



## SIMPOSIO INTERNACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

### Degradación del flumazenil por radiaciones gamma y ultravioleta en aguas residuales

#### *Flumazenil degradation by gamma and ultraviolet radiation in wastewater*

Monica Vázquez Rodríguez<sup>1</sup>, Michel Manduca Artiles<sup>2</sup>, Susana Gómez González<sup>3</sup>,  
Ulises Jáuregui Haza<sup>4</sup>

1-Monica Vázquez Rodríguez. Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad de La Habana, Cuba. monicavazquezrodriguez97@gmail.com:

2- Michel Manduca Artiles. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana, Cuba. manduca@instec.cu

3- Susana Gómez González. Laboratorios aica+, Cuba. susanag@aica.cu

4- Ulises Jáuregui Haza. Instituto Tecnológico de Santo Domingo, República Dominicana. ulisesjhaza@yahoo.com

**Resumen:** En la presente investigación se estudia la degradación del flumazenil (FMZ) en agua residual mediante radiación gamma y en una matriz sintética mediante radiación ultravioleta (UV) así como la intensificación de ambos procesos con agentes oxidantes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y reactivo Fenton). Se evaluaron los parámetros que influyen en la degradación del FMZ como la dosis y el tiempo de irradiación, el pH y la concentración de los agentes oxidantes empleados. La intensificación del proceso de fotólisis con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ocasionó un incremento en la degradación del fármaco en comparación con el proceso solo, mientras que al combinar el agente oxidante con la radiólisis se obtiene una disminución del porcentaje de degradación. Los mejores resultados se obtuvieron combinando los procesos con el reactivo de Fenton, alcanzándose un 100% de degradación del fármaco en ambos procesos. El proceso de radiólisis optimizado fue evaluado en agua residual real, con una degradación del 90% de la molécula. Mediante el proceso de radiólisis y gamma-Fenton se obtuvieron un total de 32 productos de degradación de la molécula de

1



FMZ, donde cinco de estos fueron los más representativos de los productos relacionados reportados por la Farmacopea Británica de 2013.

**Abstract:** *In the present investigation the degradation of flumazenil (FMZ) in wastewater by gamma radiation and in a synthetic matrix by ultraviolet radiation (UV) as well as the intensification of both processes with oxidizing agents (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and Fenton reagent) is studied. The parameters that influence the degradation of FMZ such as the dose and irradiation time, the pH and the concentration of the oxidizing agents used were evaluated. The intensification of the photolysis process with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> caused an increase in the degradation of the drug compared to the process alone, while when combining the oxidizing agent with radiolysis, a decrease in the percentage of degradation was obtained. The best results were obtained by combining the processes with the Fenton reagent, achieving 100% degradation of the drug in both processes. The optimized radiolysis process was evaluated in real wastewater, with a degradation of 90% of the molecule. Through the process of radiolysis and gamma-Fenton, a total of 32 degradation products of the FMZ molecule were obtained, where five of these were the most representative of the related products reported by the British Pharmacopoeia of 2013.*

**Palabras Clave:** Degradación; Flumazenil; Radiación gamma; Radiación UV; Productos de degradación

**Keywords:** *Degradation; Flumazenil; Gamma radiation; UV radiation; Degradation products.*

## 1. Introducción

Los hábitos de consumo actuales incorporados en nuestra sociedad están generando una serie de residuos o microcontaminantes de los sistemas acuáticos, que años atrás no existían. Entre estas nuevas sustancias aparecen los fármacos, un amplio grupo de compuestos químicos utilizados en medicina veterinaria, prácticas agrícolas y salud humana. Después de su administración, estos medicamentos son absorbidos y



metabolizados por el organismo y luego excretados hacia las aguas residuales (Barboza, 2015; Torre et al., 2006).

Las benzodiazepinas (BZD) (benzo 1,4, diazepinas), son psicofármacos sintéticos que tienen en común las siguientes propiedades farmacológicas: son ansiolíticas, sedativas, hipnóticas, miorelajantes, anticonvulsivantes, son útiles en la medicación preanestésica y con dosis mayores como inductores de la anestesia general y para el mantenimiento de la misma (en realidad producen amnesia de la memoria reciente o anterógrada) (Valsecia et al., 2011).

