



*Araştırma Makalesi / Research Article*

## KANTİTATİF TAYİNDE YEŞİL YÖNTEM: ATR-FTIR; FARMASÖTİK PREPARATTA PARASETAMOL TAYİNİ

### GREEN METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION: ATR-FTIR; DETERMINATION OF PARACETAMOL IN PHARMACEUTICAL PREPARATION

Nükte TOPRAKSEVER<sup>1</sup>

Gamze ÖZGÜL ARTUÇ<sup>2</sup>

<https://doi.org/10.55071/ticaretfbid.1375697>

Sorumlu Yazar / Corresponding Author  
[nukte.topraksever@istun.edu.tr](mailto:nukte.topraksever@istun.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received  
13.11.2023

Kabul Tarihi / Accepted  
31.11.2023

#### Öz

Bu çalışmada azaltılmış toplam yansıma Fourier dönüşümlü kızıl ötesi (ATR-FTIR) spektroskopisi kullanılarak farmasötik preparatta parasetamol tayin edilmiştir. Parasetamol standart konsantrasyonları NaCl ile seyreltilerek % 20 ile % 100 (a/a) arasında hazırlanmıştır. Parasetamol standardının FTIR spektrumu alınarak karakteristik C=O pikinin değişen yüzde geçirgenliği kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Regresyon katsayısı ( $R^2$ ) 0,9993 ile iyi bir doğrusallık göstermiştir. Parasetamol içeren ticari farmasötik preparattaki miktar tayini yapılmıştır. Farmasötik preparattaki parasetamol miktar tayininin geri kazanımı  $\cong$  % 100'dür. Farmasötik preparata uygulanan ATR-FTIR yöntemi parasetamolün rutin tayini için uygundur.

**Anahtar Kelimeler:** ATR-FTIR, farmasötik preparat, parasetamol, yeşil kimya.

#### Abstract

In this study, attenuated total reflectance Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy was used for the determination of paracetamol in pharmaceutical preparation. Paracetamol standard concentrations were prepared between 20% and 100% (w/w) by dilution with NaCl. The FTIR spectrum of the paracetamol standard was taken and the calibration curve was plotted using the varying percentage transmittance of the characteristic C=O peak. This curve showed good linearity with a regression coefficient ( $R^2$ ) of 0,9993. Quantification was carried out in commercial pharmaceutical preparation containing paracetamol. The recovery of the quantification of paracetamol in pharmaceutical preparation is  $\cong$  100%. The ATR-FTIR method applied to pharmaceutical preparation is suitable for the routine determination of paracetamol.

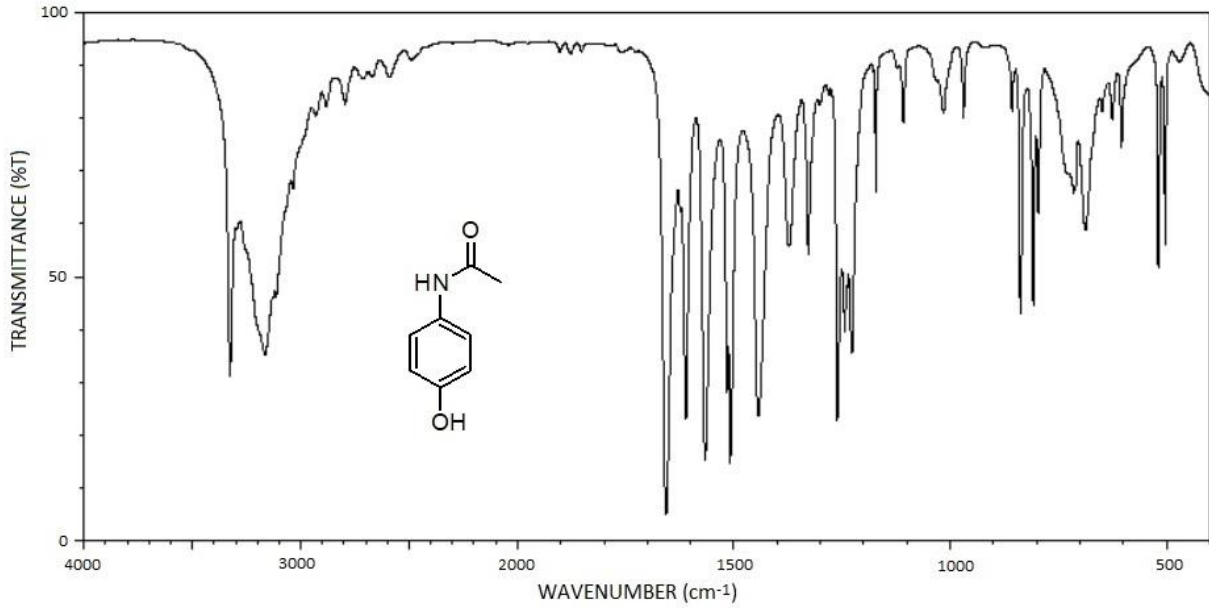
**Keywords:** ATR-FTIR, green chemistry, pharmaceutical preparation, paracetamol.

