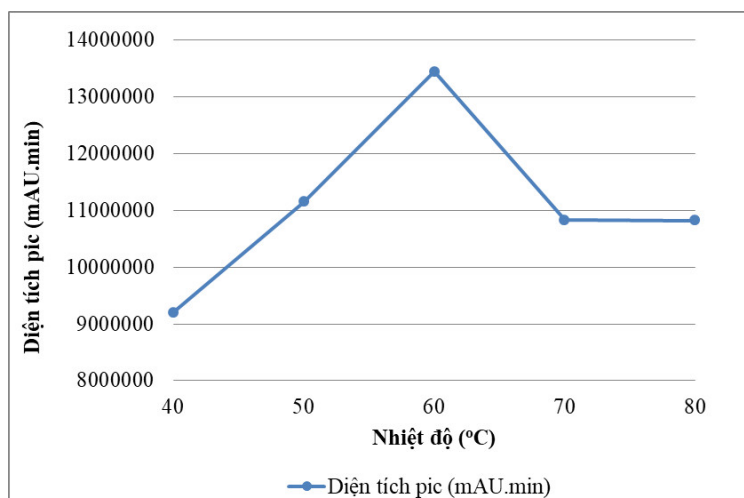
chọn cho phản ứng tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid.

### 3.2. Kết quả khảo sát thời gian phản ứng

Lấy 0,35 g 2-aminophenol hòa tan trong 10,0 mL aceton, siêu âm trong 2 phút để tan hoàn toàn. Phản ứng bắt đầu khi thêm 0,4 mL anhydrid acetic, được thực hiện ở 60 oC trên bếp cách thủy, trong các khoảng thời gian 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 phút.



**Hình 3.** Biểu đồ mô tả diện tích pic N-(2-hydroxyphenyl)acetamid theo thời gian



**Hình 4.** Biểu đồ mô tả diện tích pic N-(2-hydroxyphenyl)acetamid theo nhiệt độ

Dựa vào kết quả khảo sát, lượng N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành tăng lên đáng kể sau 60 phút và có xu hướng giảm nhẹ sau thời gian phản ứng 70 phút có thể là do phản ứng đã đạt đến trạng thái cân bằng, khi duy trì điều kiện phản ứng và thời gian phản ứng kéo dài thêm có thể dẫn đến sự phân hủy ngược của sản phẩm tổng hợp. Vì vậy chọn thời gian để điều chế N-(2-hydroxyphenyl)acetamid là 60 phút có diện tích pic tạo thành lớn nhất (11236015 mAU.min).

### 3.3. Kết quả khảo sát nhiệt độ phản ứng

Lấy 0,35 g 2-aminophenol hòa tan trong 10,0 mL aceton, siêu âm trong 2 phút để tan hoàn toàn. Phản ứng bắt đầu khi thêm 0,4 mL anhydrid acetic, được thực hiện lần lượt ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau 40, 50, 60, 70, 80 °C trên bếp cách thủy trong 60 phút.

Dựa vào kết quả khảo sát, lượng N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành tăng lên nhanh khi nhiệt độ phản ứng tăng từ 40 oC lên 50 oC và đạt cao nhất ở 60 oC. Điều này có thể được lý giải do khi tăng nhiệt độ sẽ làm tăng sự chuyển động và va chạm của các phân tử tham gia phản ứng, làm tăng tốc độ phản ứng. Mặt khác, khi tăng nhiệt độ lên 70oC, 80oC, lượng N-(2-hydroxyphenyl)-acetamid tạo thành giảm đáng kể, nguyên nhân có thể là do phản ứng acetyl hóa tỏa nhiệt rất mạnh, khi nhiệt độ tăng lên quá cao, N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành bị nhiệt phân hủy sinh ra tạp chất khác. Vì vậy, chọn nhiệt độ tổng hợp là 60 oC.

