

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

Diplomová práce

2022

Bc. Linda Mušková

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta

**Vybraná antidepresiva (fluvoxamin,
sertralin) – mechanismus působení,
výskyt v přírodních vodách a možnosti
jejich fotochemické degradace.**

Diplomová práce

Bc. Linda Mušková

Školitelka: Doc. RNDr. Šárka Klementová, CSc.

Školitel-specialista: Ing. Pavla Fojtíková, Ph.D.

České Budějovice 2022

Mušková, L., 2022: **Vybraná antidepresiva (fluvoxamin, sertralin) – mechanismus působení, výskyt v přírodních vodách a možnosti jejich fotochemické degradace.** [Selected antidepressants (fluvoxamine, sertraline) – mechanism of action, occurrence in natural waters and possibilities of their photochemical degradation. Master Thesis, in Czech.] – 47 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation

The Master thesis deals with two antidepressants from the class of serotonin reuptake inhibitors - fluvoxamine and sertraline. The theoretical part of the thesis summarizes their basic characteristics and mechanism of action, occurrence in natural waters, toxicity to aquatic organisms, and the possibilities of degradation in the aquatic environment. It also includes research on their determination by the HPLC methods.

The experimental part presents the introduction of HPLC methods for the determination of fluvoxamine and sertraline, and the results of fluvoxamine and sertraline photochemical degradation in aqueous solution under light conditions relevant to natural waters.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem autorem této kvalifikační práce a že jsem je vypracovala pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použitých zdrojů.

V Českých Budějovicích 20. 11. 2022

.....

Podpis

Cíl práce

Cílem práce bylo:

- podat přehled mechanismu působení antidepresiv fluvoxaminu a sertralinu;
- zmapovat výskyt těchto léčiv v přírodních vodách;
- zavést HPLC metodu pro stanovení fluvoxaminu a sertralinu ve vodném roztoku;
- otestovat možnost fotochemické degradace při ozáření za světelných podmínek relevantních přírodním vodám.

Poděkování:

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především mé školitelce, doc. RNDr. Šárce Klementové, CSc., za odborné konzultace, rady a připomínky při zpracování této práce. Rovněž také za čas a trpělivost, kterou se mnou měla.

Dále bych chtěla poděkovat mé školitelce-specialistce, Ing. Pavle Fojtíkové, Ph.D. z laboratoře environmentální a analytické chemie, za pomoc při zavádění metod HPLC, s obsluhou HPLC analyzátoru a za rady týkajících se interpretace výsledků.

Na závěr bych ráda poděkovala své nejbližší rodině za podporu nejen během psaní diplomové práce, ale i během celého studia.

Obsah

1. ÚVOD	1
1.1. Charakteristika fluvoxaminu a sertralinu	1
1.2. Výskyt fluvoxaminu a sertralinu v přírodních vodách	3
1.3. Toxicita fluvoxaminu a sertralinu pro vodní organismy	5
1.4. Možnosti degradace fluvoxaminu a sertralinu v přírodních vodách	8
1.5. Stanovení fluvoxaminu a sertralinu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s UV detekcí	12
2. MATERIÁLY A METODY	16
3. VÝSLEDKY A DISKUZE	18
3.1. Zavedení HPLC metod pro stanovení fluvoxaminu a sertralinu	18
3.2. Fotochemické odbourávání fluvoxaminu	22
3.3. Fotochemické odbourávání sertralinu	27
4. ZÁVĚR	31
5. SEZNAM LITERATURY	32

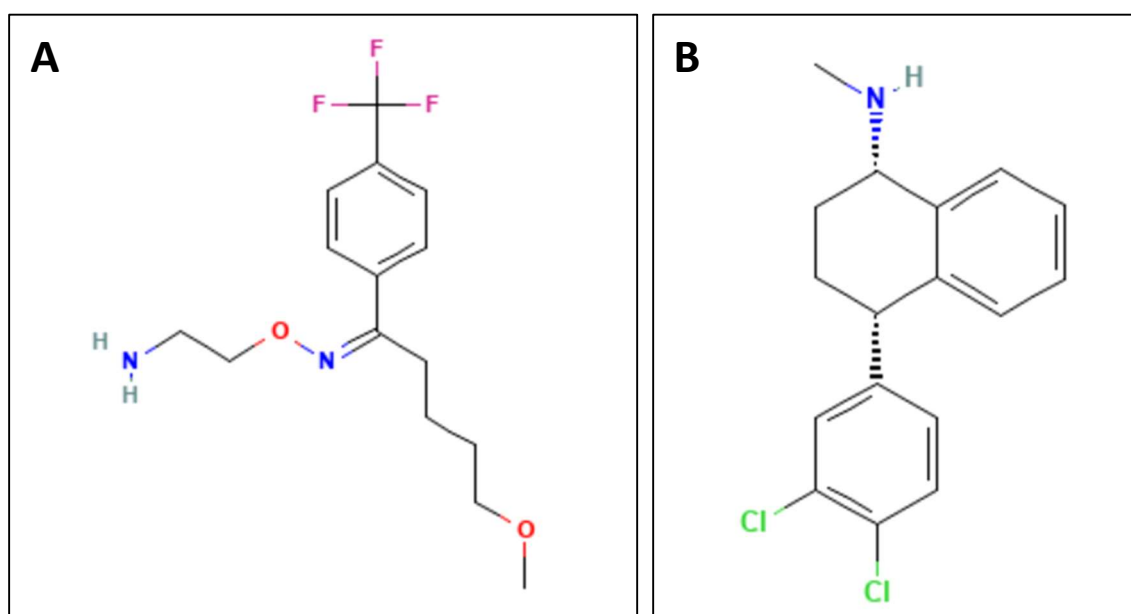
Seznam použitých zkratek a symbolů

- ACN – acetonitril
- ČOV – čistička odpadních vod
- DOM – rozpuštěná organická hmota (Dissolved Organic Matter)
- GABA – kyselina gama-aminomáselná
- HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High Performance Liquid Chromatography)
- HPLC-MS/MS – vysokoúčinná kapalinová chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (High Performance Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry)
- IC₅₀ – inhibiční koncentrace, která má za následek 50% snížení růstu (Half-maximal Inhibitory Concentration)
- LC₅₀ – letální koncentrace, která po jednorázovém podání usmrtí 50 % testovaných zvířat (Lethal Concentration)
- LOEC – nejnižší pozorovatelná koncentrace účinku (Lowest Observed Effect Concentration)
- MF – mobilní fáze
- MS – hmotnostní spektrometrie (Mass spectrometry)
- NIH – národní institut zdraví (National Institute of Health)
- NOEC – nejvyšší koncentrace bez pozorovatelného účinku (No Observed Effect Concentration)
- pic B5 – pentansulfonová kyselina (
- RP-HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie na reverzní fázi (Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography)
- SERT – serotoninový transportér (Serotonin transporter)
- SSRIs – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors)
- TOC – celkový organický uhlík (Total Organic Carbon)

