



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR**

**TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA**

**“ESTUDIOS ANALÍTICOS DE SISTEMAS  
QUÍMICOS EN EVOLUCIÓN. APLICACIÓN A  
ANTIBIÓTICOS DE LA FAMILIA DE LAS  
FLUOROQUINOLONAS”**

**Farm. Mariela F. Razuca**

**BAHÍA BLANCA**

**2013**

**ARGENTINA**

## RESUMEN

Las fluoroquinolonas conforman un grupo de antibióticos sintéticos ampliamente utilizados en la actualidad, los cuales tienen como finalidad prevenir y tratar enfermedades bacterianas tanto humanas como veterinarias. Debido a su extendido uso a nivel mundial, grandes cantidades de estos antibióticos llegan al ambiente a través de diferentes fuentes. La permanencia de antibióticos en el ambiente puede causar un gran desequilibrio de los ecosistemas al eliminar o reducir bacterias susceptibles y, por otra parte, puede conducir al fenómeno denominado *resistencia bacteriana*. Por lo tanto, es de suma importancia conocer el destino de dichos productos una vez desechados, así como su comportamiento frente a las diferentes condiciones medioambientales a las que pueden ser sometidos.

En las etapas iniciales de la presente Tesis Doctoral se estudió la cinética de degradación de la fluoroquinolona ciprofloxacina y de sus principales fotoproductos bajo la influencia de radiación UV y a diferentes valores de pH. Para el seguimiento de la reacción de fotodegradación se diseñó un sistema en flujo continuo de manera de poder realizar la monitorización en línea. Las técnicas de detección utilizadas para el estudio de los procesos químicos de fotodegradación fueron espectrometría UV-Vis y fluorescencia molecular. Los datos espectrales obtenidos fueron fusionados y posteriormente analizados utilizando diferentes técnicas quimiométricas tales como la resolución multivariada de curvas, tanto utilizando modelado suave (MCR-ALS, *Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares*) como combinando modelado suave y duro (HS-MCR, *Hard-Soft Multivariate Curve Resolution*). Como resultado del empleo de dichas técnicas se obtuvieron perfiles de concentración y espectrales de ciprofloxacina y de sus productos de degradación mayoritarios, así como las constantes cinéticas del proceso.

En la segunda etapa de la Tesis se desarrollaron dos métodos de análisis para la determinación simultánea de ciprofloxacina y dexametasona (corticoide) en preparados farmacéuticos. Ambos métodos se desarrollaron en base a sistemas Flow-Batch (FB) y espectroscopia de absorción molecular UV-Vis. Dado que ambos analitos presentan espectros con un marcado solapamiento, fue necesario utilizar diferentes técnicas quimiométricas para lograr una adecuada cuantificación. En el primer sistema propuesto se empleó cuadrados mínimos parciales (PLS-1, *Partial Least Squares*) y regresión lineal múltiple (MLR, *Multiple Linear Regression*) previa selección de variables mediante algoritmo genético y algoritmo de proyecciones sucesivas (SPA, *Successive Projections Algorithm*). Por otra parte, en el segundo sistema propuesto (en base a los conocimientos adquiridos en la primera etapa de la Tesis) se adicionó un fotorreactor en línea. Los datos obtenidos tienen una estructura de segundo orden los cuales fueron analizados mediante MCR-ALS, explotando de esta manera la llamada *ventaja de segundo orden*, que permite cuantificar los analitos en presencia de otras sustancias no modeladas. Los resultados brindados por ambos métodos presentaron una estrecha concordancia con los obtenidos mediante cromatografía líquida (método de referencia propuesto por Farmacopea). Los métodos propuestos constituyen una interesante alternativa a las técnicas de separación, puesto que no tienen la necesidad de utilizar solventes o reactivos adicionales (sólo utilizan agua como solvente) y se usan volúmenes pequeños. Estas características están en concordancia con la llamada Química Analítica Verde.

**ABSTRACT**

Nowadays, fluoroquinolones are the most synthetic antibiotics used worldwide for the treatment of several diseases caused by bacteria in humans and animals. For this reason, great amounts of these antibiotics reach the environment in different ways. The presence of antibiotics in the environment causing the removal or reduction of the susceptible bacteria and, therefore, originate an imbalance in the ecosystem. Also, they could originate the so-called bacterial resistance. Therefore, it is important to know the occurrence and fate of these drugs in the environment, as well as their behaviour under different environmental.