Quy trình tổng hợp và tinh chế N-(2-hydroxyphenyl)acetamid với điều kiện đã khảo sát như sau:

Cân một lượng 2-aminophenol (3,5 g; 0,032 mol) vào ống nghiệm 25 ml có nắp vặn thêm 10,0 mL aceton, siêu âm trong 2 phút để tan hoàn toàn. Thêm tiếp 0,4 mL (0,043 mol) anhydrid acetic (tỷ lệ 1:1,33) đặt hỗn hợp trong bếp cách thủy ở 60 °C trong 60 phút để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp sau phản ứng được để nguội, làm lạnh, lọc lấy tủa, rửa tủa bằng dung môi chloroform-methanol 95:5, sấy tủa ở chân không thu được hợp chất kết tinh, màu nâu (2,6 g), hiệu suất phản ứng là 74,3%.

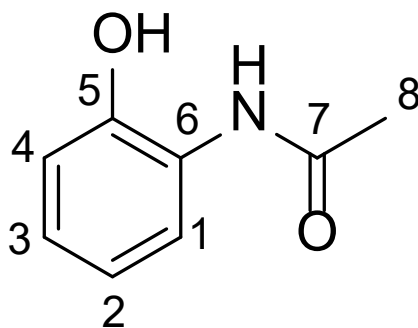
Tiến hành tinh chế hợp chất thu được trên sắc ký cột silica gel 60 hệ dung môi cỡ hạt 40-60  $\mu\text{m}$ , với hệ dung môi rửa giải là  $\text{CHCl}_3$  - MeOH (95 : 5) thu được sản phẩm dạng rắn kết tinh có màu nâu nhạt đến cam nhạt (1,5 g), nhiệt độ nóng chảy: 208oC.

### 3.4. Xác định cấu trúc của sản phẩm N-(2-hydroxyphenyl)acetamid.

Phổ hấp thụ UV-Vis của sản phẩm N-(2-hydroxyphenyl)acetamid có các đỉnh hấp thụ cực đại ở 283,4 nm và 242,0 nm, phổ IR có các dao động đặc trưng của  $\text{C}=\text{O}$ , 1655 $\text{cm}^{-1}$ , 1602 và 764  $\text{cm}^{-1}$  (vòng thơm ghép nhóm thế ở Ortho-), 1281, 1240  $\text{cm}^{-1}$  (C-N, C-O) phù hợp với công thức cấu tạo của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid, so với phổ của chất chuẩn N-(2-hydroxyphenyl)acetamid. Cấu trúc hóa học của sản phẩm tinh chế được khẳng định dựa vào dữ liệu phổ  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  NMR trong bảng 2.

**Bảng 2.** Dữ liệu phổ  $^1\text{H}$  - NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) của sản phẩm N-(2-hydroxyphenyl)acetamid và tài liệu tham khảo ( $^1\text{H}$  - NMR 600 MHz và  $^{13}\text{C}$  - NMR 150 MHz, DMSO- $d_6$ )

| Vị trí | Tài liệu tham khảo [5] |                                             | Mẫu N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tinh chế |                                             |
|--------|------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
|        | $\delta\text{C}$ (ppm) | $\delta\text{H}$ (ppm)                      | $\delta\text{C}$ (ppm)                   | $\delta\text{H}$ (ppm)                      |
| 1      | 122,4                  | 7,67 (1H, <i>d</i> , $J = 7,8$ Hz)          | 122,4                                    | 7,67 (1H, <i>dd</i> , $J = 7,9$ Hz; 1,0 Hz) |
| 2      | 119,0                  | 6,75 (1H, <i>tt</i> , $J = 7,8$ Hz; 1,2 Hz) | 119,0                                    | 6,76 (1H, <i>tt</i> , $J = 7,9$ Hz; 1,4 Hz) |
| 3      | 124,6                  | 6,93 (1H, <i>tt</i> , $J = 8,4$ Hz; 1,2 Hz) | 124,7                                    | 6,94 (1H, <i>tt</i> , $J = 8,4$ Hz; 1,3 Hz) |
| 4      | 115,9                  | 6,85 (1H, <i>dd</i> , $J = 8,4$ Hz; 1,2 Hz) | 116,0                                    | 6,86 (1H, <i>dd</i> , $J = 8,0$ Hz; 1,2 Hz) |
| 5      | 147,9                  | -                                           | 147,9                                    | -                                           |
| 6      | 126,4                  | -                                           | 126,4                                    | -                                           |
| 7      | 169,0                  | -                                           | 169,1                                    | -                                           |
| 8      | 23,6                   | 2,09 (3H, <i>s</i> )                        | 23,6                                     | 2,10 (3H, <i>s</i> )                        |
| -NH    | -                      | 9,31 (1H, <i>br s</i> )                     | -                                        | 9,31 (1H, <i>br s</i> )                     |
| -OH    | -                      | 9,76 (1H, <i>br s</i> )                     | -                                        | 9,73 (1H, <i>br s</i> )                     |



