

DEGRADACIÓN RADIOLÍTICA DE LA DOPAMINA EN SOLUCIÓN ACUOSA

RADIOLYTIC DEGRADATION OF DOPAMINE IN AQUEOUS SOLUTION

Guadalupe Albarrán¹, Alejandro Rodríguez¹, Edith Mendoza¹

(1) Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Nucleares, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, Cd. de México, 04510, México.
(e-mail: albarran@nucleares.unam.mx)

Recibido: 25/05/2022 - Evaluado: 01/06/2022 - Aceptado: 27/06/2022

RESUMEN

Soluciones acuosas de dopamina (DA) 1 mol/L y $K_3Fe(CN)_6$ saturada con N_2O se usó para determinar el rendimiento radiolítico, dando 0.037 y 0.140 $\mu\text{mol/J}$ para el 5-hidroxdopamina y 6-hidroxdopamina respectivamente. El análisis se realizó por cromatografía de líquidos con detectores de arreglo de diodo y masas. La degradación inducida por la radiación ionizante a 9.1 kGy para una solución acuosa de DA con concentración 0.15 mmol/L, fue de 98 % de degradación en la solución airada, mientras que fue de 96 % de degradación en la solución sin oxígeno. Las gráficas de la demanda de oxígeno químico (COD) vs dosis de radiación mostraron una pendiente negativa mayor para la solución con oxígeno, dando un valor de 1.35 mg $O_2/L/kGy$, para la solución libre de oxígeno un valor de 0.57 mg $O_2/L/kGy$. En la solución que contiene oxígeno la degradación fue más rápida que en la solución libre de oxígeno.

ABSTRACT

Aqueous solutions of dopamine (DA) 1 mol/L and $K_3Fe(CN)_6$ saturated with N_2O were used to determine the radiolytic yield, giving 0.037 and 0.140 $\mu\text{mol/J}$ for 5-hydroxydopamine and 6-hydroxydopamine, respectively. The analysis was performed by liquid chromatography with diode array and mass detectors. The degradation induced by ionizing radiation at 9.1 kGy for an aqueous solution of DA with a concentration of 0.15 mmol/L, it was 98% degradation in the aerated solution, while it was 96% degradation in the solution without oxygen. The graphs of the chemical oxygen demand (COD) vs radiation dose showed a greater negative slope for the solution with oxygen, giving a value of 1.35 mg $O_2/L/kGy$, for the solution free of oxygen a value of 0.57 mg $O_2/L/kGy$. In the oxygen-containing solution the degradation was faster than in the oxygen-free solution.

Palabras clave: radiólisis, rendimiento radiolítico, COD, degradación
Keywords: radiolysis, radiolytic yields, COD, degradation

INTRODUCCIÓN

La dopamina (DA) es una hormona endógena del grupo de las catecolaminas denominada así por poseer en su estructura al 3,4-dihidroxifenilo catecol y una cadena lateral etilamino (Bahena *et al.*, 2000). Como fármaco, la DA actúa simulando la acción del sistema nervioso simpático, promoviendo el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, a su vez, promueve el incremento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y provoca dilatación de los vasos sanguíneos renales (Meana & García 2008). Además, la DA presenta un alto potencial genotóxico ya que modifica y daña al ADN (Stokes *et al.*, 1999). Por tales motivos es de gran interés su determinación y estudio con diferentes métodos y condiciones, en particular aquellas relacionadas con el tratamiento de las aguas residuales de la industria farmacéutica para la conservación del ambiente.

Existen algunos trabajos sobre la degradación de la DA mediante enzimas y reacciones metabólicas. Aunque no se han informado trabajos sobre la degradación de la DA en desechos acuosos de industrias farmacéuticas. Actualmente los procesos de oxidación avanzados (AOPs por sus siglas en inglés) son frecuentemente utilizados para degradar contaminantes emergentes de aguas residuales provenientes de la síntesis de fármacos entre otros muchos contaminantes. Estos procesos utilizan al radical OH para oxidar a los compuestos orgánicos llevándolos hasta su mineralización formando bióxido de carbono y agua (Wang *et al.*, 2020; Roy & Moholkar 2020; Rekhate, & Srivastava 2020).