El FMZ (Tabla 1), fármaco objeto de estudio de la presente investigación, es un derivado de imidazobenzodiazepina, es el único que antagoniza las acciones de las BZD sobre el sistema nervioso central. El mismo inhibe competitivamente la actividad en el sitio de reconocimiento de BZD en el complejo receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) / BZD. El FMZ es beneficioso para los pacientes con excesiva somnolencia después de utilizar BZD para diagnóstico o procedimientos terapéuticos. Se utiliza también como antídoto en el tratamiento de la sobredosis por BZD ya que invierte los efectos de las BZD por inhibición competitiva. Existen pruebas de que el FMZ es eficaz para la abstinencia prolongada a BZD, así como del efecto del fármaco en la reducción de la tolerancia a las BZD con resultados prometedores (Nelson et al., 2006; Saxon et al., 1997).

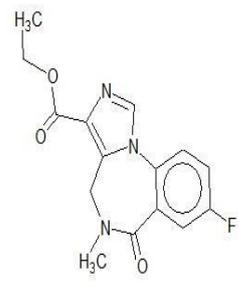
Fórmula molecular	$C_{15}H_{14}N_3FO_3$	
Peso molecular	303 g/mol	
Solubilidad en agua	1,04 mg/mL	
pKa	3,27	
log P	1,54	

Tabla 1. Propiedades físico- químicas del FMZ Fuente:(Wishart et al., 2018)

Una problemática que azota a la humanidad desde años atrás es la incapacidad de las plantas de tratamiento de residuales de degradar los compuestos orgánicos, lo que provoca la introducción de fármacos a diferentes cuerpos de aguas (Bagheri et al., 2016).



Una alternativa utilizada para el tratamiento de las aguas residuales contaminadas con fármacos y otras sustancias denominadas compuestos orgánicos persistentes es el empleo de los Procesos Avanzados de Oxidación (PAOs). Los PAOs son procesos físico-químicos que producen radicales libres muy reactivos, principalmente radicales hidroxilos ( $OH\bullet$ ) capaces de cambiar la estructura de las moléculas mediante el ataque radicalico, así como provocar su transformación en compuestos menos tóxicos y persistentes o su total descomposición en  $CO_2$  y  $H_2O$ . La característica fundamental de estos radicales es su poca selectividad, lo que los convierte en agentes oxidantes muy potentes y empleados en el tratamiento de aguas residuales ya que poseen una alta eficacia para la oxidación de la materia orgánica. Las principales ventajas de los PAOs son su flexibilidad frente a las variaciones de la calidad del afluente, así como las pequeñas dimensiones del equipamiento. Sin embargo, su principal desventaja y la causa de su limitada introducción en la industria es su costo de operación (Papoutsakis et al., 2015; Parker et al., 2017).

Entre los PAOs, las radiaciones gamma y UV constituyen dos de los procesos homogéneos con aporte de energía externa más ampliamente estudiados en el tratamiento de aguas contaminadas con compuestos orgánicos persistentes (BZD y antibióticos) (Kovačič et al., 2019; Rivera et al., 2013). La combinación de estos con agentes oxidantes y catalizadores, como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el reactivo Fenton, favorecen y agilizan la descomposición de dichos contaminantes (Markic et al., 2018; Yakabuskie et al., 2011).

La presente investigación pretende evaluar la degradación del flumazenil en aguas residuales con el empleo de radiaciones ionizantes y no ionizantes, así como su intensificación con agentes oxidantes y/o catalizadores. Además, determinar los productos de degradación del FMZ en soluciones acuosas mediante el uso de la radiación gamma.

## **2. Metodología**

### **Reactivos**



El FMZ ( $C_{15}H_{14}FN_3O_3$ ), 99.5 %; el ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ), 95-97 %; el sulfato de hierro heptahidratado ( $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ); el hidróxido de sodio (NaOH), 99 %; el iodato de potasio (KI), 99.5 %; el sulfito de sodio ( $Na_2SO_3$ ) fueron suministrados por MERCK; el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), 35 % (v/v); el ácido ortofosfórico ( $H_3PO_4$ ), 85 % por FLUKA; el acetonitrilo ( $C_2H_3N$ ) suministrado por Sigma-Aldrich.