**Hình 5.** Cấu trúc hóa học của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid

### 3.5. Xác định Độ tinh khiết của sản phẩm tổng hợp

N-(2-hydroxyphenyl)acetamid được xác định bằng phương pháp HPLC quy về 100,0% diện tích pic.

Điều kiện sắc ký [4].

- Hệ thống sắc ký: Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC Shimadzu đầu dò PDA.  
Pha tĩnh: Cột pha đảo C8 (250 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) Cột inersil là phù hợp.

- Nhiệt độ buồng cột: 40,0 oC; thể tích tiêm mẫu 10,0  $\mu$ L, tốc độ dòng: 1,0 mL/phút.
- Phát hiện: UV 220 nm.
- Dung dịch A: Methanol, nước, acid acetic (50:950:1).
- Dung dịch B: Methanol, nước, acid acetic (500:500:1).

Pha động:

**Bảng 3.** Chương trình dung môi gradient trong 73 phút

| Thời gian (phút) | Dung dịch A (% tt/tt) | Dung dịch B (% tt/tt) |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0                | 82                    | 18                    |
| 8                | 82                    | 18                    |
| 53               | 0                     | 100                   |
| 58               | 0                     | 100                   |
| 59               | 82                    | 18                    |
| 73               | 82                    | 18                    |

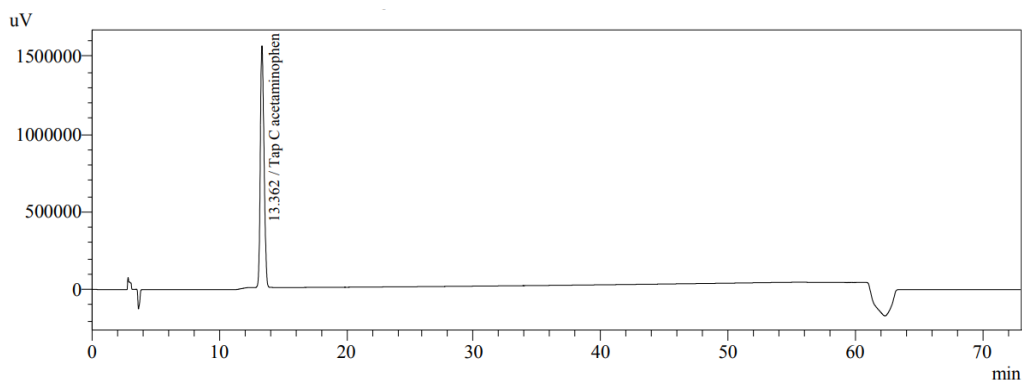
**Bảng 4.** Kết quả khảo sát tính tương thích hệ thống

| STT | Thời gian lưu (Phút) | Diện tích pic (mAU.min) | Hệ số đối xứng ( $A_s$ ) | Số đĩa lý thuyết (N) |
|-----|----------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| 1   | 13,362               | 30309045                | 1,221                    | 9835                 |
| 2   | 13,366               | 30286826                | 1,218                    | 9824                 |
| 3   | 13,306               | 30278598                | 1,200                    | 9855                 |
| 4   | 13,383               | 30481235                | 1,203                    | 9869                 |
| 5   | 13,367               | 30445647                | 1,202                    | 9742                 |
| 6   | 13,370               | 30128886                | 1,205                    | 9788                 |