1. ÚVOD

1.1. Charakteristika fluvoxaminu a sertralinu

Antidepresiva patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva na celém světě (Minguez et al., 2018). Fluvoxamin (Obr. 1A), systematickým názvem 2-[(E)-[5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentylidene]amino]oxyethanamine ($C_{15}H_{21}F_3N_2O_2$) i sertralin (Obr. 1B), systematickým názvem (1S,4S)-4-(3,4-dichlorophenyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine ($C_{17}H_{17}Cl_2N$) obojí podle IUPAC (PubChem, 2022) jsou antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu označovaných zkratkou SSRIs z anglického termínu Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (Kosová, 2021). SSRIs jsou skupinou léků nejčastěji předepisovaných k léčbě deprese. Mechanismus účinku již vyplývá z názvu, SSRIs inhibují serotoninový transportér (tzv. SERT) na presynaptickém zakončení axonu. Inhibicí SERT zůstává zvýšené množství serotoninu v synaptické štěrbině a stimuluje postsynaptické receptory po delší dobu (Chu & Wadhwa, 2022; Hashimoto et al., 2022; Sukhatme et al., 2021). Zvýšení koncentrace serotoninu v centrálním nervovém systému hraje roli při regulaci nálady a ovlivňuje též bdělost (Rang & Dale, 2012; Singh & Saadabadi, 2019).



Obr. 1: Strukturální vzorce: A – fluvoxamin (PubChem); B – sertralin (PubChem).

Obě antidepresiva velmi nepatrně účinkují na jiné mechanismy zpětného vychytávání monoaminů, jako jsou noradrenalin či dopamin (Figgitt & McClellan, 2000; Libersat & Pflueger, 2004; Příbalový leták – Asentra 100). Poměrně malá či žádná je afinita fluvoxaminu k adrenergním, muskarinovým, cholinergním nebo histaminergním receptorům (Dell’Osso et al., 2005). Sertralin k tomu navíc nemá významnou afinitu k GABA nebo benzodiazepinovým receptorům, a naopak oproti fluvoxaminu blokuje alfa receptory, patřící k adrenergním receptorům (Johnson & Chang, 1996; Příbalový leták – Asentra 100; Kosová, 2021). Právě vliv na méně typů receptorů vykazuje lepší snášenlivost než u 1. a 2. generace antidepresiv. Mají také díky tomu méně nežádoucích účinků (Lincová, 2002; 2. LF UK, 2015).

Fluvoxamin i sertralin se vážou rovněž na sigma-1 receptory, což jsou transmembránové proteiny vyskytující se zejména v centrální nervové soustavě, přičemž afinita sertralinu k nim je nižší nežli fluvoxaminu (Hashimoto, 2009; Kosová, 2021). Fluvoxamin prostřednictvím mechanismu zprostředkovaného sigma-1 receptorem zvyšuje růst neuritů indukovaných nervovým růstovým faktorem v buňkách PC12¹, což naznačuje, že neurogeneze se může podílet na antidepresivním účinku fluvoxaminu. Sertralin však tento růst neuritů inhibuje prostřednictvím inhibice sigma-1 receptoru, na rozdíl od fluvoxaminu (Matsushima et al., 2019). Z regulace sigma-1 receptoru fluvoxaminem pravděpodobně pramení jeho protizánětlivé účinky vzhledem k tomu, že tento receptor moduluje vrozené a adaptivní imunitní reakce (Sukhatme et al., 2021).

V medicíně se fluvoxamin používá k léčbě depresí a obsedantně-kompulzivní poruchy – jedná se o první z SSRI, který byl registrován pro léčbu této poruchy u dětí (Burton, 1991; Irons, 2005). Používá se ve formě maleátu (Claghorn, 1996). Nabízí se jako poměrně vhodná alternativa k tricyklickým antidepresivům jako jsou např. klomipramin a imipramin, zejména u pacientů trpících souběžně s depresivním onemocněním také kardiovaskulárními a anticholinergními onemocněními vzhledem k tomu, že oproti tricyklickým antidepresivům způsobuje méně kardiovaskulárních a anticholinergních nežádoucích účinků (Benfield & Ward, 1986; Kosová, 2021).

Lenze et al. (2020) ve své studii uvádějí, že fluvoxamin by mohl zabránit klinickému zhoršení u dospělých ambulantních pacientů s COVID-19. V jejich studii byly pozorovány dvě skupiny pacientů, kdy jedné skupině byl podáván fluvoxamin (n = 80) a druhé placebo (n = 72). Nebylo pozorováno žádné klinické zhoršení u pacientů užívající fluvoxamin, naproti

¹ PC12 je buněčná linie odvozená z feochromocytomu dřene nadledvin potkana, která má embryonální původ z neurální lišty, která obsahuje směs neuroblastických buněk a eozinofilních buněk.

tuto u osob ze skupiny užívající placebo se zhoršení objevilo u šesti zúčastněných. Ke stejnému závěru dospěli ve své práci i Seftel & Boulware (2021). Jako v předchozí studii i zde byla skupina, které byla léčena fluvoxaminem ($n = 65$), a druhá skupina, která byla pouze pozorována ($n = 48$). U skupiny léčené fluvoxaminem nebyl pozorován žádný nově vzniklý případ onemocnění, zatímco u skupiny neléčené se vyskytlo šest nových případů nemoci. Reis et al. (2022) provedli studii s většími skupinami (celkem počet účastníků 1 497) tak, že neočkovaní dospělí pacienti s pozitivním testem na SARS-CoV-2 a se symptomy onemocnění byli náhodně přiřazeni buď k léčbě fluvoxaminem (100 mg 2x denně po dobu 10 dnů) nebo placebem. Počet pacientů ve skupině léčených fluvoxaminem byl 741 a počet pacientů ve skupině, kterým bylo podáváno placebo byl 756. Podíl pacientů, u nichž byla nutná hospitalizace byl nižší ve skupině s fluvoxaminem. U pacientů léčených fluvoxaminem došlo k jednomu, zatímco u pacientů s placebem ke dvanácti úmrtím. Dne 23. dubna 2021 byl fluvoxamin zařazen do pokynů pro COVID-19 amerického Národního institutu zdraví (NIH) jakožto potenciální profylaktický lék snižující klinické zhoršení u pacientů s COVID-19. Podán by měl být osobám s COVID-19 co nejrychleji po potvrzení infekce SARS-CoV-2. Pokud se používá k léčbě těhotných žen s COVID-19, je však důležité sledování plodu z důvodu rizika vrozených abnormalit. Údaje o užívání fluvoxaminu během těhotenství jsou však omezené (Hashimoto et al., 2022).