The current Doctoral Thesis is structured in two parts. In the first one, the kinetics of ciprofloxacin degradation under UV radiation was studied, at different pH values. The photodegradation monitoring was carried out *on line* using a continuous flow system. UV-Vis spectrometry and molecular fluorescence as detectors were used. Spectral data obtained from the monitoring of the photodegradation were disposed in matrices and analyzed by multivariate curve resolution (in modes, soft-modeling (MCR-ALS) and combining hard and soft-modeling (HS-MCR)), using the 'data fusion' strategy. Thus, concentration and spectral profiles of ciprofloxacin and their main degradation products were obtained. In addition, the kinetic rate constants associated to the process were also obtained.

The second part of this Thesis involves the development of two analytical methods for the simultaneous determination of ciprofloxacin and dexamethasone (a corticoid) in pharmaceutical preparations. Both methods were done by Flow-Batch systems with UV-Vis spectrometry detector. The spectra of ciprofloxacin and dexamethasone show a severe overlapping and therefore chemometric techniques were required to quantify both analytes without separating them. In the first system, Partial Least Squares (PLS-1)

and Multiple Linear Regression (MLR) were used. The selection of variables was performed by genetic algorithm and the Successive Projections Algorithm (SPA). On the other hand, the second system proposed (by taking into account the knowledge acquired in the first part of this Thesis) a photoreactor to perform the *on line* photodegradation was connected. The obtained data of the spectroscopic monitoring throughout the time have a second order structure. By this way, it was possible to achieve the so-called *second order advantage*, which allows that the analytes to be quantified in the presence of other substances, not included in the model. The results obtained of the both proposed methods were in close agreement with those obtained by liquid chromatography (the reference method proposed by pharmacopeia). The developed methods are an interesting alternative to the separation techniques, they not needed solvents or additional reagents (only water was required) and the volumes of samples and solutions were reduced. These items are in accordance with the characteristics of the methods driven by the Green Analytical Chemistry.

**REFERENCIAS**

- (1) G.Y. Leshner, et. al., *J. Med. Pharm. Chem.* 91 (1962) 1063–1065.
- (2) J.T. Smith, *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 49 (1986) 115-23.
- (3) H. Koga, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1358-1363.
- (4) D.E. King, et. al., *Am. Fam. Physician* 61 (2000) 2741-2748
- (5) D.C. Hooper, *Drugs* 58 (1999) 6-10
- (6) S. Emami, A. Shafiee, A. Foroumadi, *I. J. Pharm. Research* 3 (2005) 123-136
- (7) J.S. Wolfson, D.C. Hooper, *Clin. Micro. Rev.* 2 (1989) 378-424
- (8) G. Höffken, K. Borner, P.D. Glatzel, P. Koeppe, H. Lode, *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4 (1985) 345-348
- (9) I. Turel, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 27-47
- (10) J M Costa, *Diccionario de química física*, Ediciones Díaz de Santos, Madrid, 2005
- (11) A. Elshaer, D. Ouyang, P. Hanson, A. Mohammed, *J Pharm Drug Deliv* 2 (2013) 1-10
- (12) H. Chen, B. Gao, H. Li, L.Q. Ma, *J. Cont. Hydrol.* 126 (2011) 29–36
- (13) R.K. Root, *Clinical infectious diseases: a practical approach*, Oxford University Press, New York, 1999
- (14) P. Sukul, M. Spittler, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 191 (2007) 131–162
- (15) S. Mella, G. Acuña, M. Muñoz, C. Pérez, J. Labarca, G. González, H. Bello, M. Domínguez, R. Zemelman, *Rev. Chil. Infect.* 17 (2000) 53-66
- (16) G.S. Tillotson, *J. Med. Microbiol.* 44 (1996) 320-324
- (17) M. Martinez, P. McDermott, R. Walker, *Vet. J.* 172 (2006) 10–28
- (18) N.E. Morden, E.M. Berke, *Am Fam Physician.* 2000 (62) 1870-1876
- (19) K. Kümmerer, *Chemosphere* 75 (2009) 417–434