Los AOPs transforman al contaminante químicamente, también son útiles para destruir contaminantes que resisten otros métodos de tratamiento principalmente el biológico, por otra parte, pueden tratar contaminantes con baja concentración y permiten transformar contaminantes refractarios en biodegradables. Todos los AOPs utilizan el radical OH para llevar al cabo la reacción de oxidación hasta la completa destrucción de los contaminantes (mineralización).

La dopamina ha sido degradada casi en su totalidad usando un método con luz ultra-violeta y la reacción de fotoelectrón Fentón (Brillas *et al.*, 2016). Utilizando la reacción Fentón con H₂O₂ y un quelato ferroso o mediante una reacción redox de Fe²⁺-EDTA/ascorbato, en los dos casos se formaron 3 productos monohidroxilados de la DA (Slivka & Cohen 1985). Richter y Waddell (1983), utilizaron un acelerador de electrones para producir el radical OH en una solución acuosa de DA; a partir del agua se forma el radical OH que reacciona con la DA oxidándola para generar el radical orto-semiquinona y continuando con su degradación forma 3 productos hidroxilados.

El propósito de este trabajo es determinar el rendimiento radiolítico de los productos primarios, a bajas dosis de radiación, de una solución acuosa de DA que contiene K₃Fe(CN)₆ y saturada con N₂O. La determinación de la degradación en soluciones acuosas a altas dosis de radiación, en ausencia o presencia de oxígeno, en ambos casos mediante oxidación radiolítica usando los rayos gamma provenientes de una fuente de cobalto-60. En otra etapa, se determina la degradación de la DA y de los productos formados mediante la demanda química de oxígeno (COD por sus siglas en inglés).

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

Clorhidrato de dopamina, 5-hidroxidopamina (5-HDA), bromohidrato de 6-hidroxidopamina (6-HDA) fueron de la más alta pureza encontrados en el mercado. El ferricianuro de potasio, sulfato ferroso amoniacal hexahidratado, sulfato cúprico pentahidratado, los ácidos acético, sulfúrico y fosfórico, así como también metanol, fosfato de sodio monohidratado, la sal de sodio del ácido hexensulfónico y el ácido sulfámico, todos estos compuestos fueron adquiridos de la compañía Aldrich-Sigma. El ácido ascórbico fue adquirido de la compañía Merck, el N₂O con una pureza de 99.5 % y He de ultra alta pureza fueron adquiridos de Praxair. El agua desionizada utilizada para las muestras irradiadas y para la preparación de los estándares fue obtenida en el laboratorio con un sistema de purificación Direct-Q 3UV de la compañía Millipore. La solución etanólica estándar de biftalato de potasio de 300

mg/L y los tubos de digestión para las pruebas COD de "intervalo ultra bajo" (0.7-40.0 mg/L) se adquirió de la marca Hach.

Preparación de las muestras e irradiación

Se preparó inicialmente una soluciones acuosas de DA 1 mmol/L para su posterior irradiación de la siguiente manera: a) se adicionó 1 mmol/L de $K_3Fe(CN)_6$ a esa solución, de la cual se colocó 4 mL en un vial para irradiación y se selló herméticamente con tapones de hule Thermogreen LB-1 b, se saturó con N_2O mediante el uso de agujas hipodérmicas; b) 4 mL de la solución inicial se colocaron en viales para irradiación y se sellaron herméticamente y el oxígeno residual fue eliminado pasando un flujo de helio; c) 4 ml de la solución fue irradiada en tubos abiertos conteniendo el oxígeno del aire. Los viales y tubos fueron irradiados en una fuente de rayos gamma de cobalto-60 (Gammabeam 651 PT, MDS Nordion) a diferentes dosis con una razón de dosis de 103 Gy/min, determinado con el dosímetro ferroso-cúprico (Spinks & Woods 1990).