<sup>1</sup>İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği, İstanbul, Türkiye.  
[nukte.topraksever@istun.edu.tr](mailto:nukte.topraksever@istun.edu.tr), [Orcid.org/0000-0001-8982-2219](https://orcid.org/0000-0001-8982-2219).

<sup>2</sup>İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği, İstanbul, Türkiye.  
[gamze.ozgul@istun.edu.tr](mailto:gamze.ozgul@istun.edu.tr), [Orcid.org/0000-0002-7869-1281](https://orcid.org/0000-0002-7869-1281).

## 1. GİRİŞ

Parasetamol; ilk kez 1893 yılında Von Mering tarafından ateş düşürücü/analjezik olarak keşfedilen yetişkinlerde ve çocuklarda ağrı ve ateşin giderilmesinde çok etkili bir tedavi olarak kabul edilen asetillenmiş aromatik bir amiddir (Bosch ve ark., 2006). Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil)asetamid olan ve sıklıkla kullanılan analjezik, antipiretik etki gösteren bir ilaç etkin bileşiktir. Kimyasal yapısında fenolik hidroksil ve asetanilid grupları bulunmaktadır (Hejaz ve ark., 2020). FTIR spektrumunda bu gruplara ait karakteristik bantlar ve C=C, alifatik CH gibi diğer gerilme ve eğilme titreşim pikleri de görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Parasetamol Kimyasal Yapısı ve FTIR Spektrumu (Spectral Database for Organic Compounds, (SDBS, 2023))

Günümüzde ilaç analizlerinde, farmasötik preparatlardaki etkin madde ve safsızlıkların belirlenmesine çeşitli spektroskopik teknikler kullanılmaktadır (Pereira ve ark., 2021). Analitik tekniklerdeki gelişmelere rağmen, numune hazırlama tüm tayin yöntemleri için oldukça önemli bir adımdır. Son yıllarda, çevre ve insan sağlığı için yeşil kimya özelliklerini içeren numune hazırlama yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik ilgi giderek artmaktadır. Numune hazırlama yöntemlerinin insan sağlığı ve çevre üzerindeki olumsuz etkileri, çözücülerin miktarının ve toksisitesinin azaltılmasıyla aşılabilir (Shishov ve ark., 2017).