**Bảng 5.** Kết quả độ lặp lại của của quy trình xác định độ tinh khiết N-(2-hydroxyphenyl)acetamid

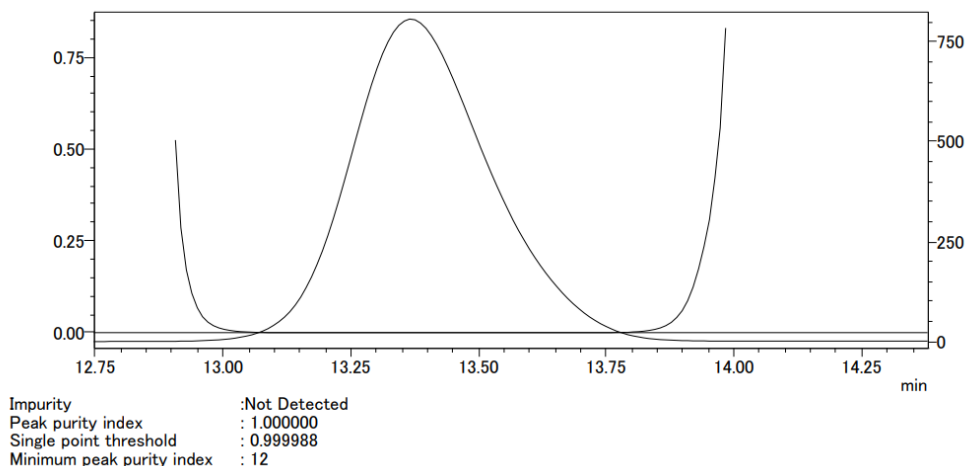
| Mẫu | Nồng độ mẫu thử (mg/mL) | Diện tích pic (mAU.min) | Tổng diện tích tạp (mAU.min) | Độ tinh khiết (%) |
|-----|-------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|
| 1   | 1,0012                  | 29982563                | 14129                        | 99,95             |
| 2   | 1,0038                  | 30189702                | 0                            | 100,0             |
| 3   | 1,0065                  | 30357554                | 0                            | 100,0             |
| 4   | 1,0094                  | 30401643                | 0                            | 100,0             |
| 5   | 1,0051                  | 30286552                | 9082                         | 99,97             |
| 6   | 1,0029                  | 30131376                | 2726                         | 99,99             |

Kết quả: Pic N-(2-hydroxyphenyl)acetamid đạt độ tinh khiết 100,0% tính theo chế phẩm nguyên trạng.



**Hình 6.** Sắc ký đồ kiểm tra độ tinh khiết pic sản phẩm N-(2-hydroxyphenyl)acetamid

ID# : 1  
Retention Time : 13.362  
Compound Name : Tap C acetaminophen



**Hình 7.** Chỉ số độ tinh khiết pic của sản phẩm N-(2-hydroxyphenyl)acetamid

Cấu trúc của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid khác với acetaminophen ở vị trí nhóm hydroxyl (-OH) trên vòng benzen (acetaminophen có nhóm -OH ở vị trí *para*, N-(2-hydroxyphenyl)acetamid có nhóm -OH ở vị trí *ortho*). Vì vậy, dựa trên những tài liệu tổng hợp acetaminophen từ 4-aminophenol, từ đó có thể áp dụng cho việc tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid bằng phản ứng giữa 2-aminophenol với anhydrid acetic trong điều kiện phù hợp, qua đó có thể tối ưu hóa quá trình tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid bằng 1

phản ứng đơn giản và tiết kiệm được thời gian, chi phí nhưng vẫn đạt hiệu suất tổng hợp cao và dễ dàng thực hiện ở quy mô phòng thí nghiệm.

Cấu trúc của N-(2-hydroxyphenyl)acetamid có nhóm chức amid nên dễ bị thủy phân bởi nhiệt độ, acid tạo thành 2-aminophenol có nhóm chức phenol và amin thơm nên dưới tác nhân oxy hóa như  $H_2O_2$  sẽ tạo thành tạp chất 2-amino-3H-phenoxazin-3-on [6]. Quá trình nghiên cứu nhận thấy rằng, các yếu tố như nhiệt độ, thời gian, tác nhân oxy hóa có ảnh hưởng đến hiệu