Análisis de los productos radiolíticos

Las muestras fueron analizadas inmediatamente después de la irradiación en un cromatógrafo de líquidos de alta eficiencia (Agilent Technologies Serie 1100 System) equipado con un detector de arreglo de diodos, el cual está acoplado con el programa Chemstation usado para el control de los datos adquiridos, espectros en formato 3D. Con el uso del detector de arreglo de diodos se utilizó una columna Dionex Acclaim Mixed-Mode WCX – 1 de 4.6 x 150 mm, de 5 μ m de tamaño de partícula, se utilizó para separar los productos radiolíticos formados. El eluyente usado fue una solución acuosa de ácido hexensulfónico (sal de sodio) 2 mmol/L y una solución acuosa de ácido acético al 1% (98:2) con un flujo de 0.45 mL/min. Los productos fueron identificados por su tiempo de retención y por sus espectros UV, los cuales fueron comparados con muestras auténticas. Para cuantificar los productos formados los picos del cromatograma fueron integrados en su longitud de onda máxima. La concentración fue determinada de las áreas usando curvas analíticas preparadas con anterioridad de muestras de referencia y el programa OrigenPro 2015. También, se analizaron muestras utilizando un detector de masas de interface de ionización electrospray de polaridad con ion negativo que está acoplado al sistema de cromatografía indicado arriba. En este caso se usó la misma columna Dionex y como eluyente 20 % de metanol y 80 % de agua acidificada con 1 % de ácido acético, un flujo de 0.45 ml/min. Las condiciones del detector de masas fueron con los parámetros siguientes: el voltaje del capilar fue de 4 kV, la temperatura del gas de secado 350 °C, El detector de masas fue manualmente afinado ("tuned") la masa total de scan de 100 a 230 unidades (Da) y se realizó usando un fragmentador en 70 V, además, se hizo la detección de modo SIM (204 DA) para los productos formados con un ancho de banda de 2 Da.

Demanda de oxígeno químico.

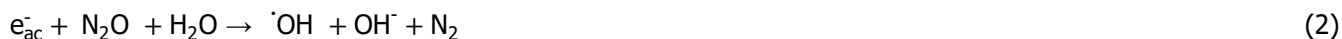
El COD es una medida del oxígeno equivalente de la materia orgánica contenida en una muestra que es susceptible a una oxidación por un oxidante fuerte. a una solución de Hach Ultra-Low Range se adicionaron alícuotas de 2 mL de la solución irradiada, posteriormente se sometieron a un calentamiento por 2 hora a 150 °C en un reactor de la marca Hach. Las muestras se enfriaron a temperatura ambiente y se analizaron usando un espectrofotómetro de UV con detector de arreglo de diodos (Agilent Technology). Previamente se preparó una curva de calibración de una solución estándar de COD de 40 mg/L de biftalato ácido de potasio. Todos los experimentos fueron realizados tres veces como mínimo.

CONSIDERACIONES TEÓRICAS

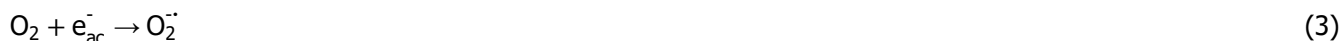
El agua al ser irradiada con radiación ionizante (rayos gamma, electrones o partículas con alta energía) sufre un rompimiento que lleva a formar diferentes especies y moléculas, la siguiente reacción ilustra los principales productos de esta radiólisis (Spinks & Woods 1990).



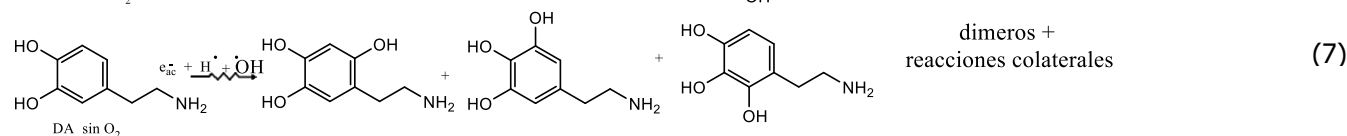
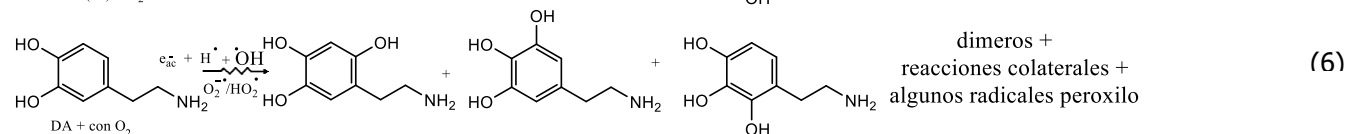
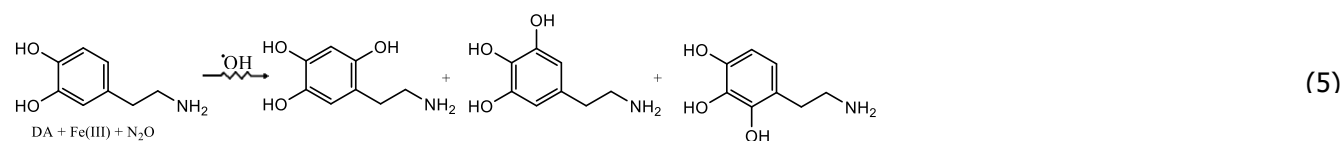
Por otro lado, si el agua es saturada con N_2O antes de ser irradiada, el electrón acuoso (e_{ac}^-) es cuantitativamente convertido a radicales OH. Esta reacción es muy rápida ya que tiene una constante de velocidad de $k = 9.1 \times 10 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Buxton *et al.*, 1988).