Parasetamol kantitatif tayininde genellikle titrimetri (Dinç ve ark., 2020), spektrofotometri (Kokilambigai & Lakshmi, 2021; Pasha, 2020), spektrofluorometri (Hasan ve ark., 2021), yüksek performans sıvı kromatografisi (Dong ve ark., 2023) ve sıvı kromatografisi/kütle spektrometri (Boltia ve ark., 2020) gibi teknikler kullanılmaktadır. Tüm bu teknikler uzun ve zaman alıcı prosedürler içermekle birlikte organik çözücülere ihtiyaç duymaktadır, bu da analiz maliyetini artırır ve atık oluşumuna neden olur (Mahesar ve ark., 2011). FTIR spektroskopisi hızlı, basit ve tahribatsız bir tekniktir. Hem basit hem de karmaşık numune matrislerinde bulunan çeşitli bileşenlerin hızlı bir şekilde ayrıştırılmasını sağlamaktadır (Mallah ve ark., 2012). Ulusal Analitik Kimya Mükemmeliyet Merkezi (NCEAC) FTIR grubu, çeşitli numunelerde farklı kalite parametrelerinin belirlenmesi için tek sıçramalı (SB) azaltılmış toplam yansıma (ATR) Fourier-transform kızılötesi (FTIR) spektroskopisini kullanan yöntemler geliştirmiştir (Sherazi ve ark., 2011). Azaltılmış toplam yansıma Fourier dönüşümlü kızılötesi (ATR-FTIR) spektroskopisi, endüstride farmasötik formülasyonlardaki aktif bileşenlerin kantitatif tayininde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. ATR-FTIR tekniğinde, numune bileşenini ayırmaya veya bir çözücü içinde çözmeye gerek olmadığı için

çok kullanışlıdır. Tahribatsız örnekleme yöntemi, örnek hazırlama ihtiyacını ortadan kaldırır. Böylece, sıvı ve katı numuneler ATR-FTIR prosedürlerinde doğrudan analiz edilebilir (Sabbagh ve ark., 2022). Ayrıca, FTIR spektroskopisi günümüzde çokça tavsiye edilen yeşil bir analitik yöntem olarak düşünülebilir (Nugrahani & Khalida, 2018). Bu çalışmada farmasötik preparattaki parasetamol ATR-FTIR spektroskopisiyle direkt kantitatif olarak tayin edilmiştir

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Kullanılan Kimyasallar

Parasetamol standardı ( $\geq 99,0$ ) Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. IR sınıf NaCl Sigma Aldrich'den satın alınmıştır. Farmasötik tablet numuneleri İstanbul ilindeki eczanelerden satın alınmıştır.

### 2.2. Kullanılan Cihazlar

Kızılötesi spektrumları kaydetmek için Bruker, Tensor 27 marka ATR-FTIR cihazı, RADWAG, AS220.R2 Marka hassas terazi tüm deneysel çalışmalarda tartımlar için kullanılmıştır.

### 2.3. ATR-FTIR Spektrumlarının Ölçülmesi

Spektrumlar elmas kristal içeren Bruker Platinum ATR Tensor 27 FTIR spektrometresiyle kaydedilmiştir. Spektrumların toplanması için OPUS yazılımı kullanılmıştır.  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  aralığında ATR tekniğiyle standart ve örnek karışımlarının FTIR spektrumları alınmıştır. Her örnek ve standart spektrumu alınmadan önce ATR elmas kristali etanol ile temizlenmiştir. Değişen her standart ve örnek konsantrasyonu üzer tekrarlı çalışılmış ve her konsantrasyon değişiminde background alınmıştır. Tüm ölçümler ortam sıcaklığında yapılmış ve numuneler nemi emmesini önlemek için desikatörde tutulmuştur.

### 2.4. ATR-FTIR Kalibrasyonu

% 20 ile % 100 (a/a) arasında farklı miktarlarda değişen parasetamol standardı; IR sınıfı NaCl ve hesaplanan miktarda parasetamolün tartılması ve karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Standart ve çalışma örneklerinin hazırlanmasında; parasetamol karakteristik pikleri ile girişimi engellemek amacıyla infrared bölgesinde geçirgen özellik gösteren NaCl kullanılmıştır. Parasetamol standardı ve NaCl'nin toplam ağırlığı 100 mg'dır. Tüm standart noktalar üzer tekrarlı olarak tartılmıştır. Parasetamol standardı ve NaCl homojen olana kadar agat havanda karıştırıldı. Parasetamol standartlarının spektrumları kalibrasyon için kullanılmıştır. Kalibrasyon grafiğinin çizilmesinde  $1650 \text{ cm}^{-1}$  de görünen C=O piki esas alınarak % geçirgenlik değerleri formül yardımı ile absorbansa çevrilmiş ve absorbans ile konsantrasyon arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir.