Sertralin se v lékařství používá ve formě hydrochloridu a stejně jako fluvoxamin se předepisuje k léčbě depresí a obsedantně-kompulzivní poruchy. Dále se také používá u osob trpících sociálně úzkostní poruchou, posttraumatickou stresovou poruchou či panickými poruchami (Johnson & Chang, 1996; Zdravotnictví a medicína, 2022). V dnešní době je často předepisovaným psychotropním lékem. V roce 2020 se dokonce jednalo o nejčastěji používaný lék z třídy SSRI v USA, celkový počet jeho předpisů byl cca 38,2 milionu. Počet předpisů vzrostl přibližně o 1,1 milionu oproti roku 2019, kdy jejich počet činil cca 37,1 milionů (Kane, 2020; Diaz-Camal et al., 2022).

Mimo klasické medikace k léčbě deprese a/nebo úzkosti lze aplikovat sertralin v léčbě opakující se neurokardiogenní synkopy u dětí a dospívajících, u nichž nelze použít jiné terapie z důvodu netolerance (Grubb et al., 1994).

1.2. Výskyt fluvoxaminu a sertralinu v přírodních vodách

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou léčiva, jejichž spotřeba v posledních 30 letech výrazně vzrostla, což se neobešlo bez nárůstu jejich koncentrace

v životním prostředí (Diaz-Camal et al., 2022). Výjimkou není ani fluvoxamin či sertralin. Obě látky společně s jejich metabolity – norfluvoxaminem (desmethylfluvoxaminem) a norsertralinem (desmethylsertralinem) – byly poměrně často detekovány ve vzorcích z odpadních vod (Metcalf et al., 2009; Schultz & Furlong, 2008; Santos et al., 2010; Styriahave et al., 2010; Mole & Brooks, 2019; Chen et al., 2022)

Kosma et al. (2020) v přehledném článku uvádějí, že průměrná hodnota koncentrace fluvoxaminu je ve vzorcích čističky odpadních vod (ČOV) na přítoku 203 ng/l a na odtoku 324,9 ng/l jedné nemocnice v Řecku – v této práci jsou pravděpodobně prohozené hodnoty pro přítok a odtok. Yuan et al. (2013) ve své studii zabývající se detekcí léčiv ve dvou ČOV psychiatrických léčeben a třech městských ČOV v Pekingu uvádějí koncentraci fluvoxaminu v primární odpadní vodě jedné z ČOV dokonce 435 ng/l. Zaznamenán byl však pouze u této jedné psychiatrické nemocnice, u ČOV druhé nemocnice a u městských ČOV detekován nebyl. Lajeunesse et al. (2012), kteří studovali osud 14 antidepressiv s jejich příslušnými *N*-desmethylovými metabolity v 5 kanadských ČOV, zaznamenali koncentraci fluvoxaminu a jeho metabolitu desmethylfluvoxaminu v rozmezí 3,9 až 11,6 ng/l. Vodami Norska se zabývali ve svých pracích Vasskog et al. (2006) a Vasskog et al. (2008). V práci Vasskoga et al. (2006), byly zkoumány odpadní vody tří různých ČOV (Langnes, Breivika, Hamna) ve městě Tromsø (odběry vzorků červenec 2005), nalezené koncentrace fluvoxaminu se pohybovaly v rozmezí 0,4 až 3,9 ng/l. V práci Vasskog et al. (2008) byla studována jednak ČOV v Tromsø (odběry vzorků únor až srpen 2007) a jednak odpadní voda z města Longyearbyen na Špicberkách. Nalezené hodnoty se pohybovaly od 0,5 do 0,8 ng/l.

DeVane (1999) ve svém článku píše, že koncentrace fluvoxaminu se v životním prostředí předpokládá nízká vzhledem k tomu, že méně než 4 % původního léčiva je vylučováno močí v nezměněné formě, kterou doprovází přinejmenším 11 biotransformačních produktů. Nižší koncentrace fluvoxaminu v přírodních vodách předpokládá také Henry et al. (2009), vzhledem k náchylnosti k fotolýze. Snižuje se tedy i pravděpodobnost negativních biologických účinků z důvodu relativně krátké doby jeho přetrvávání.

Co se týče sertralinu tak ve výzkumu sledování sezónní změny koncentrace ČOV v Českých Budějovicích, kdy v časovém rozmezí 1 roku bylo odebráno 272 vzorků (136 přítok a 136 odtok), byla zjištěná jeho průměrná koncentrace na přítoku 12 ng/l a na odtoku 3 ng/l. Zároveň byla pozorována jeho vyšší koncentrace v přítoku v zimním období (Golovko et al., 2014).

Koncentrace sertralinu a jeho metabolitu norsertralinu v odpadních vodách měřili v kanadských čističkách Lajeunesse et al. (2008) a Lajeunesse et al. (2012). V práci z roku

2008 uvádějí, že koncentrace sertralinu na výtoku z montrealské ČOV je 0,84 – 2,4 ng/l a norsertralinu 2,3 – 4,5 ng/l (odběr červenec a září). V práci z roku 2012 sledovali osud sertralinu a jeho metabolitu norsertralinu v pěti různých ČOV po celé Kanadě využívajících různé způsoby čištění. U čtyř z nich bylo prováděno sekundární biologické čištění (použitím aktivovaného kalu, ...) a u zbylé primární čištění chemické (s použitím kamence a FeCl₃). Na přítoku těchto pěti ČOV byl sertralin detekován v rozmezí 7,6 – 34 ng/l a norsertralin 10 – 30 ng/l, na odtoku poté byla koncentrace sertralinu 5,7 – 21 ng/l a norsertralinu 7,8 – 24 ng/l. Pozorována byla u těchto látek i poměrně silná sorpce na pevné látky, u sertralinu se jednalo u koncentraci 203 – 528 ng/g kalu a u norsertralinu 97 – 279 ng/g. Větší množství sertralinu bylo odstraněno biologickým čištěním. Zároveň odstranění mateřské sloučeniny bylo lepší než jejího metabolitu, který má též farmakologickou aktivitu (Calisto & Esteves, 2009).

Sertralin byl detekován ve dvou tocích po proudu od ČOV v USA (Boulder Creek v Coloradu a Fomile Creek v Iowě), a to v koncentraci jednotek ng/l, dokonce i na nejvzdálenějším místě odběru vzorků po proudu 8,4 km od výtoku (Schultz et al., 2010). V rozsáhlé studii 50 velkých ČOV v USA, zabývající se koncentracemi léčiv v odpadních vodách, byla ze všech odebraných vzorků zjištěna maximální koncentrace sertralinu 71 ng/l a norsertralinu 24 ng/l (Kostich et al., 2014).