Las soluciones que contienen aire, los electrones acuosos y los átomos de hidrógeno formados durante la radiólisis del agua, reaccionan con el oxígeno formando las siguientes dos nuevas especies.



Así, los radicales libres formados en la radiólisis del agua interaccionaran con la DA en solución. Los resultados dependen de la dosis y las condiciones en que la solución fue irradiada de acuerdo con las siguientes reacciones:



Si la solución contiene el ferricianuro de potasio y está saturada con óxido nitroso e irradiada a bajas dosis, entonces es posible obtener productos primarios y una cantidad depreciable de productos secundarios. Por esta razón obtenemos tres productos principalmente por el ataque del radical OH a las posiciones libres del anillo aromático, y por impedimento estérico no es factible el ataque del radical a la posición ipso (reacción 5).

En la reacción (6), hay oxígeno molecular en la solución, el cual rápidamente reacciona con el electrón acuoso y con el átomo de hidrógeno (reacciones (3) y (4)). La concentración de los radicales formados en estas reacciones varía con el pH de la solución y en la etapa de equilibrio tiene un pK_a de 4.8 (Bielski *et al.*, 1985). Estos radicales reaccionan lentamente con el anillo aromático, sin embargo, estos radicales reaccionan rápidamente con los radicales centrados en el carbono produciendo radicales peroxilo, los cuales pueden ser atacados por otra molécula de oxígeno y formar tetraóxidos, estos últimos son intermediarios de vida media corta y decaen por diferentes caminos (von Sonntag *et al.*, 1997). Además de que está presente en la solución irradiada, el radical OH reacciona con una constante de velocidad mayor produciendo 2-hidroxi-dopamina (2-HDA), 5-hidroxi-dopamina (5-HDA) y 6-hidroxi-dopamina (6-HDA).

En el caso de que la solución irradiada no contenga oxígeno (reacción (7)) todos los radicales libres del agua están en la solución; tanto el electrón acuoso como el átomo de hidrógeno son reductores y únicamente el radical hidroxilo es una especie oxidante. Estos radicales están en competencia para reaccionar con la DA, por lo que se tienen reacciones tanto de reducción como de oxidación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Productos radiolíticos y rendimiento radiolítico

Para este caso se requiere de irradiar las muestras a dosis bajas con el fin de no obtener productos secundarios provenientes de una dosis de irradiación prolongada. El $K_3Fe(CN)_6$ oxida los radicales intermediarios formados por ataque del radical OH, para producir los respectivos productos estables e inhibiendo la formación de dímeros. El N_2O como se indicó en la parte teórica reacciona con el electrón acuoso produciendo radicales OH, haciendo esta solución fuertemente oxidante.

La figura 1 muestra la separación de los productos radiolíticos formados en una solución irradiada de DA 1 mmol/L, conteniendo 1 mmol/L de $K_3Fe(CN)_6$ y saturada con N_2O . Este cromatograma se realizó usando el detector de masas en las condiciones mencionadas para este experimento. En el cromatograma de ES negativo obtenido a 204 Da, se observa la formación de 2-HDA, 5-HDA y 6-HDA producidas por el ataque del radical OH al anillo aromático a las posiciones 2, 5 y 6. El análisis cromatográfico se realizó también por ES negativo en forma de scan, no se encontró la presencia de la hidroxiquinona y del hidroxicatecol, esto se debe a que el radical OH no atacó la posición ipso de la cadena etilamino, puesto que no se encontró un pico de 125 Da.