### 2.5. ATR-FTIR Metodu Validasyonu

ATR-FTIR yöntemi seçilen spektral aralıkta doğrulanmıştır. Doğrusallık, kesinlik, doğruluk, tespit (algılama) limiti (LOD) ve miktar belirleme limiti (LOQ) dahil olmak üzere yöntem doğrulama parametreleri Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) kılavuzlarına (ICH, 2014) göre incelenmiştir. LOD ve LOQ sırasıyla 3.3SS/m ve 10SS/m şekilde hesaplanmıştır (ss; standart sapma, m; kalibrasyon eğrisi eğimi). Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik sırasıyla aynı gün beş kez ve beş farklı gün aynı numunenin ölçülmesi ve bağıl standart sapmasının hesaplanmasıyla elde edilmiştir. ATR-FTIR metodu doğruluğu için standart parasetamol ve numune ölçümü sonuçlarından % geri kazanım değeri olarak verilmiştir. Tüm parametreler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. ATR-FTIR Yönteminin Kalibrasyon ve Validasyon Sonuçları

<b>Kalibrasyon aralığı (% a/a)</b>	20-100
<b>R<sup>2</sup></b>	0,999
<b>LOD (% a/a)</b>	0,074
<b>LOQ (% a/a)</b>	0,225
<b>Gün içi tekrarlanabilirlik (n=5) % BSS</b>	0,657
<b>Günler arası tekrarlanabilirlik (n=5) % BSS</b>	1,045
<b>Geri kazanım (%)</b>	114

## 2.6. Farmasötik Preparatta Parasetamol Miktar Tayini

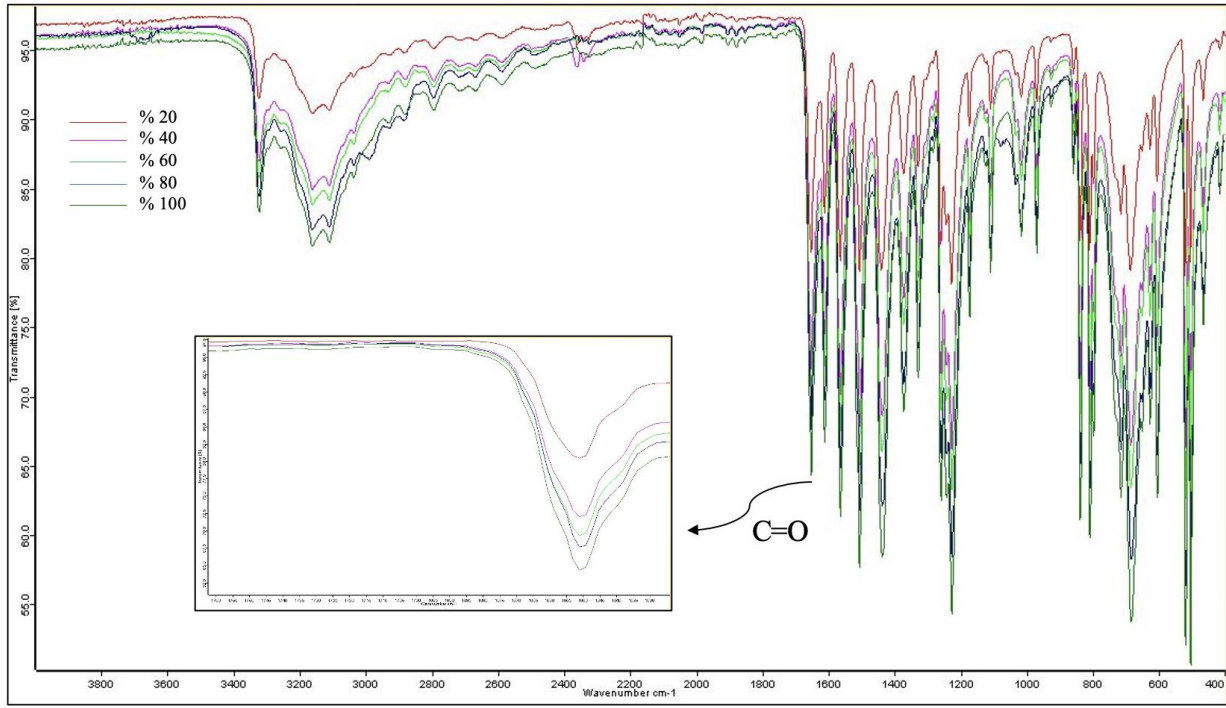
Parasetamol 500 mg/tablet içeren ticari tablet numunesinde miktar tayini yapılmıştır. Farmasötik preparat agat havanda toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilmiş preparat, ilgili FTIR spektrumunu kaydetmek için doğrudan elmas ATR üzerine uygulanmıştır. Miktar belirleme işlemi üç tekrar halinde gerçekleştirilmiş ve sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Parasetamol İçeren Ticari Farmasötik Preparat Numuneleri Konsantrasyonu Sonuçları