El agua residual se obtuvo de la entrada de la planta de tratamiento de aguas residuales urbanas "María del Carmen" situada en el municipio Boyeros.

#### **Irradiador ISOGamma – LLCo**

El irradiador ISOGamma – LLCo utiliza fuentes selladas de radiación gamma (con el radionúclido  $^{60}Co$  como emisor) de un diámetro de 11 mm y 220 mm de altura. La actividad total máxima con que se puede cargar la instalación es de 888 TBq, 24 kCi. La cámara de irradiación de la instalación tiene forma cilíndrica con diámetro de 0,15 m, altura de 0,27 m y volumen de 5 L. La uniformidad de dosis máxima es del 20 % con una potencia de consumo de 2,2 kW.

#### **Degradación radiolítica del flumazenil**

El estudio de la degradación radiolítica se realizó a diferentes dosis de irradiación, pH de las disoluciones y concentraciones de los agentes oxidantes. Todas las muestras se prepararon y envasaron en frascos plásticos de 50 mL en el Laboratorio de Análisis Ambiental del InSTEC e irradiadas en el irradiador ISOGamma – LLCo ubicado en el CEADEN.

#### **Influencia de la dosis de irradiación en la degradación radiolítica del fármaco**

El estudio se realizó a 100, 250, 500, 750, 1000, 2500, 5000 Gy con una tasa de dosis de 3,473 kGy/h, en disoluciones de 20 mg/L de FMZ con tres réplicas en el experimento a los 1000 Gy.

#### **Radiación ultravioleta**

A escala de laboratorio se empleó una cámara UV con lámpara de mercurio de 254 nm (lámpara Philips TUV 11W) en cuyo interior se ubicaron dos vasos de precipitado de 250 mL y dos agitadores mecánicos a 400 rpm, para lograr que las disoluciones irradiadas fueran homogéneas.

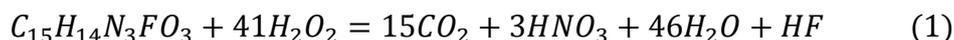


### Influencia del pH de la disolución en la degradación radiolítica del fármaco

El estudio se realizó en disoluciones de 20 mg/L de FMZ a pH 2, 3, 5, 7, 9 respectivamente, escogidos teniendo en cuenta los valores de  $pK_a:3,27$ . La dosis empleada fue de 100 Gy y la tasa de dosis de 3,473 kGy/h.

### Influencia del $H_2O_2$ en la degradación del fármaco

Las concentraciones de  $H_2O_2$  se escogieron teniendo en cuenta la concentración estequiométrica necesaria para la oxidación del fármaco como se muestra en la ecuación 1. En el caso del proceso con el reactivo Fenton, las concentraciones del oxidante ( $H_2O_2$ ) y del catalizador ( $Fe^{2+}$ ) varían según un diseño experimental  $3^2$ . Las condiciones de cada experimento se muestran en la tabla 2.



Cantidad de $H_2O_2$	$[H_2O_2]/[Fe^{2+}]$	$[H_2O_2]$ mmol/L	$[Fe^{2+}]$ mmol/L
	<b>10</b>	2,7	0,270
1	<b>29</b>	2,7	0,093
	<b>48</b>	2,7	0,056
	<b>10</b>	4,05	0,405
1,5	<b>29</b>	4,05	0,140
	<b>48</b>	4,05	0,084
	<b>10</b>	5,4	0,540
2	<b>29</b>	5,4	0,186
	<b>48</b>	5,4	0,113

Tabla 2. Condiciones experimentales del proceso Fenton. Fuente:elaboración propia



### **Técnicas analíticas: Cromatografía líquida de alta resolución**

La determinación de la concentración de los fármacos en el proceso de degradación se realizó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en un cromatógrafo SHIMADZU con un detector de arreglo de diodos SPD-M20A. Se utilizó una columna C18 con una longitud de 100 mm, diámetro interior de 4,6 mm, rellena de sílice esférica de 5  $\mu\text{m}$  con un flujo de 1 mLmin<sup>-1</sup> y un volumen de inyección de 10  $\mu\text{L}$  para ambos fármacos. Se empleó una longitud de onda de 230 nm y como fase móvil una mezcla de agua acidificada con ácido ortofosfórico a pH 2, metanol y tetrahidrofurano (76:17:7) (v/v).