- (20) European Federation of Animal Health (FEDESA), 2001. Antibiotic Use in Farm Animals does not threaten Human Health. FEDESA/FEFANA Press release, Brussels
- (21) [http://www.fao.org/DOCREP/ARTICLE/AGRIPPA/555\\_EN.HTM](http://www.fao.org/DOCREP/ARTICLE/AGRIPPA/555_EN.HTM)
- (22) Union of Concerned Scientists, 2001. 70 Percent of all Antibiotics Given to Healthy Live-stock. Press Release, 8 January, Cambridge, MA
- (23) H. Nakata, K. Kannan, P.D. Jones, J.P. Giesy, *Chemosphere* 58 (2005) 759–766
- (24) K. Kümmerer, *J. Antimicrob. Chemother.* 52 (2003) 5-7
- (25) A. Al-Ahmad, F.D. Daschner, K. Kummerer, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37 (1999) 158-163
- (26) K. Kümmerer, *J. Antimicrob. Chemother.* 54 (2004) 311-320
- (27) K. Ohlsen, W. Ziebuhr, K.P. Koller, W. Hell, T.A. Wichelhaus, J. Hacker, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (1998) 2817-2823
- (28) A.E. van den Bogaard, E.E. Stobberingh, *International Journal of Antimicrobial Agents* 14 (2000) 327–335
- (29) H.G. Wetzstein, N. Schmeer, W. Karl, *Appl. Environ. Microbiol.* 63 (1997) 4272–4281
- (30) H.G. Wetzstein, M. Stadler, H.V. Tichy, A. Dalhoff, W. Karl, *Appl. Environ. Microbiol.* 65 (1999) 1556–1563
- (31) H. Zhang, C. Huang, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005), 4474–4483
- (32) I. Turel, P. Bukovec, *Thermochimica Acta* 287 (1996) 311 318
- (33) E.M. Golet, A.C. Alder, W. Giger, *Environ Sci Technol.* 36 (2002) 3645-3651
- (34) International Union of Pure and Applied Chemistry, 1996, Glossary of terms used in photochemistry (IUPAC recommendations 1996): *Pure and Applied Chemistry*, v. 68, no. 12, p. 2223-2286
- (35) Y. Li, J. Niu, W. Wang, *Chemosphere* 85 (2011) 892–897
- (36) E. Fernández, G. Sánchez, E. Navarrete, F. Del Alcázar, *Ars. Pharm.* 45 (2004) 111-119

- (37) H.H. Tønnesen, *Photostability of drugs and drug formulations*, American Society of Microbiology Press, Washington, 2004
- (38) W.H. Glaze, J. Kang, D.H. Chapin, *Ozone: Science & Engineering* 9 (1987) 335-352
- (39) A.T. Florence, D. Attwood, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, Pharmaceutical Press, Londrés, 2011
- (40) K. Torniainen, S. Tammilehto, V. Ulvi, *Int. J. Pharm.* 132 (1996) 53-61
- (41) E. Fasani, M. Rampi, A. Albini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1999, 1901–1907
- (42) M. Mella, E. Fasani, A. Albini, *Helv. Chim. Acta* 84 (2001) 2508–2519
- (43) E. Fasani, A. Profumo, A. Albini, *Photochem. Photobiol.* 68 (1998) 666–674.
- (44) A. Albini, S. Monti, *Chem. Soc. Rev.* 32 (2003) 238–250
- (45) T.G. Vasconcelos, D.M. Henriques, A. Köning, A.F. Martins, K. Kümmerer, *Chemosphere* 76 (2009) 487–493
- (46) Y. Li, J. Niu, W. Wang, *Chemosphere* 85 (2011) 892–897
- (47) M. Sturini, A. Speltini, F. Maraschi, A. Profumo, L. Pretali, E. Irastorza, E. Fasani, A. Albini, *Appl. Catal. B Environ.* 119–120 (2012) 32–39
- (48) J. Burhenne, M. Ludwig, P. Nikoloudis, M. Spiteller, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 4 (1997) 10–15.
- (49) K. Torniainen, E. Mäki, *J. Chromatogr. A* 697 (1995) 397–405
- (50) J. Burhenne, M. Ludwig, M. Spiteller, *Chemosphere* 38 (1999) 1279-1286
- (51) T. An, H. Yang, G. Li, W. Song, W.J. Cooper, X. Nie, *Appl. Catal. B Environ.* 94 (2010) 288–294
- (52) M. Valcárcel, *Automatización y miniaturización en química analítica*, Springer, S.A., Barcelona, 2000
- (53) R.S. Honorato, M.C.U. Araújo, R.A.C. Lima, E.A.G. Zagatto, R.A.S. Lapa, J.L.F. Costa Lima, *Anal. Chim. Acta* 396 (1999) 91-97
- (54) P.T. Anastas, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 29 (1999) 167-175
- (55) P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1998