El grupo -OH es un director orto-para, esto hace que las posiciones 2, 5 y 6 sean las que contienen una densidad electrónica mayor, además de que el grupo etilamino es un grupo activante débil que dirige a la posición orto, esto hace que el radical OH que es un electrófilo fuerte ataque estas posiciones. En este caso la posición 6 es la más atacada por el radical OH en comparación con la posición 5, y siendo la posición 2 menos atacada por impedimento estérico, lo cual se refleja en su rendimiento radiolítico. En tiempo de retención de 20 minutos aparece un producto no identificado y tiene una masa de 204 Da, este se encuentra en muy pequeña concentración.

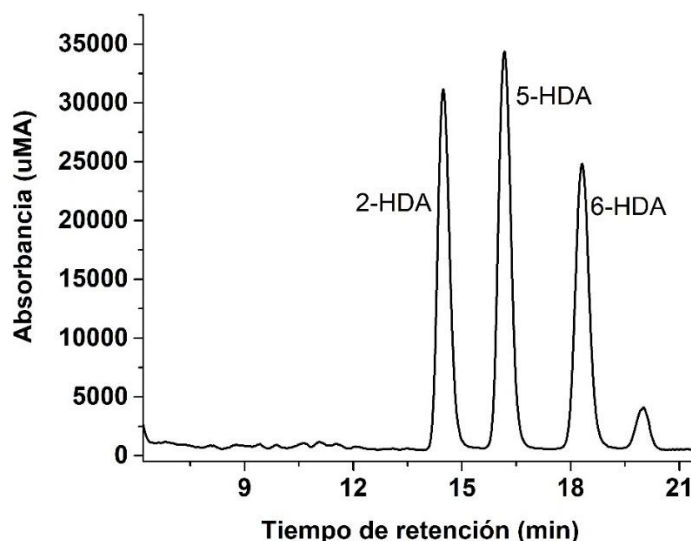


Fig. 1: Cromatograma SIM 204 analizado con el detector de masa de la separación de los productos radiolíticos de una solución acuosa 0.15 mmol/L de DA, saturada con N_2O y conteniendo 1mmol/L de $K_3Fe(CN)_6$, irradiada a una dosis de 103 Gy.

Para determinar el rendimiento radiolítico, se utilizó el detector de arreglo de diodos, con las condiciones indicadas en el análisis de los productos radiolíticos, para lo cual se realizaron inicialmente curvas de calibración de los compuestos esperados. Posteriormente, muestras del tipo (a) fueron irradiadas a 6 diferentes tiempos hasta 18 minutos a una razón de dosis de 12.6 Gy/min, como se muestra en la figura 2. En este caso únicamente se obtuvieron datos para los productos 5HDA y 6HDA, el 2-HDA se obtuvo en muy pequeña cantidad a las dosis utilizadas.

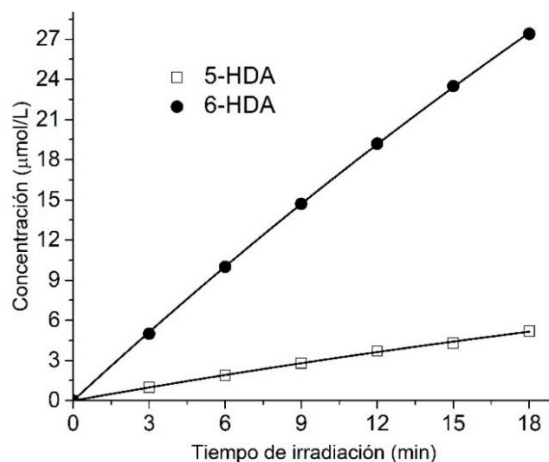


Fig. 2: Curvas de concentración de los productos radiolíticos formados de la DA irradiada en función del tiempo de irradiación a razón de dosis de 12.6 Gy/min.

Mediante una ecuación dada por Albarrán y Schuler (2003), se realizaron los cálculos para determinar los rendimientos del 5-HDA siendo de $0.047 \mu\text{mol/J}$ y para 6-HDA de $0.140 \mu\text{mol/J}$.