V Číně v Pekingu byla ve dvou ČOV psychiatrických léčeben zjištěna koncentrace sertralinu 29 ng/l v jedné a 106 ng/l ve druhé (Yuan et al., 2013).

Při největším celoevropském monitorovacím průzkumu o odpadních vodách ČOV, který byl v Evropě proveden v roce 2010, byla naměřena maximální koncentrace sertralinu 37,5 ng/l (Loss et al., 2013).

1.3. Toxicita fluvoxaminu a sertralinu pro vodní organismy

I vzhledem k tomu, že se předpokládají nižší koncentrace fluvoxaminu v přírodních vodách (DeVane, 1999; Henry et al., 2009), je zde stále jistá pravděpodobnost jeho toxicity a obecně škodlivého vlivu na necílové organismy (Minguez et al., 2018). Výzkumy se proto zaměřují na jeho toxicitu a vliv na biologické funkce organismů, a to především vodních. Studie se zabývají například vlivem na růst, přežití, chování, reprodukci, regeneraci či možnostmi poškození DNA.

Za velmi citlivé organismy na léčiva, včetně antidepresiv, jsou považovány řasy, a to jak sladkovodní, tak i mořské. Minguez et al. (2018) ve své studii vystavili sladkovodní

zelenou řasu *Raphidocelis subcapitata* (dříve *Pseudokirchneriella subcapitata*) a mořskou rozsivku *Skeletonema marinoi* devíti antidepresivům, z nichž jedním byl právě fluvoxamin, a to jednotlivě i ve směsi. Měřena byla inhibice růstu testovaných řas. Koncentrace IC₅₀ (half-maximal inhibitory concentration – inhibiční koncentrace, která má za následek 50% snížení růstu) byla pro *R. subcapitata* 988,7 µg/l a *S. marinoi* 114,5 µg/l. 96hodinový test inhibice růstu na čtyřech druzích řas – *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Chlorella vulgaris*, *Scenedesmus acutus* a *Scenedesmus quadricauda* – provedli Johnson et al. (2007). *S. quadricauda* byla nejcitlivějším druhem pro fluvoxamin s koncentrací 1662,91 ± 157,16 µg/l a nejméně citlivým druhem *C. vulgaris* 6162,86 ± 814,30 µg/l.

Akutní a chronickou toxicitou fluvoxaminu na vodním korýši *Ceriodaphnia dubia* se zabývali ve své práci Henry et al. (2009). Zjištěná střední letální koncentrace (LC₅₀) během testu akutní toxicity byla 0,84 mg/l. Co se týče testu chronické toxicity, byla nejvyšší koncentrace bez pozorovatelného účinku (NOEC – No Observed Effect Concentration) 0,366 mg/l a nejnižší pozorovatelná koncentrace účinku (LOEC – Lowest Observed Effect Concentration) 1,466 mg/l, kdy přežití *Ceriodaphnia dubia* bylo 70 %. Doba do prvního líhnutí nebyla po expozici významně ovlivněna, ze 5,2 dní (bez fluvoxaminu) došlo k posunu na 6,6 dní (koncentrace 1,466 mg/l). Po expozici fluvoxaminu se však snížil počet mláďat narozených za čas tohoto 7 denního testu, a to z počtu 2,9 na 0,9 na jednu samici.

Testována byla i účinnost fluvoxaminu na euhalinním² mlži *Dreissena polymorpha*, u něhož serotonin ovlivňuje zrání oocytů i tření (Fong, 1998). Fluvoxamin vyvolal tření u obou pohlaví v koncentracích nižších než u samotného serotoninu. Koncentrace 10⁻⁵ a 10⁻⁶ mol/l vyvolaly tření u 100 % obou pohlaví. Nejnižší koncentrace k vyvolání tření byla u samců 10⁻¹⁰ mol/l (20 %) a u samic 10⁻⁸ mol/l (40 %). I při aplikaci nejvyšší koncentrace fluvoxaminu (10⁻⁵ mol/l) byly gamety životaschopné a oocyty úspěšně oplodněny, přičemž se do 20 hodin objevily trochofory. Vliv fluvoxaminu na rozmnožování u měkkýše *Sphaerium striatinum* zkoumali ve své studii Fong et al. (1998). Ti zjistili, že podobně jako zevní aplikace serotoninu indukuje porod u *S. striatinum* i fluvoxamin. Velmi účinný byl v koncentracích od 10 nmol/l do 100 µmol/l.

Gelsleichter & Szabo (2013) ve své studii testovali hypotézu, že pobyt v biotopech zasažených odpadními vodami vede k příjmu léčiv do plazmy u juvenilních žraloků *Carcharhinus leucas*, kteří často navštěvují některé řeky silně zasažené odpadními vodami. Předchozí studie například prokázaly, že používají řeku Caloosahatchee (silně ovlivněna

² Euhalinní organismus je schopen žít v mořském, brakickém i sladkovodním prostředí.

odpadními vodami) jako stanoviště v prvních dvou letech svého života (Heupel et al., 2010). Gelsleichter & Szabo (2013) odebírali vzorky jednak z již zmíněné řeky Caloosahatchee (2006, 2007) a jednak z řeky Myakka, která je z hlediska odpadních vod téměř nedotčena (2007) (jihozápadní Florida, USA). Fluvoxamin byl zaznamenán pouze ve vzorku z řeky Caloosahatchee v roce 2006, a to průměrná koncentrace 0,83 ng/ml.

Sertralin, stejně jako další SSRI, je po perorálním požití rozsáhle metabolizován (0,2 % v nezměněné podobě vylučován močí (Silva et al., 2012)) a jeho primárním metabolitem je norsertralin, který si zachovává farmakologickou aktivitu, avšak je méně účinný než původní sloučenina (Silva et al., 2012; Kosjek & Heath, 2010). Dostává se tedy společně s jinými léčivými do životního prostředí odpadními vodami z ČOV a může ovlivnit metabolismus vodních a/nebo suchozemských organismů (Silva et al., 2012).

Účinkům sertralinu na přijímání potravy u dravé okounovité ryby *Perca fluviatilis* se věnovali Hedgspeth et al. (2014). Ryby byly vystaveny sertralinu o třech různých koncentracích (0,12 µg/l, 89 µg/l a 300 µg/l). Výsledky ukázaly, že příjem potravy byl významně snížen u koncentrací 89 a 300 µg/l, a to za podmínek s nízkou i vysokou hustotou kořisti ve studovaném systému. Při vystavení okouna koncentraci sertralinu 0,12 µg/l bylo pozorováno jen nepatrné snížení příjmu potravy ve srovnání s kontrolou, a to pouze při vysoké hustotě kořisti.