### **Caracterización del agua residual real**

Los resultados de la DBO, DQO y la determinación de Fe se determinaron según los *Standard Methods* (Clesceri et al., 1992).

### **Análisis estadístico de los resultados**

Para el análisis estadístico de los resultados se utiliza el Excel donde se calcula la media, la desviación estándar y el intervalo de confianza.

## **3. Resultados y discusión**

Influencia de algunos parámetros físicos de la radiólisis y fotólisis

Dosis de irradiación

Con el aumento de la dosis se incrementa el porcentaje de degradación del FMZ. Se puede obtener una degradación total del fármaco para dosis superiores a 1000 Gy, no obstante, se decide realizar los experimentos a una dosis de 100 Gy, tasa de dosis 3,473 kGy/h y todos fueron duplicados para determinar la reproducibilidad del proceso. En el caso del rendimiento radiolítico (G - value), se puede observar en la Figura 1 que disminuye con el aumento de la dosis de radiación, con un valor máximo de 0,1376 mol/a a 100 Gy. Este fenómeno se produce debido a que, en las primeras etapas del proceso de radiación de la molécula, queda menos soluto (FMZ) con el cual el ( $\text{OH}\cdot$ ) puede reaccionar, provocando un aumento del número de posibilidades de recombinación entre las especies reactivas y una disminución de la cantidad de moléculas de soluto que se degradan por unidad de energía (Rivas-Ortiz et al., 2017; Wang et al., 2016; Wang et al., 2019).

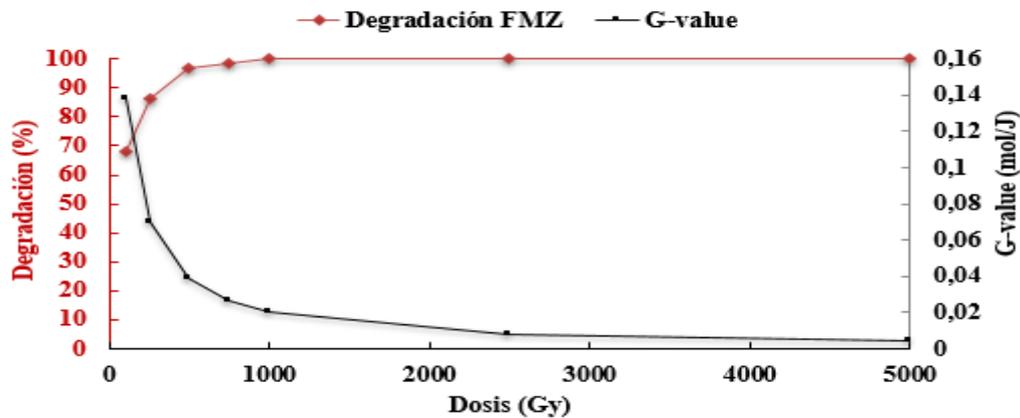


Figura 1. Influencia de la dosis de irradiación en la degradación y rendimiento radiolítico del FMZ.

$[FMZ]_0 = 20 \text{ mg/L}$ ,  $pH_0: 3$ ,  $TD = 3;47 \text{ kGy/h}$ . Fuente: elaboración propia.

### Estudio de degradación del flumazenil por radiación ultravioleta artificial

En el presente estudio se obtiene un 39,3% de degradación del fármaco al transcurrir 180 minutos de irradiación. La Figura 2 muestra la influencia de la radiación UV artificial en la degradación del FMZ. Resultados similares han sido reportados en el estudio de la degradación del diazepam donde se obtiene un 38% luego de 300 minutos de irradiación (González, 2018).