suất phản ứng. Khi tăng nhiệt độ, tốc độ phản ứng tăng nhanh, tuy nhiên khi nhiệt độ vượt quá 60 °C, lượng sản phẩm tổng hợp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid giảm do sinh ra tạp 2-aminophenol. Khi tăng lượng anhydrid acetic, tốc độ phản ứng cũng tăng theo, tuy nhiên khi tăng quá 1,33 lần (mol/mol) so với 2-aminophenol thì lượng N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành giảm dần. Thời gian phản ứng tăng, lượng N-(2-hydroxyphenyl)acetamid tạo thành cũng tăng, tuy nhiên, khi thời gian phản ứng quá 60 phút thì lượng sản phẩm tạo thành có xu hướng giảm dần do sự phân hủy ngược của sản phẩm tổng hợp. Do đó để đạt hiệu suất cao nhất ta nên cho phản ứng với tỷ lệ mol anhydrid acetic so với 2-aminophenol là 1: 1,33 ở 60 °C trong 60 phút. N-(2-hydroxyphenyl)acetamid dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường, nên sản phẩm sau khi tinh chế phải được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ từ 2 - 8 °C, trong lọ màu nâu tránh ánh sáng.

Thông qua việc đánh giá, xác định hàm lượng N-(2-hydroxyphenyl)acetamid bằng HPLC cho thấy quy trình đạt tính tương thích hệ thống và có độ chính xác cao. Kết quả đánh giá N-(2-hydroxyphenyl)acetamid cho thấy hợp chất này đủ điều kiện để làm nguyên liệu đối chiếu với độ tinh khiết sắc ký được xác định là 99,97% [7]. Do đó nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục thẩm định và thiết lập chất đối chiếu tạp chất này phục vụ cho nhu cầu kiểm nghiệm nguyên liệu và các dạng bào chế chứa hoạt chất acetaminophen.

#### 4. Kết luận

Trong các chuyên luận Dược điển Việt Nam V cũng như Dược điển Mỹ (USP 47) đều bắt buộc phải kiểm soát chặt chẽ các tạp chất liên quan trong nguyên liệu và chế phẩm của acetaminophen. Việc tổng hợp và tinh chế được N-(2-hydroxyphenyl)acetamid với quy mô phòng thí nghiệm, khối lượng thu được là 1,5 g, hiệu suất tổng hợp là 74,3%, có độ tinh khiết sắc ký là 99,97% sẽ là nguồn nguyên liệu đối chiếu để thiết lập chất đối chiếu tạp N-(2-hydroxyphenyl)acetamid (tạp C) sử dụng kiểm tra chất lượng của nguyên liệu và thành phẩm chứa hoạt chất acetaminophen đang lưu hành trên thị trường.

### Tài liệu tham khảo

- [1] Bộ Y tế, "Cần biết: Danh mục thuốc điều trị ngoại trú cho F0 tại nhà theo hướng dẫn của Bộ Y tế", [https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset\\_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/can-biet-danh-muc-thuoc-ieu-tri-ngoai-tru-cho-f0-tai-nha-theo-huong-dan-cua-bo-y-te](https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/-/asset_publisher/vjYyM7O9aWnX/content/can-biet-danh-muc-thuoc-ieu-tri-ngoai-tru-cho-f0-tai-nha-theo-huong-dan-cua-bo-y-te). Ngày truy cập: 01-03-2025.
- [2] Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V*, lần thứ 5, NXB Y học, 2017.
- [3] The United States Pharmacopeia Organization, *The United States Pharmacopeial 2024*, United States Pharmacopeial Convention, 2024.
- [4] The Royal Society of Chemistry 2017, "Synthesis of paracetamol by acetylation", *Comprehensive Organic Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom*. pp. 1-8, 2017.
- [5] Guo S, Wang Y, Wang W, Hu H, Zhang X, "Identification of new arylamine N-acetyltransferases and enhancing 2-acetamidophenol production in *Pseudomonas chlororaphis* HT66", *Microbial cell factories*, 19(1), pp. 1-10, 2020.
- [6] Zikmundová M, Drandarov K, Bigler L, Hesse M, Werner C, "Biotransformation of 2-benzoxazolinone and 2-hydroxy-1,4-benzoxazin-3-one by endophytic fungi isolated, *Aphelandra tetragona*", *Applied and environmental microbiology*, 68(10), pp.4863-70, 2002.
- [7] WHO, "General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances (Annex 3)", *WHO Technical Report Series 943*, pp. 61-82, 2007.

**Ngày nhận bài: 10/3/2025**

**Ngày hoàn thành sửa bài: 25/3/2025**

**Ngày chấp nhận đăng: 26/3/2025**