<b>Numune</b>	<b>Etiket değeri</b>	<b>Parasetamol konsantrasyonu (mg/tablet)</b>	<b>Geri kazanım (%)</b>
%25	500 mg/tablet	499,14 $\pm$ 1,77	99,82
%50	500 mg/tablet	493,37 $\pm$ 2,41	98,67

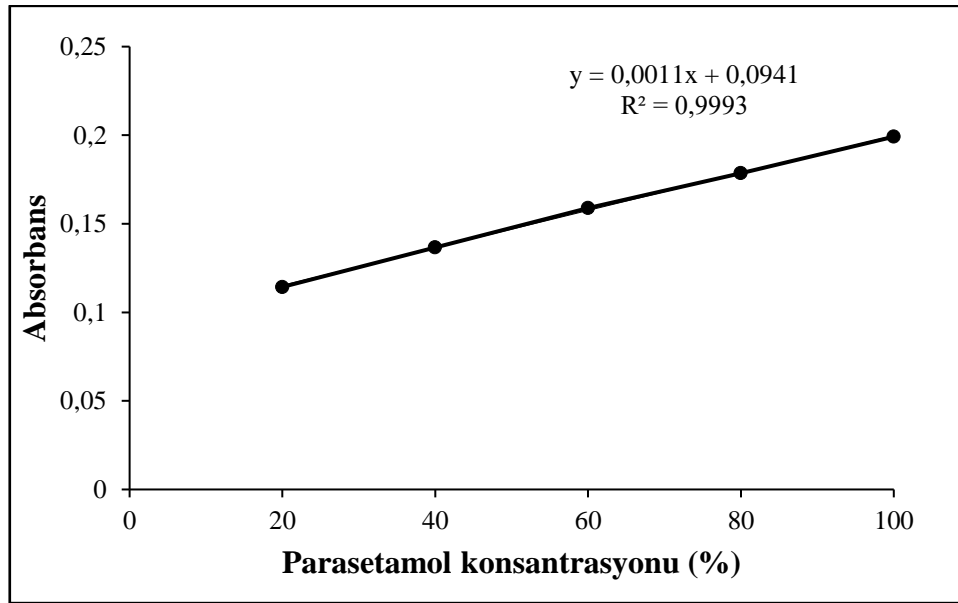
## 3. SONUÇ

Çeşitli oranlarda saf parasetamol ve NaCl ile hazırlanan örneklerden alınan FTIR spektrumları Şekil 2'de verilmiştir. Elde edilen spektrumda parasetamole ait karakteristik pikler 3400-3100  $\text{cm}^{-1}$ 'de OH ve NH bantları; 3090-3000  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik CH bantları; 1650  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O bandı ve 1616  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C bantları görülmüştür. NaCl ile hazırlanan saf parasetamol karışımlarında; karışımdaki parasetamol miktarının artmasıyla bileşiğe ait karakteristik fonksiyonel grup gerilme bantlarının pik şiddetlerinin arttığı gözlenmiştir.