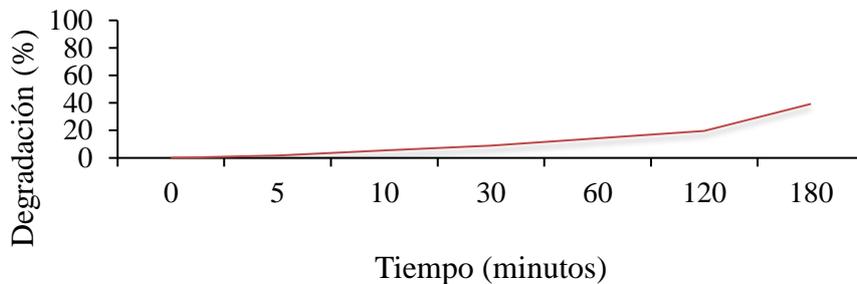


Figura 2. Influencia de la radiación UV artificial a escala de laboratorio en la degradación del FMZ.  $[FMZ]_0 = 20 \text{ mg/L}$ ,  $pH_0: 3$ ,  $P = 11 \text{ W}$ ,  $v_{agitación} = 400 \text{ rpm}$ ,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ . Fuente: elaboración propia.

### Influencia del pH de la disolución en la degradación del flumazenil

Los resultados obtenidos en los ensayos a diferentes valores de pH de la disolución se muestran en la Figura 3. La máxima degradación se obtiene a pH 3 (71% para radiación gamma y 40% para radiación ultravioleta). Este resultado está relacionado con el valor de  $pK_a: 3,27$  del FMZ correspondiente al grupo carbonilo que presenta en su estructura.



El rango de pH 2-5 es el más adecuado para garantizar una mayor degradación radiolítica, siendo esta menos eficiente en medios alcalinos. Este comportamiento se explica porque a valores de pH inferiores a los pKa las moléculas son más solubles en medio acuoso.

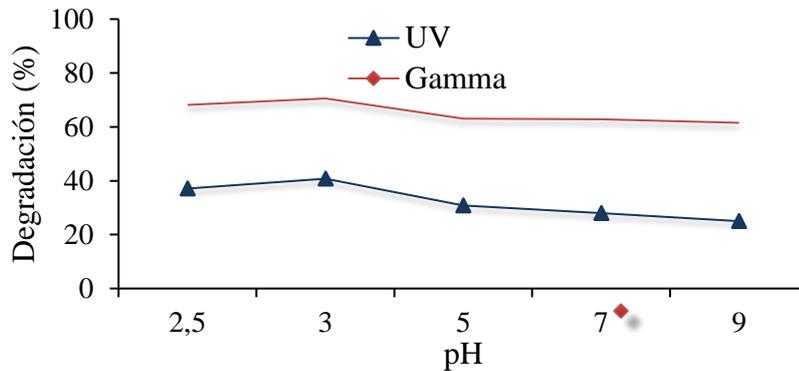


Figura 3. Influencia del pH de disolución en la degradación radiolítica, y fotolítica del FMZ. Fuente: elaboración propia.

### Influencia del peróxido de hidrógeno en la degradación del flumazenil

La figura 4 muestra como el empleo del  $H_2O_2$  en ausencia de radiación, solo degradó un 1% de FMZ. Para el caso de la degradación fotolítica la molécula se degrada hasta un 87,7% con 5,41 mmol/L de  $H_2O_2$  mientras que sin la combinación con el oxidante solo se alcanza un 37,1%, o sea, que la combinación de ambos procesos resulta ser un proceso efectivo para la degradación del FMZ. La degradación radiolítica no se ve favorecida con la intensificación con  $H_2O_2$ , degradándose el fármaco hasta un 51,1% con 4,06 mmol/L, mientras que sin la adición del mismo se alcanza un 68,1%. La adición de  $H_2O_2$  aumenta la eficiencia del proceso de fotólisis para la remoción de los contaminantes en medio acuoso, donde al aumentar la concentración del mismo aumenta el porcentaje de degradación del FMZ. En el caso del proceso de radiólisis se obtuvo que el aumento de la concentración de  $H_2O_2$  no presupone un aumento del porcentaje de degradación del fármaco. Esto está relacionado a que el exceso de  $H_2O_2$  produce altas concentraciones de  $OH\cdot$ , dando lugar a reacciones de recombinación que provocan una disminución o ninguna variación de la degradación con el aumento de la concentración de  $H_2O_2$  en el medio.