Minguez et al. (2015) zkoumali transgenerační účinky sertralinu na korýše *Daphnia magna*. Hodnotili přežití, růst a reprodukci po dobu 21 dnů a prokázali detekovatelné účinky. Sertralin zvýšil plodnost generace nula, zatímco u následné generace snížil počet potomků. Po přenosu dafnií vystavených 0,3 µg/l sertralinu do čistého média se objevily negativní účinky na plodnost jejich potomstva, ale u dafnií vystavených 100 µg/l se plodnost potomků zlepšila.

Některé studie se zabývají toxicitou na vodní mikrobiální společenstva. Jednou z nich je například práce Cua et al. (2021). Ti zjistili, že inhibiční účinky sertralinu na růst byly větší u sinic než u eukaryotických řas. Proto vystavili zelnou řasu *Monoraphidium sp.* a sinice *Pseudanabaena sp.*, *Synechococcus sp.* a *Anabaena flosaquae* sertralinu o koncentraci 50 µg/l po dobu 15 dnů. Inhibice růstu *Monoraphidium sp.* se zvyšovala od sedmého dne po expozici a dosáhla 8 %. Významnější byla inhibice pro sinice. Rychlost růstu *Pseudanabaena sp.* byla inhibována přibližně o 50 %, u *Synechococcus sp.* dosáhla inhibice 54 %. Velice významná byla inhibice *Anabaena flosaquae*, která byla téměř 94 %. Druhou takovou studií je výzkum Yanga et al. (2019), kteří sledovali inhibici růstu u zelené řasy *Chlorella vulgaris* a sinice *Microcystis aeruginosa*. Počáteční koncentrace sertralinu činila též 50 µg/l. U těchto

organismů došlo k obdobné mírné inhibici růstu buněk po 7 dnech u obou organismů. Při zvýšení na 100 µg/l se buněčný růst snížil o 27 % opět pro obě rostliny a pro 200 µg/l látky byla inhibice u *C. vulgaris* 57,5 % a u *M. aeruginosa* poté 69,2 %. Expozice 50 µg/l sertralinu po dobu 15 dnů rovněž snížila koncentraci chlorofylu-*a* až o 29 % ve srovnání s kontrolami, což ukazuje toxické účinky sertralinu na fytoplanktonová společenství a možnost ovlivnění biomasy řas.

Hedgespeth et al. (2018) vystavili sladkovodního plže *Radix balthica* 8 denní expozici sertralinu v koncentracích 0,4 ng/l, 40 ng/l a 40 µg/l. Pozorována byla aktivita a volba životního prostředí (ve volné vodě, na/nad hladinou, pod dlaždicí). Výsledky neukázaly žádné účinky sertralinu na aktivitu hlemýžďů a další chování. Tento nedostatek účinků je zajímavý vzhledem k tomu, že bylo prokázáno, že jiné SSRI vyvolávají změny v chování plžů (Fong & Molnar, 2013; Hazelton et al., 2014; Fong et al., 2015).

Dopad expozice sertralinu na predáční chování raka *Orconectes virilis* studovali Woodman et al. (2016). Dospěli k závěru, že raci vystaveni sertralinu jsou agresivnější, když jsou spárováni s kontrolními raky, ale když jsou spárováni dva raci, kteří byli vystaveni sertralinu, nedochází k žádné změně agresivity. Pozorováno bylo také, že raci strávili třikrát více času v rameni žlábkového bludiště obsahující sertralin v koncentraci 424 ng/l ve srovnání s kontrolním ramenem bez této látky. Pokud však byla použita koncentrace nižší, v tomto případě 34 ng/l, nebyl žádný rozdíl mezi dobou strávenou v rameni s či bez sertralinu.

Práci, která prokázala hromadění sertralinu v játrech, mozku a ledvinách u pstruha potočního (*Salmo trutta morpha fario*) v Živném potoce (přítok řeky Blanice, Česká Republika) ovlivněném výtokem z ČOV Prachatice, byla práce Grabicové et al. (2017). Jedinci *S. trutta morpha fario* byli odebráni 1, 3 a 6 měsíců po vysazení do daných lokalit omezených migračními bariérami (lokalita C – 3 – 5 km proti proudu od ČOV, lokalita D – 0,1 – 3 km po proudu od vstupu odpadní vody z ČOV). Bioakumulace po 1 měsíci expozice na úseku D byla 24 ± 19 ng/g pro játra, 15 ± 13 ng/g pro mozek a 44 ± 30 ng/g pro ledviny. Na úseku C byla bioakumulace sertralinu pro všechny tři studované orgány nižší než mez stanovitelnosti, a to i po expozici 6 měsíců.

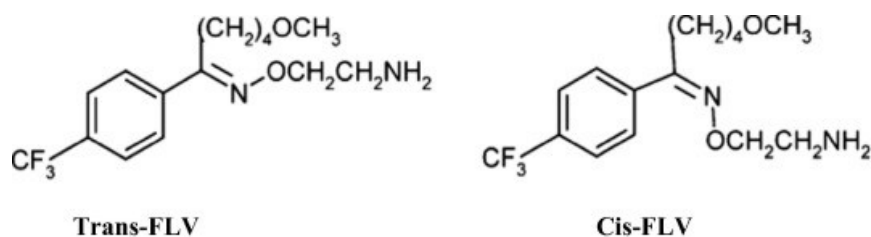
1.4. Možnosti degradace fluvoxaminu a sertralinu v přírodních vodách

Henry et al. (2009) ve své studii uvádějí, že fluvoxamin se jeví relativně stabilní vůči hydrolyze v roztocích pH 5, 7 a 9 po dobu 30 dnů při teplotě 25 °C. Hydrolyzu a fotolýzu

fluvoxaminu zkoumali Kwon & Armbrust (2005), a to ve vodných roztocích pufrů o pH 5, 7 a 9, v syntetické huminové vodě a ve vodách z několika jezer. Pokusy byly prováděny jednak ve tmě a jednak v růstové komoře (fluorescenční lampy simulující UV část slunečního spektra) při 25 °C. Nebyla pozorována žádná významná hydrolytická degradace po dobu 30 dnů ani v jednom z roztoků. Avšak při ozařování simulovaným slunečním UV zářením byl fluvoxamin částečně izomerován na *cis*-izomer. Tento izomer byl jediným detekovaným produktem ve všech sledovaných roztocích. Fotoizomeraci probíhala ve dvou fázích. Během prvních 7 dnů k ní došlo rychle a pro vodné roztoky pufrů činila rychlostní konstanta 0,12 – 0,19 den⁻¹, 8 – 30 den probíhala pomalu s rychlostí konstantou 0,04 – 0,05 den⁻¹. V syntetické huminové vodě a v přírodních vodách byla izomerace až 7krát rychlejší než v pufovaných roztocích ($k = 1,15 - 1,34 \text{ den}^{-1}$). Kwon & Armbrust (2005) zjistili, že izomer nepodléhal hydrolyze ani další fotochemické přeměně během 30 dnů experimentu v použitých pufovaných roztocích, avšak že v syntetické huminové vodě a přírodních vodách může být rozložen.