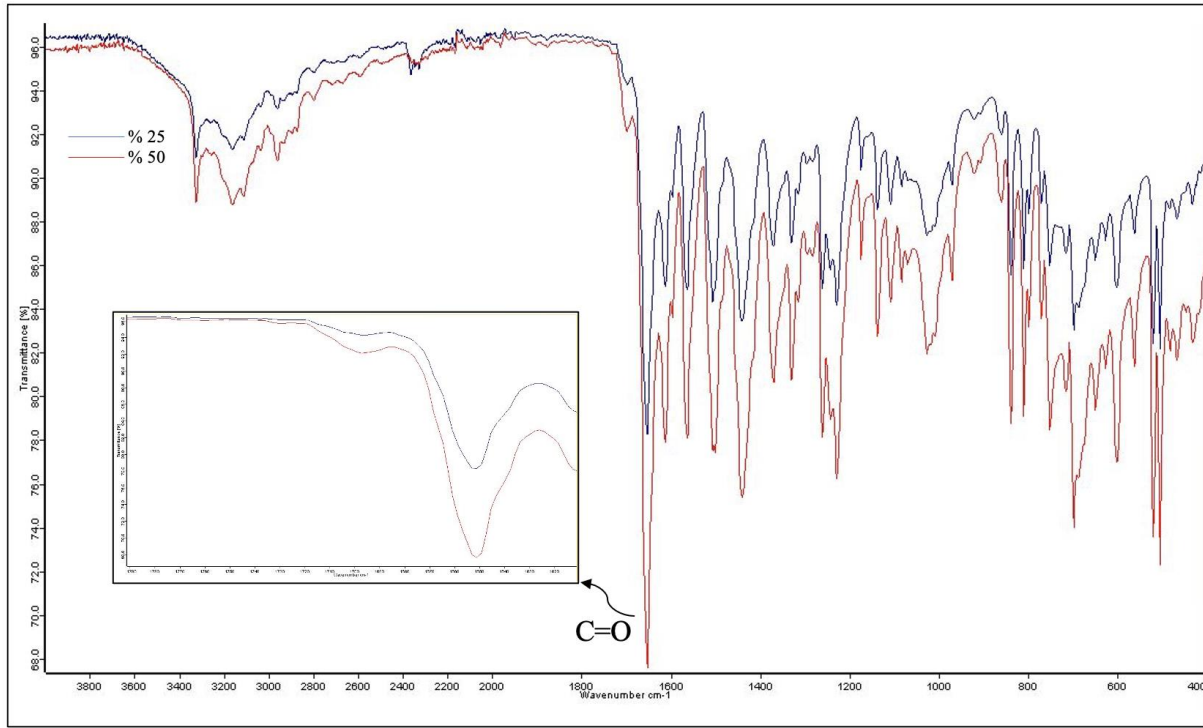
Şekil 2. Parasetamol Kalibrasyon Standartlarının ATR-FTIR Spektrumları

Değişen oranlarda parasetamol ve NaCl içeren karışımların FTIR spektrumlarından kalibrasyon grafiği çizilmesi amacıyla; bileşiğe ait karakteristik piklerden biri olan karbonil grubuna ait  $1650\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen şiddetli pik referans alınmıştır. Her bir karışıma ait ortalama % geçirgenlik değerinden absorbanza geçilerek saf parasetamol standardına ait kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. Parasetamol Standart Kalibrasyon Grafiği

Ezilerle toz hale getirildikten sonra belli oranda tartılan farmasötik preparat (25-50 mg) örneğine NaCl (75-50 mg) eklenerek hazırlanan çalışma örneklerinin FTIR spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda parasetamole ait karakteristik pikler gözlenmiştir. Karışımdaki toz haline getirilmiş farmasötik preparat miktarı arttıkça FTIR spektrumundaki karakteristik piklerin % geçirgenlik değerlerinin de uygun şekilde değiştiği gözlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Parasetamol Farmasötik Preparat Numunelerin ATR-FTIR Spektrumu