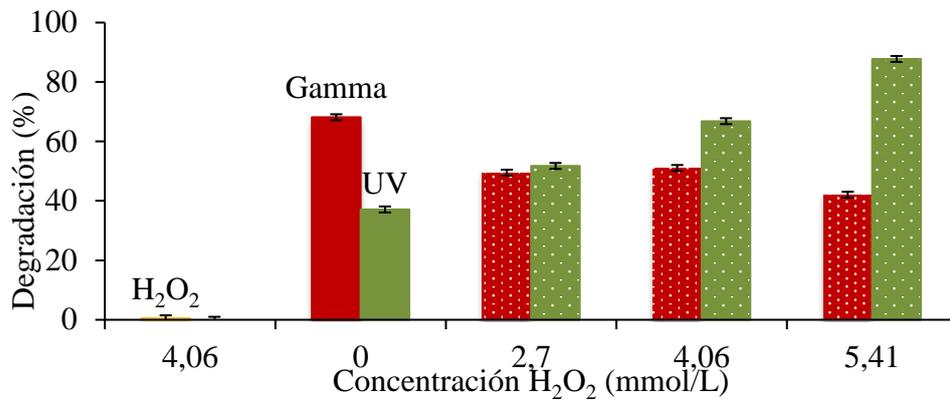


Figura 4. Influencia de la adición de peróxido de hidrógeno en la degradación del FMZ. Fuente: elaboración propia.

### Influencia del reactivo Fenton en la degradación del flumazenil

[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]/[Fe <sup>2+</sup> ]	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (mmol/L)	[Fe <sup>2+</sup> ] (mmol/L)	Degradación %		
			Fenton	γ-Fenton	UV-Fenton
10	5,4	0,540	87,0	100	100
29	5,4	0,186	75,7	100	100
48	5,4	0,113	73,2	98,4	100
10	2,7	0,270	89,0	100	100
29	2,7	0,093	83,0	97,1	100
48	2,7	0,056	87,9	98,2	100
10	4,05	0,405	84,1	96,2	100
29	4,05	0,140	79,5	97,6	100
48	4,05	0,084	88,2	98,0	100

Tabla 3. Evaluación de la degradación del FMZ intensificado con reactivo Fenton. Fuente: elaboración propia



Con el objetivo de estudiar el comportamiento de la degradación del fármaco ante la presencia del reactivo Fenton se realizó un diseño experimental  $3^2$  (Tabla 3) para el cual se tomaron diferentes concentraciones de  $H_2O_2$  y  $Fe^{2+}$  con el objetivo de elucidar la combinación que produce una mayor degradación de la molécula de FMZ en las soluciones sintéticas preparadas para su estudio partiendo de la relación estequiométrica obtenida en la reacción de mineralización del FMZ.

Se puede apreciar que el empleo del reactivo Fenton para la degradación del FMZ resulta ser un proceso que arroja resultados favorables, mientras que la combinación de ambos procesos garantiza un porcentaje de degradación superior al 96% y un 100% de degradación para la mayoría de las combinaciones.

### **Degradación del flumazenil empleando Procesos Avanzados de Oxidación en una matriz de real de agua residual**

Cuando fueron optimizados todos los PAOs para la degradación del FMZ, así como, su combinación con agentes oxidantes en matrices sintéticas, se procedió a evaluar los resultados obtenidos en un sistema real para el proceso gamma-Fenton. Para ello se obtuvo una muestra de agua residual a la entrada de la planta de tratamiento de residuales líquidos "María del Carmen", situada en el municipio Boyeros. Al combinar el reactivo Fenton con el proceso de radiólisis se obtiene un incremento en la degradación del FMZ en comparación con los resultados aportados por el proceso sin intensificar. Para un tiempo de reacción de 5 minutos, la combinación de la radiación gamma con el reactivo Fenton, conduce a la degradación de un 90% de la molécula de FMZ.