Wawryniuk et al. (2017) studovali možnost fotodegradace fluvoxaminu v přítomnosti dalších organických látek. Použity byly jednak fotolabilní sloučeniny, které se vyskytují v komunálních odpadních vodách ve vyšších koncentracích, (diklofenak - nesteroidní protizánětlivé léčivo a triclosan – antifungicidní a antibakteriální látka), jednak huminové látky. Studie byla zaměřena na možnost fotosenzitizované degradace fluvoxaminu těmito látkami. Degradace fluvoxaminu v roztoku s huminovými látkami probíhala mnohem rychleji ($k = 0,560 \text{ hod}^{-1}$) než v roztocích s diklofenakem ($k = 0,429 \text{ hod}^{-1}$) a triclosanem ($k = 0,393 \text{ hod}^{-1}$). Také testovaná léčiva zvýšila jeho degradaci. Během ozařování se tvořil jeden hlavní degradační produkt, a to *cis*-izomer.

Miolo et al. (2002) studovali degradaci fluvoxaminu UVB zářením (290 – 320 nm) a našli také jeden fotoprodukt, a to *cis*-izomer fluvoxaminu. Rovněž bylo zjištěno, že *cis*-izomer ztratil schopnost inhibovat vychytávání serotoninu, což naznačuje, že expozice světlu může snížit jeho klinickou účinnost (Miolo et al., 2002). *Cis*-izomer (Obr. 2) absorbuje méně UVB, a proto lze očekávat jeho větší stabilitu, co se týká slunečního záření (Wawryniuk et al., 2017).



Obr. 2: *Trans* a *cis* izomer fluvoxaminu.

Vlivem pH na přímou fotochemickou přeměnu fluvoxaminu se zabývali ve své studii Guo et al. (2022). Jako zdroj světla byla použita vodou chlazená 500 W středotlaká rtuťová výbojka s odfiltrovaným zářením o vlnové délce kratší než 290 nm. Zjistili, že degradace v čisté vodě při pH 6 – 9 probíhá degradace kinetikou prvního řádu a není nikterak patrně závislá na pH, rychlostní konstanty se pohybovaly v rozmezí 1,34 – 1,59 hod⁻¹. Dále zkoumali fotodegradaci fluvoxaminu ve vzorku jezerní vody z jezera Songshan (Čína). Důvodem bylo zjištění účinku přítomných senzitivátorů jako jsou DOM (Dissolved Organic Matter – rozpuštěná organická hmota) a NO₃⁻ na degradaci látky. Bylo prokázáno, že DOM a NO₃⁻ vykazovaly inhibiční účinek na fotodegradaci fluvoxaminu, a to proto, že samy absorbovaly značnou část dopadajícího záření.

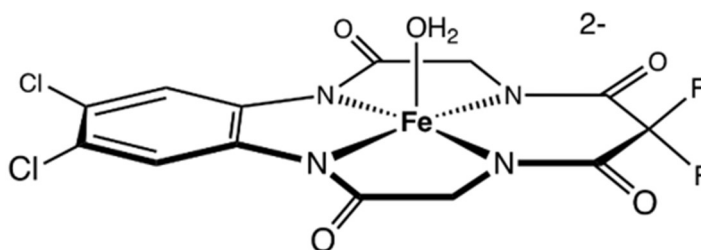
Mezi pracemi zabývajícími se možnostmi degradace fluvoxaminu při úpravě pitné vody lze nalézt i práci, která využívá k degradaci fluvoxaminu ionty FeO₄²⁻ (Drzewicz et al., 2019). K roztoku fluvoxaminu o koncentraci 10 mg přidali 50 mg/l iontů Fe⁴⁺, přičemž během 10 minut reakce došlo k degradaci 50 % fluvoxaminu, pak se reakce zpomalila, protože ionty FeO₄²⁻ byly rychleji spotřebovány produkty degradace než původním substrátem.

Sertralin je velmi bioaktivní látka odolná vůči degradaci, přičemž se jedná o jeden z nejvíce perzistentních farmaceutických léků (Pliego et al., 2014). Lze tedy očekávat, že fotochemické procesy by mohly mít významnou roli v jeho transformaci v povrchových vodách. Fotochemickou degradaci sertralinu studovali Gornik et al. (2020). K ozařování použili středotlakou rtuťovou lampu a k omezení záření o vlnových délkách kratších než 300 nm byl použit filtr z borosilikátového skla. Provedli fotodegradaci experimenty v přítomnosti lapačů radikálů jako jsou barevné rozpuštěné organické látky a zdroje radikálů například NaNO₃, NaHCO₃ či bengálská růže. Kinetiku degradace sertralinu v těchto pokusech popsali konstantou rychlosti pseudo-prvního řádu při specifických koncentracích sertralinu (10 µg/l a 1 mg/l). Při laboratorním sledování kinetiky identifikovali pět transformačních produktů, z nichž tři byly stanoveny i ve vzorcích slovinských povrchových vod. Výsledky rovněž prokázaly, že fotodegradace je závislá na pH. Experimenty provedli při

pH 5, 7 a 12, přičemž nejrychleji probíhala při alkalickém pH, kdy byl sertralin v neutrální formě. pH 7 bylo zvoleno tak, aby odráželo přirozené podmínky (poločas reakce pro koncentraci sertralinu 1 mg/l byl 28,9 hodiny).

Fotochemickou transformaci sertralinu sledovali také Calza et al. (2021), kteří testovali degradaci v ultračisté vodě, odpadních vodách a v přítomnosti rozpuštěných organických látek (humínových kyselin – HA), hydrogenuhličitanových a dusičnanových iontů v ultračisté vodě. Výsledky ukázaly, že se jedná o kinetiku prvního řádu. Rychlostní konstanta degradace sertralinu v ultračisté vodě činila $0,012 \text{ hod}^{-1}$. Calza et al. (2021) provedli rovněž fotochemickou degradaci za přítomnosti polovodiče TiO_2 jako heterogenního katalyzátoru. Za těchto podmínek došlo k dramatickému urychlení procesu a po 1 hodině ozařování došlo k odstranění jak mateřské sloučeniny, tak i jejích transformačních produktů, které byly detekovány během první hodiny ozařování (identifikováno 44 produktů).