Degradación de la DA con y sin oxígeno

Para realizar la degradación de la DA, también se utilizó el detector de arreglo de diodos, para lo cual se consideró una cantidad menor a la utilizada en la parte de la radiólisis. La razón por la cual se utiliza una concentración de 0.15 mmol/L es principalmente porque el nitrógeno interfiere en la determinación del COD (que se verá más adelante), por otra parte, no se encontraron datos en la literatura de las concentraciones de la DA e aguas residuales provenientes principalmente de las industrias farmacéuticas. Así, soluciones acuosas de DA fueron irradiadas de 1.5 a 9.1 kGy en presencia y ausencia de oxígeno. La degradación de la DA se monitoreó por el cambio de la concentración mediante cromatografía de líquidos inmediatamente después de la irradiación. Como se puede observar en la figura 3, bajo las condiciones estudiadas, la concentración de la DA disminuye conforme aumenta la dosis absorbida de irradiación de forma exponencial. Cuando la dosis de irradiación fue de 9.1 kGy la degradación de la DA en medio airado fue de 98 % mientras que sin oxígeno la degradación fue de 96%. En estos experimentos se puede observar que la degradación de la DA fue más rápida en la solución que contiene oxígeno, ya que existen más especies oxidantes que degradan a este compuesto comparado con la solución que no contiene oxígeno donde hay dos especies reductoras y una oxidante.

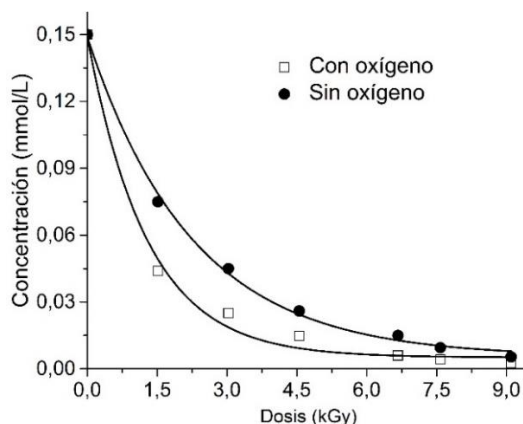


Fig. 3: Degradación de la DA en función de la dosis de irradiación.

La figura 4 muestra los cromatogramas obtenidos a una dosis de 4.6 kGy de una solución que contiene oxígeno y otra no, analizadas con el detector de arreglo de diodos. Los cromatogramas muestran que en la solución sin aire presenta menor producción de productos radiolíticos debido a las reacciones de óxido-reducción que se llevan a cabo. En la solución que contiene aire la producción de los compuestos formados es mayor ya que existen únicamente especies oxidantes que atacan a la DA, por lo que también se presentan otros picos que corresponden a productos secundarios formados por el ataque de los radicales oxidantes a la 6- y 5-HDA o fracciones de la DA degradada, ya que las soluciones recibieron una dosis alta de radiación.

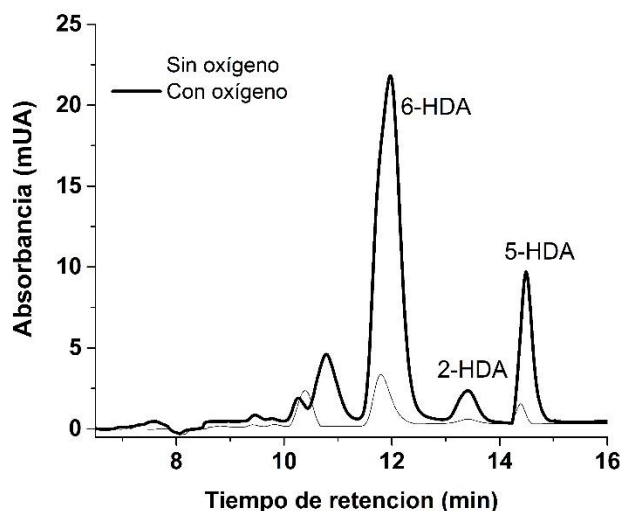


Fig. 4: Cromatogramas sobrepuestos de la descomposición de soluciones acuosas 0.15 mmol/L de DA (—) sin oxígeno (—) con oxígeno irradiada a una dosis de 4.6 kGy.

El cambio de la concentración de la 6-HDA en función de la dosis absorbida (formación y destrucción) en presencia y ausencia de oxígeno se muestra en la figura 5. En presencia de aire su formación es más rápida y en 1.5 kGy muestra su máxima producción, así como también su degradación es más rápida ya que en 6.1 kGy desaparece por completo, comparada con la muestra sin aire donde su producción es menor en 1.5 kGy, este producto es más lento en degradarse en estas condiciones, ya que se degrada totalmente hasta 9.1 kGy.