Literatürdeki parasetamol miktar tayini çalışmaları incelenmiş ve yapılan çalışma ile kesinlik, geri kazanım değerleri karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Parasetamolün Farklı Yöntemlerle Miktar Tayininde Doğruluk, Kesinlik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Metot	Doğruluk (%)	Kesinlik (%)	Referans
FTIR	98-100	3,8	(Qasim, 2010)
Spektrofotometre	94,2-107,1	1,4-3,3	(Doğan ve ark., 2020)
Spektrofotometre	97,5-98,5	0,41-1,18	(Vichare ve ark., 2010)
HPLC	98,4-99,8	< 4,0	(Pereira ve ark., 2021)
HPLC	93,3-100,0	-	(Alsaad ve ark., 2019)
LC-MS/MS	87,0-111,3	3,4-6,0	(Han, 2023)
Spektrofotometre	97,4-101,4	0,33-1,72	(Husain ve ark., 2023)
RP-HPLC	99,4-100,1	< 2,0	(Saeed ve ark., 2023)
ATR-FTIR	98,6-99,8	< 2,0	Bu çalışma

#### 4. TARTIŞMA

Farmasötik preparatta parasetamol tayini için uygulanan yöntem basit, ucuz ve çevre dostu bir analitik yöntemdir. İlave basamaklar içeren geleneksel ekstraksiyon yöntemlerinin aksine ATR-FTIR toksik kimyasallar kullanılmadan, hızlı analiz yapılmasını sağlar. Yeşil kimya ilkelerini yerine getirdiği, hızlı ve ekonomik bir analiz metodu olduğu için ilaç endüstrisinde geniş uygulama alanı bulabilir. Bununla birlikte birkaç etken içeren farmasötik preparatta da miktar tayini gerçekleştirebilir. ATR-FTIR spektrometre ile miktar tayini ilaç endüstrisinde rutin olarak yapılan kalite kontrol analizleri için kullanılan zaman alıcı prosedürlere iyi bir alternatiftir.

**Yazarların Katkısı**

Yazarların makaleye katkıları eşit orandadır.

**Çıkar Çatışması Beyanı**

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı**

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

**KAYNAKÇA**

- Alsaad, A. A. A., Alassadi, E. A. S., Al-Salman, H. N. K. & Hussein, H. H. (2019). The simultaneous determination of ibuprofen and paracetamol in pharmaceutical formulations by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Asian Journal of Pharmaceutics* 13(2) 141-152.
- Boltia, S. A., Soudi, A. T., Elzanfaly, E. S. & Zaazaa, H. E. (2020). Development and validation of chromatographic methods for simultaneous determination of paracetamol, orphenadrine citrate and caffeine in presence of p-aminophenol; quantification of p-aminophenol nephrotoxic impurity using LC-MS/MS. *Journal of Chromatographic Science*, 58(3), 223-233. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmz094>.
- Bosch, M. E., Sánchez, A. J. R., Rojas, F. S. & Ojeda, C. B. (2006). Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 42(3) 291-321. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.007>.
- Dinç, E., Ertekin, Z. C. & Ünal, N. (2020). Three-way analysis of pH-UV absorbance dataset for the determination of paracetamol and its pKa value in presence of excipients. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 230. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118049>.
- Doğan, B., Elik, A. & Altunay, N. (2020). Determination of paracetamol in synthetic urea and pharmaceutical samples by shaker-assisted deep eutectic solvent microextraction and spectrophotometry. *Microchemical Journal*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104645>.
- Dong, N. T., Trang, N. T. T., Hoang, N. V., Linh, P. T. & Yen, P. T. (2023). Simultaneous determination of paracetamol and diclofenac in wastewater by high-performance liquid chromatography method. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 61(4), 599-608. <https://doi.org/10.15625/2525-2518/16418>.
- Han, D. (2023). Simultaneous determination of paracetamol, propyphenazone, aspirin and caffeine in white wine samples by liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Research Square*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2794814/v1>.
- Hasan, M. H., El-sadek, M. E. & El-Adl, S. M. (2021). The using of dansyl chloride for novel spectrofluorimetric determination of paracetamol in tablet dosage form. *Analytical Chemistry Letters*, 11(3), 427-436. <https://doi.org/10.1080/22297928.2021.1925586>.