### **Estudios de los productos de degradación del flumazenil**

Una de las principales preocupantes, en los estudios de degradación de fármacos mediante el uso de FMZ, es la evaluación de la toxicidad de los productos de degradación que quedan en el agua tratada una vez eliminada la molécula cuando el proceso no alcanza un 100% de mineralización. Por ellos se realizó un estudio de los principales productos de degradación del FMZ empleando radiación gama con una tasa de dosis de 2,84 kGy/h.



En el proceso de irradiación del FMZ se obtuvieron un total de 32 compuestos. En la tabla 4 se muestran los productos de degradación más representativos del estudio, los cuales corresponden a los productos de degradación reportados en la Farmacopea Británica del 2013 (Pharmacopoeia, 2013) para los ocho productos relacionados del FMZ. Como se puede apreciar los principales productos de degradación obtenidos se corresponden principalmente a los productos relacionados 1,2,3 y 4.

m/z	Nombre	Estructura	FG	CR
228,370	3-Amino-5-metil-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepina-6-ona		<a href="#">C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O</a>	1
				2
				4
250.290	(7S) -11-Oxo-2,4,10-triazatetracilo [10.4.0.02,6.07,10] hexadeca-1 (16), 3,5,12,14-pentaeno-5-carbonitrilo		<a href="#">C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O</a>	1
				2
				4
270,450	3-(metoximetil)-5,8-dimetil-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina-6-ona		<a href="#">C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></a>	1
				2
				3
284,477	15-fluoro-2,4,8,9-tetrazatetracilo [11.4.0.02,6.08,12]heptadeca-1 (13), 3,5,9,11,14,16-ácido heptano-5-carboxílico		<a href="#">C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub></a>	1
				2
				4



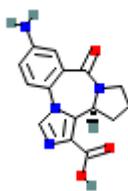
298,503	(7S)-15-amino-12-oxo-2,4,11-triazatetraciclo[11.4.0.02,6.07,11]heptadeca-1 (17), 3,5,13,15-ácido pentaeno-5-carboxílico		<a href="#">C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub></a>	1 2 3 4
FG: fórmula global; CR: compuestos relacionados				
<b>CR-1)</b> ácido 8-fluoro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepina-3-carboxílico.				
<b>CR-2)</b> etil-8-hidroxi-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4 Himidazo (1,5a) (1,4) benzodiazepina -3-carboxilato.				
<b>CR-3)</b> etil-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepina-3-carboxilato.				
<b>CR-4)</b> etil8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo (1,5-a) (1,4) benzodiazepina-3-carboxilato.				

Tabla 4. Productos de degradación del FMZ. Fuente:(Pharmacopoeia, 2013)

#### 4. Conclusiones

- 1) El empleo de las radiaciones UV y gamma demostraron ser procesos eficientes para la degradación del FMZ en matrices acuosas.
- 2) En la matriz sintética, los mejores resultados se obtienen al combinar el reactivo Fenton con la radiación gamma y UV, obteniéndose un 100% de degradación a los 5 y 60 minutos respectivamente.
- 3) El proceso de radiólisis intensificado con reactivo Fenton, en una matriz real de agua residual, garantiza un 90% de degradación del FMZ luego de solo 5 minutos de irradiación.
- 4) Mediante el proceso de radiólisis y gamma-Fenton se obtuvieron un total de 32 productos de degradación de la molécula de FMZ, donde cinco de estos fueron



los más representativos de los productos relacionados 1,2,3 y 4 reportados por la Farmacopea británica de 2013.

Se recomienda realizar estudio de degradación del FMZ mediante el proceso foto-Fenton con la matriz de agua residual real, debido a que este proceso fue el más eficiente energéticamente. Medir la concentración del carbono orgánico total (COT) para todos los estudios y determinar el porcentaje de mineralización del FMZ, ya que este parámetro es de suma importancia para determinar la factibilidad del uso de un proceso avanzado de oxidación frente otro proceso y la combinación de estos con agentes oxidantes.