- (56) S. Armenta, S. Garrigues, M. de la Guardia, *Trends in Analytical Chemistry*, 27 (2008) 497-511
- (57) W.R. Melchert, B.F. Reis, F.R.P. Rocha, *Analytica Chimica Acta* 714 (2012) 8-19
- (58) D. L. Massart, B. G. M. Vandeginste, L. M. C. Buydens, S. de Jong, P. J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke, *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics : Part A*, Elsevier, Amsterdam, 1997
- (59) C. Ruckebusch, L. Blanchet, *Anal. Chim. Acta* 765 (2013) 28-36
- (60) [http://www.ub.edu/mcr/web\\_mcr/welcome.htm](http://www.ub.edu/mcr/web_mcr/welcome.htm)
- (61) R. Tauler, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 30 (1995) 133-146
- (62) R. G. Brereton, *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*, Wiley, Chichester, 2003
- (63) A. de Juan, S. Navea, J. Diewok, R. Tauler, *Chem. Int. Lab. Syst.* 70 (2004) 11-21
- (64) M. Amrhein, B. Srinivasan, D. Bonvin, M.M. Schumacher, *Chem. Intel. Lab. Syst.* 46 (1999) 249-264
- (65) M. Garrido, I. Lázaro, M.S. Larrechi, F.X. Rius, *Anal. Chim. Acta* 515 (2004) 65-73
- (66) B. M. G. Vandeginste, D. L. Massart, L. M. C. Buydens, S. de Jong, P. J. Lewi, J. Smeyers-Verbeke, *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics : Part B*, Elsevier, Amsterdam, 1998
- (67) H.R. Keller, D.L. Massart, *Chem. Intel. Lab. Syst.* 12 (1992) 209-224
- (68) H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. Zuberbühler, *Talanta* 12 (1985) 1133-1139
- (69) W. Windig, J. Guilment, *Anal. Chem.* 63 (1991) 1425-1432
- (70) G. H. Golub, Ch. F. Van Loan, *Matrix Computations*, The John Hopkins university Press, Baltimore, 1989.
- (71) C. Mason, M. Maeder, A. Whitson, *Anal. Chem.* 73 (2001) 1587-1593
- (72) R. Tauler, *J. Chemometrics* 15 (2001) 627-646
- (73) A. de Juan, Y. Vander Hieden, R. Tauler, D. L. Massart, *Anal. Chim. Acta* 346 (1997) 307-318

- (74) M. C. Antunes, J. E. J. Simão, A. C. Duarte, R. Tauler, *Analyst* 127 (2002) 809-817
- (75) S. Mas, A. de Juan, S. Lacorte, R. Tauler, *Anal. Chim. Acta* 618 (2008) 18-28
- (76) G.R. Ramos, M.C.G. Alvarez-Coque, *Quimiometría, Síntesis*, Madrid, 2001
- (77) M.C.U. Araújo, T.C.B. Saldanha, R.K.H. Galvão, T. Yoneyama, H.C. Chame, V. Visani, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 57 (2001) 65-73
- (78) J.H. Holland, *Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence*, University of Michigan Press, Ann Arbor, 1975
- (79) D. Haaland, E. Thomas, *Anal. Chem.* 60 (1988) 1193-1202
- (80) M. LeBel, *Pharmacotherapy* 8 (1988) 3-33
- (81) L. Piddock, *Br. Med. J.* 317 (1998) 1029-1030
- (82) A. Hartmann, E.M. Golet, S. Gartiser, A.C. Alder, T. Koller, R.M. Widmer, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36 (1999) 115-119
- (83) E. Turiel, G. Bordin, A.R. Rodríguez, *J. Environ. Monit.* 7 (2005) 189-195
- (84) P. Março, R. Poppi, I. Scarminio, R. Tauler, *Food Chemistry* 125 (2011) 1020-1027
- (85) C. Fernández, M.S. Larrechi, M.P. Callao, *Talanta* 79 (2009) 1292-1297
- (86) A. de Juan, E. Casassas, R. Tauler, *Soft-modelling of analytical data*, in: *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Instrumentation and Applications*, Wiley, New York, 2000
- (87) S. Mas, A. Carbó, S. Lacorte, A. de Juan, R. Tauler, *Talanta* 83 (2011) 1134-1146
- (88) A. Jayaraman, S. Mas, R. Tauler, A. de Juan, *J. Chromatogr. B* 910 (2012) 138-148
- (89) C. Fernández, A. De Juan, M.P. Callao, M.S. Larrechi, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 114 (2012) 64-71
- (90) M. Garrido, M.S. Larrechi, F.X. Rius, L.A. Mercado, M. Galià, *Anal. Chim. Acta* 583 (2007) 392-401
- (91) R. Tauler, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 30 (1995) 133-461