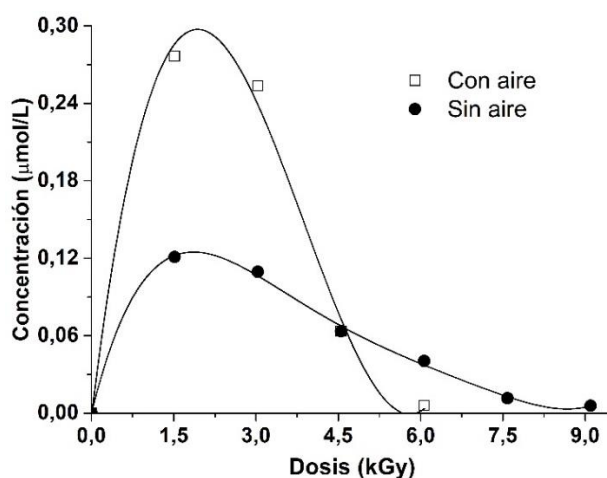
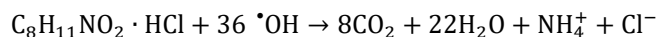


Fig. 5: Formación y destrucción de la 6-HDA en función de la dosis absorbida y observada a 266 nm.

Considerando que la DA utilizada en este estudio se encuentra como clorhidrato y que durante la degradación radiolítica se pudo haber formado cloruro de amonio. Si deseáramos mineralizar la DA, considerando la reacción de oxidación por el radical OH, la reacción sería la siguiente:



Demanda de oxígeno químico

La preparación, digestión y análisis de las muestras irradiadas para las pruebas de COD se realizaron de acuerdo con lo mencionado en la parte experimental, sin embargo, se añadió 0.7 mg de H₃NSO₃ (ácido sulfámico) con el propósito de no tener interferencia del grupo amino en la determinación del COD ya que derivados del nitrógeno interfieren fuertemente en esta determinación, razón por la cual también se disminuyó la concentración de la DA para este análisis. Además, se eliminaron las muestras que contenían ferricianuro de potasio y el óxido nítrico, puesto que también interfieren en la determinación de COD.

Las lecturas de absorbancia obtenidas en cada muestra fueron transformadas a los valores de COD en mg O₂/L, considerando la curva de calibración previamente realizada con biftalato ácido de potasio. Una vez calculados los valores de COD para las muestras de los experimentos, se construyó una gráfica de COD en función de la dosis absorbida (figura 6).

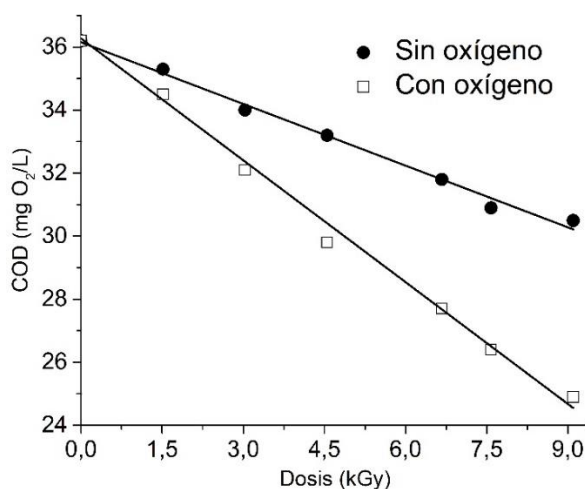


Fig. 6: Variación del COD (mg O₂/L) de la DA como función de la dosis absorbida.

Como puede observarse en la Figura 6, la COD disminuye en función de la dosis absorbida. Esta tendencia fue la esperada, es decir, a mayores dosis la degradación de la DA y sus productos radiolíticos formados en la radiólisis es mayor, esto hace que la cantidad de oxidante (reactivo Hach) necesario para llevar la reacción hasta CO₂ y H₂O sea menor ya que la cantidad de materia orgánica es menor.

En presencia y ausencia de aire, con una dosis de 1.5 kGy, el valor de COD es de 34.52 y 35.30 mg O₂/L, sin embargo, la COD en medio aireado disminuye más rápido que en ausencia de oxígeno. Con dosis de 3.03 a 9.1 kGy la diferencia de COD se hizo cada vez más notable, en medio aireado ya que hay más radicales oxidantes (reacción 3 y 4) que atacan a la DA oxidando y degradando a ésta. La degradación en un medio libre de oxígeno generó menos descomposición radiolítica y un mayor consumo de oxidante para su total mineralización.