Shen et al. (2011) zkoumali degradaci sertralinu pomocí katalyzátorů TAML (Obr. 3), což je zkratka pro tetraamido makrocyclické ligandy, které v komplexech s kovy jsou považovány za katalyzátory přátelské k přírodnímu prostředí, a v přítomnosti peroxidu vodíku. TAML i v koncentracích nmol/l aktivují peroxid vodíku za vzniku železo-oxo komplexů (Su et al., 2018). Takto aktivovaný katalyzátor poté napomáhá k degradaci sertralinu i jeho produktů (Shen et al., 2011)



Obr. 3: Katalyzátor TAML/ H_2O_2 .

Degradaci antidepresiva sertralinu foto-Fentonovým procesem se věnovali Pliego et al. (2014). Fentonova reakce je poměrně účinná metoda použitelná pro oxidaci organických sloučenin, které jsou rozkládány pomocí hydroxylových radikálů z peroxidu vodíku, za přítomnosti železnatých iontů jako katalyzátoru (Tomešová, 2011). Foto-Fentonův proces zahrnuje použití železa v oxidačním stavu $3+$, peroxidu vodíku a UV záření v rozmezí od blízké UV do viditelné oblasti, a to až k 600 nm (Chong et al., 2010; O'Dowd & Pillai, 2020). Dvojmocné železo, které působí jako katalyzátor, se tvoří in situ v reakční směsi fotochemickou redukcí trojmocného železa za přenosu elektronu z organického donoru na

kov. Výsledky práce Pliega et al. (2014) prokázaly, že foto-Fentonův proces je účinný pro úplné odbourání sertralinu ve vodném roztoku. Odbourávání sertralinu o koncentraci 50 mg/l měřili přes úbytek celkového organického uhlíku (TOC – Total Organic Carbon). Tento proces umožnil až 90% snížení celkového organického uhlíku při použití pouze 40 % stechiometrické dávky H₂O₂ a 5 mg/l Fe³⁺. Prvním krokem reakční cesty byla dechlorace, což bylo potvrzeno měřením koncentrace chloridových iontů v reakční směsi.

1.5. Stanovení fluvoxaminu a sertralinu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s UV detekcí

Pro vývoj a optimalizaci metody ke stanovení fluvoxaminu a sertralinu ve vodném roztoku, v lidské plazmě, rostlinných a živočišných vzorcích či v tabletách bylo vyvinuto několik metod s využitím vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC).

Analýza fluvoxaminu je prováděna především pomocí metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie na reverzní fázi (RP-HPLC) s UV detekcí za izokratické eluce. V případě sertralinu se kromě této uvedené metody využívá také HPLC s UV detekcí za gradientové eluce, často ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (HPLC-MS/MS). Mezi optimalizované parametry, kterými se v publikacích zabývají, patří výběr kolony, složení mobilní fáze a rychlost jejího průtoku, teplota kolonového prostoru a vlnová délka detekce. V případě použití MS detekce jsou diskutovány i parametry hmotnostního detektoru. Studie se povětšinou při vývoji metody pro analýzu fluvoxaminu či sertralinu nezabývají pouze stanovením těchto látek samostatně, ale ve směsích s jinými antidepresivy.

Podmínky HPLC analýz fluvoxaminu z níže zmíněných publikací jsou shrnuty v Tab. I.. Pro fluvoxamin byly v publikacích použity kolony C18 lišící se výrobcem, délkou a průměrem kolony a rovněž velikostí částic stacionární fáze (Foda, 1994; Skibinski & Misztal, 2001, Gupta et al., 2015). Dále byly používány kolony C-8 (Belmadani et al., 1995), DiscoveryRP Amide C (He et al., 2007) a Nova-Pak CN (Souri et al., 2015). Vzorek fluvoxaminu pro analýzu byl vždy připraven v závislosti na tom, v jaké matrici byl fluvoxamin stanovován. Pro kolony C18 byly použity mobilní fáze vodný roztok octanu amonného a acetonitril (Foda, 1994), methanol, tetrahydrofuran a fosfátový pufr (Skibinski & Misztal, 2001) a methanol a fosfátový pufr (Gupta et al., 2015). Při chromatografické separaci pomocí kolony C-8 byla mobilní fáze složena z acetonitrilu, diethylaminu, destilované vody a kyseliny pentansulfonové (Belmadani et al., 1995). Na koloně DiscoveryRP Amide C použité He et al. (2007) byla mobilní fáze stejného složení jako v případě Fody (1994) s využitím kolony C18.

A co se týká kolony Nova-Pak CN bylo složení mobilní fáze vodný roztok dihydrogenfosforečnanu draselného a acetonitril (Souri et al., 2015). Průtok mobilní fáze byl v rozmezí 0,8 – 1,2 ml/min. Teplota kolonového prostoru byla 35 °C (He et al., 2007). Vlnová délka detekce se v uvedených studiích pohybovala v rozsahu 235 – 250 nm.

V Tab. II je uveden souhrn parametrů níže zmíněných publikovaných analytických podmínek pro stanovení sertralinu. V publikacích Erk (2003), He et al. (2005), Bonchev et al. (2017), Grabicova et al. (2018), Vaclavik et al. (2020), Calza et al. (2021) a Zheng et al. (2021) byla použita kolona s fází C18 lišící se druhem výrobce a případně délkou a průměrem kolony a velikostí částic. Dále byly použity kolony se stacionární fází C8 (Rahman et al., 2012), polární amidovou skupinou začleněnou do C14 (Ferrarini et al., 2010) a kolona s chirální stacionární fází na bázi amylozy (Rosetti et al., 2020). Pro kolony C18 byla organická část mobilní fáze buď methanol nebo acetonitril vždy ve spojení s odlišnou vodnou částí mobilní fáze v jednotlivých metodách (Erk, 2003; He et al., 2005; Bonchev et al., 2017; Grabicova et al., 2018; Vaclavik et al., 2020; Calza et al., 2021; Zheng et al., 2021). V práci He et al. (2005) byl použit jak methanol, tak i acetonitril a jako třetí mobilní fáze byl použit roztok octanu amonného. Při analýze pomocí kolony s chirální stacionární fází na bázi amylozy byla mobilní fáze acetonitril, voda a diethylamin (Rosetti et al., 2020). Mobilní fází na koloně C8 a C14 byl opět methanol, a to s vodou v případě Rahman et al. (2012) nebo s fosfátovým pufrem v práci Ferrariniho et al. (2010). Eluce byla při použití kolon C18 jak izokratická (Bonchev et al., 2017; Erk, 2003) tak i gradientová (Grabicova et al., 2018; Vaclavik et al., 2020; Calza et al., 2021; Zheng et al., 2021). Izokratická eluce byla použita i u Ferrariniho et al. (2010). Průtok mobilní fáze byl v rozmezí 0,25 – 1 ml/min. Teplota kolonového prostoru byla 20 – 50 °C. Vlnová délka detekce se v uvedených pracích pohybovala v rozsahu 215 – 273 nm.