- (92) R. Tauler, A. Smilde, B.R. Kowalski, *J. Chemom.* 9 (1995) 31-58
- (93) A. de Juan, M. Maeder, M. Martínez, R. Tauler, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 54 (2000) 123-141
- (94) A. de Juan, M. Maeder, M. Martínez, R. Tauler, *Anal. Chim. Acta* 442 (2001) 337-350
- (95) E. Bezemer, S.C. Rutan, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 59 (2001) 19-31
- (96) The Mathworks, MATLAB Version 7.0, Natick, MA, 2004
- (97) M. Amrhein, B. Srinivasan, D. Bonvin, M.M. Schumacher, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 46 (1999) 249-264
- (98) L.F. Shampine, *Numerical Solutions of Ordinary Differential Equations*, Chapman & Hall, London, 1994
- (99) L.A. Nelder, R. Mead, *Comput. J.* 7 (1965) 308-313
- (100) J. Saurina, S. Hernández-Cassou, R. Tauler, A. Izquierdo-Ridorsa, *J. Chemometr.* 12 (1998) 183-203
- (101) L. Blanchet, C. Ruckebusch, J. Huvenne, A. de Juan, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 89 (2007) 26-35
- (102) A. Lablache-Combier, in: W.M. Horspool, P.S. Song (Eds.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, CRC Press, Boca Raton, 1995, pp. 1063-1120
- (103) D.G. Witten, in: O. Buchardt (Ed.), *Photochemistry of Heterocycles*, Wiley, New York, 1976, pp. 524-573
- (104) K. Torniainen, J. Mattinen, C.P. Askolin, S. Tammilehto, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15 (1997) 887-894
- (105) E. Fernández, G. Sánchez, *An. R. Acad. Nac. Farm.* 71 (2005) 835-848
- (106) I.N. Levine, in: *Physical Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 2009, pp. 525-526
- (107) K. Prakash, K.R. Sireesha, *E-J. Chem.* 9 (2012) 1077-1084
- (108) Z. Spektor, M.C. Jasek, D. Jasheway, D.C. Dahlin, D.J. Kay, R. Mitchell, R. Faulkner, G.M. Wall, *Int. J. Pediatr. Otor.* 72 (2008) 97-102
- (109) M. Valcárcel, R. Lucena, *Trends Anal. Chem.* 31 (2012) 1-7