- Hejaz, H. A., Kanan, A., Al Mohtaseb, M. & Ja'bari, A. (2020). Development and characterization of paracetamol medicated lollipops. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, 5(1). <https://doi.org/10.1515/pthp-2020-0012>.
- Husain, F., Ysrafil, Y., Daud, R. P. A., Aisyah, A. N., Fadri, A. & Nur, S. (2023). Authentication of medicinal chemicals in traditional herbal products (Jamu) by UV-Vis spectrophotometry. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 43(2), 100-110. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1090673>.
- ICH (2014). Harmonised Tripartite Guideline Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1) The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. [www.somatek.com](http://www.somatek.com) adresinden 12 Ekim 2023 tarihinde alınmıştır.
- Kokilambigai, K. S. & Lakshmi, K. S. (2021). Utilization of green analytical chemistry principles for the simultaneous estimation of paracetamol, aceclofenac and thiocolchicoside by UV spectrophotometry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 14(1) 97-105. <https://doi.org/10.1080/17518253.2020.1862311>.
- Mahesar, S. A., Sherazi, S. T. H., Kandhro, A. A., Bhangar, M. I., Khaskheli, A. R. & Talpur, M.Y. (2011). Evaluation of important fatty acid ratios in poultry feed lipids by ATR FTIR spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 57(2), 177-181. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2011.06.009>.
- Mallah, M. A., Sherazi, S. T. H., Mahesar, S. A. & Khaskheli, A. R. (2012). Simultaneous quantification of ibuprofen and paracetamol in tablet formulations using transmission fourier transform infrared spectroscopy. *American Journal of Analytical Chemistry*, 03(08), 503-511. <https://doi.org/10.4236/ajac.2012.38067>.
- Nugrahani, I. & Khalida, F. N. (2018). Green method for act and ibuprofen simultaneous assay in the combination tablet using FTIR. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(3), 77-85. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i3.23034>.
- Pasha, C. (2020). Determination of paracetamol in pharmaceutical samples by spectrophotometric method. *Ecletica Quimica*, 45(3), 37-46. <https://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v45.3.2020.p37-46>.
- Pereira, F. J., Rodríguez-Cordero, A., López, R., Robles, L. C. & Aller, A. J. (2021). Development and validation of an rp-hplc-pda method for determination of paracetamol, caffeine and tramadol hydrochloride in pharmaceutical formulations. *Pharmaceutics*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/ph14050466>.
- Qasim, B. H. (2010). Quantitative Determination of Paracetamol in Pharmaceutical Formulations by FTIR Spectroscopy. *Eng. & Tech. Journal*, 28(15). [www.pdfactory.com](http://www.pdfactory.com) adresinden 12 Ekim 2023 tarihinde alınmıştır.
- Sabbagh, B. A., Kumar, P. V., Chew, Y. L., Chin, J. H. & Akowuah, G. A. (2022). Determination of metformin in fixed-dose combination tablets by ATR-FTIR spectroscopy. *Chemical Data Collections*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100868>.



- Saeed, A. M., Mohammed, O. J. & Hussein, N. G. (2023). Validation of liquid chromatographic analytical method for determination of aspirin, caffeine and paracetamol in some pharmaceutical tablets form in Iraqi market. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16(1), 215-220. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2023.00040>.
- SDBS, (2023) [https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi) adresinden 12 Ekim 2023 tarihinde alınmıştır.
- Sherazi, S. T. H., Ali, M. & Mahesar, S. A. (2011). Application of Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulations. *Vibrational Spectroscopy*, 55(1), 115-118. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2010.09.010>.
- Shishov, A., Bulatov, A., Locatelli, M., Carradori, S. & Andruch, V. (2017). Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review. *Microchemical Journal*, 135, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.07.015>.
- Vichare, V., Mujgond, P. & Tambe, V. (2010). Simultaneous Spectrophotometric determination of paracetamol and caffeine in tablet formulation. *International Journal of PharmTech Research CODEN* 2(4).