## **5. Referencias bibliográficas**

- Bagheri, H., Afkhami, A., & Noroozi, A. (2016). Removal of pharmaceutical compounds from hospital wastewaters using nanomaterials: a review. *Analytical Bioanalytical Chemistry Research*, 3(1), 1-18.
- Barboza, L. S. (2015). Control borroso para la valoración del impacto ambiental generado por contaminantes emergentes en aguas residuales hospitalarias. *Gestión y Ambiente*, 18(1), 81-93.
- Clesceri, L., Greenberg, A. E., & Trussell, R. R. (1992). Métodos normalizados para el análisis de aguas potables y residuales. *Ed. Díaz de Santos, SA Madrid, España*, 4-187.
- González, M. M. (2018). Degradación del Diazepam por radiación ultrasónica, gamma y ultravioleta (solar-artificial). *Trabajo de Diploma. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana*.
- Kovačič, A., Gys, C., Kosjek, T., Covaci, A., & Heath, E. (2019). Photochemical degradation of BPF, BPS and BPZ in aqueous solution: Identification of transformation products and degradation kinetics. *Science of The Total Environment*, 664, 595-604.
- Markic, M., Cvetnic, M., Ukc, S., Kusic, H., Bolanca, T., & Bozic, A. L. (2018). Influence of process parameters on the effectiveness of photooxidative treatment of pharmaceuticals. *Journal of Environmental Science Health, Part A*, 53(4), 338-351.
- Nelson, L., Flomenbaum, N., Goldfrank, L., Hoffman, R., & Howland, M. (2006). Antidotes in depth: Flumazenil., 1112-1117.
- Papoutsakis, S., Miralles-Cuevas, S., Gondrexon, N., Baup, S., Malato, S., & Pulgarin, C. (2015). Coupling between high-frequency ultrasound and solar photo-Fenton at pilot scale for the treatment of organic contaminants: An initial approach. *Ultrasonics sonochemistry*, 22, 527-534.
- Parker, A. M., Lester, Y., Spangler, E. K., Von Gunten, U., & Linden, K. G. (2017). UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> advanced oxidation for abatement of organophosphorous pesticides and the effects on various toxicity screening assays. *Chemosphere*, 182, 477-482.
- Pharmacopoeia, B. J. V. I. (2013). London: The Stationery Office. 125-127.
- Rivas-Ortiz, I. B., Cruz-González, G., Lastre-Acosta, A. M., Manduca-Artiles, M., Rapado-Paneque, M., Chávez-Ardanza, A., . . . Jáuregui-Haza, U. J. (2017). Optimization of radiolytic



**III Convención Científica Internacional 2021**  
**Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas**  
**La Innovación, contribuciones, desafíos y perspectivas para el Desarrollo Sostenible**

- degradation of sulfadiazine by combining Fenton and gamma irradiation processes. *Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry*, 314(3), 2597-2607.
- Rivera, U. J., Sánchez, P. M., Ferro, G. M. Á., Prados, J. G., & Ocampo, P. R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268-1287.
- Saxon, L., Hjemdahl, P., Hiltunen, A., & Borg, S. (1997). Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal—a double-blind pilot study. *Psychopharmacology*, 131(2), 153-160.
- Torre, J. A. C., LEHMANN, A. H., GONZÁLEZ, C., CARMONA, E. M., & MUÑOZ, A. H. (2006). Presencia de fármacos en aguas residuales y eficacia de los procesos convencionales en su eliminación. *Cátedra de Ingeniería Sanidad y Ambiente de la ETS Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos, Universidad Politécnica de Madrid*.
- Valsecia, M., & Malgor, L. (2011). Farmacología de las Benzodiazepinas y de la Transmisión Gabaérgica. *Psicofarmacología . Argentina*.
- Wang, J., & Chu, L. (2016). Irradiation treatment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in water and wastewater: an overview. *Radiation Physics Chemistry*, 125, 56-64.
- Wang, J., Zhuan, R., & Chu, L. (2019). The occurrence, distribution and degradation of antibiotics by ionizing radiation: an overview. *Science of the Total Environment*, 646, 1385-1397.
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., . . . Sayeeda, Z. J. N. a. r. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.
- Yakabuskie, P., Joseph, J., Keech, P., Botton, G., Guzonas, D., & Wren, J. (2011). Iron oxyhydroxide colloid formation by gamma-radiolysis. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(15), 7198-7206.