- (110) M. de la Guardia, S. Armenta, *Anal. Bioanal. Chem.* 404 (2012) 625-626
- (111) P.G. Dias Diniz, L.F. Almeida, D.P. Harding, M.C.U. Araújo, *Trends Anal. Chem.* 35 (2012) 39-49
- (112) M. Grünhut, M.E. Centurión, W.D. Fragoso, L.F. Almeida, M.C.U. Araújo, B.S.F. Band, *Talanta* 75 (2008) 950-958
- (113) M. Grünhut, V.L. Martins, M.E. Centurión, M.C.U. Araújo, B.S.F. Band, *Anal. Lett.* 44 (2011) 67-81
- (114) K.R. Beebe, R.J. Pell, M.B. Seasholtz, *Chemometrics: A Practical Guide*, Wiley, New York, 1998
- (115) C.H. Spiegelman, M.J. Mc Shane, M.J. Goetz, M. Motamedi, Q.L. Yue, G.L. Côté, *Anal. Chem.* 70 (1998) 35-44
- (116) H.C. Goicoechea, A.C. Olivieri, *J. Chemom.* 17 (2003) 338-345
- (117) H. Martens, T. Naes, *Multivariate Calibration*, Wiley, London, 1993
- (118) T. Naes, B.H. Mevik, *J. Chemom.* 15 (2001) 413-426
- (119) D.J. Rimbaud, D.L. Massart, R. Leardi, O.E. Noord, *Anal. Chem.* 67 (1995) 4295-4302
- (120) C.C. Acebal, M. Grünhut, A.G. Lista, B.S. Fernández Band, *Talanta* 82 (2010) 222-226
- (121) S. Riahi, K. Bagherzadeh, N. Davarkhah, M.R. Ganjali, P. Norouzi, *Mat. Sci. and Eng.* 31 (2011) 992-996
- (122) K.S. Booksh, B.R. Kowalski, *Anal. Chem.* 66 (1994) 782A-791A
- (123) S. Steven, D. Brown, R. Tauler, B. Walczak, *Comprehensive Chemometrics: Data preprocessing, linear soft-modeling, unsupervised data mining*, Elsevier, Amsterdam, 2009.
- (124) Y.C. Kim, J.A. Jordan, M.L. Nahorniak, K.S. Booksh, *Anal. Chem.* 77 (2005) 7679-7686
- (125) L.F. Almeida, V.L. Martins, E.C. Silva, P.N.T. Moreira, M.C.U. Araújo, *Anal. Chim. Acta* 486 (2003) 143-148
- (126) A. Savitzky, M.J.E. Golay, *Anal. Chem.* 36 (1964) 1627-1639
- (127) D.M. Haaland, E.V. Thomas, *Anal. Chem.* 60 (1998) 1193-1202

- (128) British Pharmacopeia, The Stationery Office Ltd., Norwich 1951
- (129) USP 34/NF 29, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2011, p. 2719
- (130) N. Draper, H. Smith, Applied Regression Analysis, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York, 1981.

**Apéndice.  
Productividad de la  
Tesis**



**TRABAJOS PUBLICADOS**

**• *HYBRID HARD- AND SOFT-MODELING OF SPECTROPHOTOMETRIC DATA FOR MONITORING OF CIPROFLOXACIN AND ITS MAIN PHOTODEGRADATION PRODUCTS AT DIFFERENT PH VALUES.***

M.F Razuc, M.E Garrido, Y.S. Caro, C.M. Teglia, H.C. Goicoechea, B.S. Fernández Band.

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 106 (2013) 146–154

**• *GREEN METHOD BASED ON A FLOW-BATCH ANALYZER SYSTEM FOR THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN AND DEXAMETHASONE IN PHARMACEUTICALS USING A CHEMOMETRIC APPROACH.***

Mariela F. Razuc, Marcos Grünhut, Elbio Saidman, Mariano Garrido, Beatriz Fernández Band.

Talanta 115 (2013) 314–322

**TRABAJOS ENVIADOS PARA SU PUBLICACIÓN**

**• *SECOND-ORDER ADVANTAGE WITH ON-LINE PHOTODEGRADATION FOR THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN AND DEXAMETHASONE USING A FLOW-BATCH ANALYSIS SYSTEM.***

Mariela F. Razuc, Marcos Grünhut, Mariano Garrido, Beatriz Fernández Band.

Talanta, TAL-S-13-03968

**PRESENTACIÓN A CONGRESOS NACIONALES****• ESTUDIO DE FOTODEGRADACIÓN DE FLUOROQUINOLONAS MEDIANTE ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE Y MÉTODOS MULTIVARIADOS DE RESOLUCIÓN DE CURVAS.**

Mariela F. Razuc, Mariano Garrido, Beatriz Fernández Band.

V Congreso Argentino de Química Analítica. Noviembre 2009. Bahía Blanca, Argentina.

**• DETERMINACIÓN SIMULTÁNEA DE CIPROFLOXACINA Y DEXAMETASONA UTILIZANDO UN SISTEMA FLOW-BATCH CON FOTODEGRADACIÓN EN LÍNEA Y APLICACIÓN DE MCR-ALS**

Mariela F. Razuc, Mariano Garrido, Beatriz Fernández Band.

VII Congreso Argentino de Química Analítica. Septiembre 2013. Mendoza, Argentina