Las pendientes obtenidas al ajustar a un modelo lineal los datos de COD en función de la dosis absorbida proporcionaron un indicador de la variación de concentración de oxígeno por kGy, en presencia de aire este

indicador tiene un valor de 1.29 mg O₂/L/kGy, mientras que en un medio libre de oxígeno el valor es de 0.65 mg O₂/L/kGy.

CONCLUSIÓN

Se encontraron las condiciones óptimas para la separación de los productos radiolíticos primarios y de esta forma se consiguió determinar los rendimientos radiolíticos en una proporción de 1:0.34 para el ataque del radical OH a las posiciones 6 y 5 respectivamente de la DA formando la 5-HDA y 6-HDA. El uso de la radiación gamma en la oxidación radiolítica de la DA en solución acuosa hace que el radical OH sea el responsable por la fracción substancial de la degradación observada, seguida por la reacción de reducción causada por el electrón acuoso. La COD de muestras de DA 0.15 mmol/L previamente irradiadas a distintas dosis, en presencia y ausencia de aire, tuvo el comportamiento deseado, es decir, el consumo de oxígeno es menor cuando la muestra fue irradiada a mayor dosis absorbida. Como era de esperarse, en ausencia de aire los valores de COD disminuyen lentamente en comparación con las muestras que contenían aire. En presencia de aire el consumo de oxígeno por litro de solución disminuye 1.35 mg O₂/L por cada kGy y en ausencia de aire el consumo de oxígeno disminuye con mayor lentitud, 0.57 mg O₂/L/kGy.

REFERENCIAS

- Albarrán, G. & Schuler, R.H. (2003). Concerted effects in the reaction of OH radicals with aromatics; Radiolytic oxidation of salicylic acid. *Radiat. Phys. Chem.*, *67*, 279-285.
- Bahena, R., Flores, G. & Arias, J.A. (2000). Dopamina: síntesis liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Rev. Biomed.*, *11*, 39-60.
- Bielski, B.J., Cabelli, D.E., Arudi, R.L. & Ross, A.B. (1985). Reactivity of HO₂/O₂⁻ radicals in aqueous solution. *J. Phys. Chem. Data*, *14*, 1041-1110.
- Brillas, E., Thiam, A. & Garcia-Segura, S. (2016). Incineration of acidic aqueous solutions of dopamine by electrochemical advanced oxidation processes with Pt and BDD anodes. *J. Electroanal. Chem.*, *775*, 189-197.
- Buxton G., Greenstock C.L., Helman W.P. & Ross, A.B. (1988). Critical Review of the rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (OH/O⁻) in aqueous solution. *J. Phys. Chem. Ref. Data.*, *17*, 513-886.
- Meana, J.J. & García, J.A.Q. (2008). *Trasmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos*. En Flores J. Farmacología Humana. 5ta Ed. Editorial Elsevier, 235-260.
- Rekhate, C.V. & Srivastava, J.K. (2020). Recent advances in ozone-based advanced oxidation processes for treatment of wastewater- A review. *Chem. Eng. J.*, *3*, 100031.
- Richter, H W. & Waddell, W.H. (1983). Mechanism of the oxidation of dopamine by the hydroxyl radical in aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.*, *105*, 5434-5440.
- Roy, K. & Moholkar, V.S. (2020). Sulfadiazine degradation using hybrid AOP of heterogeneous Fenton/persulfate system coupled with hydrodynamic cavitation. *Chem. Eng. J.*, *386*, 121294.
- Slivka, A. & Cohen, G. (1985). Hydroxyl radical attack on dopamine. *J. Biol. Chem.*, *260*, 15466-15472.
- Spinks, J.W.T. & Woods, R.J. (1990). *An Introduction to Radiation Chemistry*, third ed. Wiley, New York, pp. 314-363.

Stokes, A.H., Hastings, T.G. & Vrana, K.E. (1999). Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. Mini-review. *Neurosci. Res.*, 55, 659-665.

von Sonntag, C., Dowideit, P., Fang, X., Mertens, R., Pan. X., Schuchmann, M.N., *et al.* (1997). The fate of peroxy radicals in aqueous solution. *Water Sci. Technol.*, 35, 9-15.

Wang, J., Chu, L., Wojnárovits, L. & Takács, E. (2020). Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant: An overview. *Sci. Total. Environ.*, 744, 140997.