V případě sertralinu bylo také nahlédnuto do ještě neobhajované diplomové práce studentky Přírodovědecké fakulty Anežky Vančurové, zabývající se analýzou aromatických aminů pomocí HPLC. V této práci byla použita na základě publikace Chinthakindi & Kannan (2021) kolona Kinetex Biphenyl 100 Å (150 x 3 mm; 2,6 µm) pro vývoj metody analýzy aromatických aminů. Použité mobilní fáze byly 0,1% roztok kyseliny mravenčí, mravenčan amonný, 5% acetonitril ve vodě a 0,1% roztok kyseliny mravenčí, mravenčan amonný, 50% acetonitril ve vodě.

Tab. I: Podmínky HPLC analýz fluvoxaminu dle uvedených publikací.

Kolona	Rozměry kolony	MF	Teplota [°C]	Vlnová délka [nm]	Citace
Bonda Pack C18	100 x 8 mm; 10 µm	50 mM octan amonný / ACN (40:60)	-	240	(Foda, 1994)
C-8	-	destilovaná voda / diethylamin / pic B5 / ACN (630:0,4:25:370)	-	254	(Belmadani et al., 1995)
Nova-Pak C18	150 x 3,9 mm; 4 µm	fosfátový pufr (pH = 2,65) / tetrahydrofuran / methanol (42:5:23)	-	235	(Skibinski & Misztal, 2001)
DiscoveryRP Amide C165	150 x 4,6 mm; 165 µm	50 mM octan amonný / ACN (40:60)	35	250	(He et al., 2007)
Nova-Pak CN	150 x 3,9 mm; 4 µm	dihydrogenfosforečnan draselný (pH = 7) / ACN (60:40)	-	235	(Souri et al., 2015)
C18 Hyperchrome ODS	250 x 4,6 mm; 5 µm	fosfátový pufr (pH = 2,5) / methanol (30:70)	okolí	250	(Gupta et al., 2015)

Tab. II: Podmínky HPLC analýz sertralinu dle uvedených již publikovaných prací.

Kolona	Rozměry kolony	MF	Teplota [°C]	Vlnová délka [nm]	Citace
Supercosil RP-18	150 x 6 mm; 5 µm	fosfátový pufr (pH = 4,5) / methanol (80:20)	okolí	270	(Erk, 2003)
Shimadzu ODS C18	150 x 4,6 mm; 5 µm	10 mmol/l octan amonný / methanol / ACN (28:62:10)	-	-	(He et al., 2005)
Zorbax Bonus-RP	150 x 4,6 mm; 5 µm	fosfátový pufr (pH 2,8; 10 mmol/l) / methanol (63:37)	50	220	(Ferrarini et al., 2010)
Purospher RP-18e	-	voda / methanol (25:75)	-	273	(Rahman et al., 2012)
Zorbax Extend – C18	150 x 4,6 mm; 5 µm	fosfátový pufr (pH 2,7; 10 mmol/l) + 1,5 ml/l trimethylamin / ACN (65:35)	20	220	(Bonchev et al., 2017)
Hypersil Gold aQ	50 x 2,1 mm; 5 µm	0,1% roztok kyseliny mravenčí ve vodě / 0,1% roztok kyseliny mravenčí v ACN (gradient)	23	-	(Grabicova et al., 2018)
Chiralpak IG-3	250 x 4,6 mm; 3 µm	voda / diethylamin / ACN (25:0,1:75)	30	215 nebo 246	(Rosetti et al., 2020)
Luna C18	100 x 2,1 mm; 1,6 µm	methanol 5% / methanol 95% (obě + 0,1% kyselina mravenčí) (gradient)	40	-	(Vaclavik et al., 2020)
Hypersil GOLD	150 x 4,6 mm; 5 µm	roztok 0,3% kyselina fosforečná / methanol (85:15)	25	245	(Calza et al., 2021)
Agilent Poroshell 120 EC C18	50 x 3 mm; 2,7 µm	0,1% roztok kyseliny mravenčí ve vodě / methanol (gradient)	40	-	(Zheng et al., 2021)

2. MATERIÁLY A METODY

Fluvoxamin maleát byl zakoupen od firmy Selleckchem, sertralin hydrochlorid byl zakoupen od firmy Sigma-Aldrich. Zásobní roztoky byly připraveny rozpuštěním fluvoxaminu v koncentracích 54 až 60 mg/l a sertralinu v koncentracích 44 až 52 mg/l v ultračisté vodě (Milli-Q®). FeCl_3 od firmy Lachema byl rozpuštěn v HCl o koncentraci 0,2 mol/l na výslednou koncentraci 26 g Fe/l.

Pro přípravu mobilních fází k HPLC byly použity následující chemikálie: acetonitril pro HPLC $\geq 99\%$, kyselina mravenčí 98 – 100%, kyselina octová 100% a methanol pro HPLC, vše od firmy Merck, dále pak mravenčan amonný pro MS $\geq 99\%$ a octan amonný pro HPLC $\geq 99\%$ od firmy Sigma Aldrich. K navažování vzorků byly použity analytické váhy s citlivostí 0,01 mg MS105DU (Mettler Toledo TM).

Spektrofotometrická měření byla provedena na spektrofotometru Shimadzu, typu UV-1601 se softwarem UV-Probe.

Ozařování vzorků probíhalo ve fotochemickém reaktoru Rayonet R100 osazeném lampami RPR 3000 Å emitující záření o vlnové délce 250 – 350 nm, záření o vlnových délkách kratších než 300 nm bylo odfiltrováno použitím optického skla (ozařované vzorky byly umístěny ve skleněných kyvetách s víčkem). Zářivý tok byl měřen přístrojem Lutron UV A, a jeho hodnota pro tento reaktor v rozmezí měřeném použitým přístrojem byla 4,5 W.

K zavedení HPLC metody pro analýzu fluvoxaminu a sertralinu a následnému sledování jejich kinetiky odbourávání byl použit přístroj Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific) s kolonami Arion Plus C18 od výrobce Chromservis (150 x 3 mm; 5 μm) pro fluvoxamin a Kinetex Biphenyl 100 Å od výrobce Phenomenex (150 x 3 mm; 2,6 μm) pro sertralin a spektrofotometrickým detektorem s diodovým polem DAD 3000RS.

V průběhu vývoje a optimalizace metody byly testovány mobilní fáze pro fluvoxamin a sertralin o složeních uvedených v Tab. III.

Tab. III: Testované mobilní fáze pro fluvoxamin a sertralin.

Fluvoxamin	
MFA	MFB
50 mM octan amonný (pH 5,2; úprava pH kyselinou octovou)	ACN
50 mM mravenčan amonný (pH 3,9; úprava pH kyselinou mravenčí)	ACN
Sertralin	
MFA	MFB
0,1% roztok kyseliny mravenčí ve vodě	0,1% roztok kyseliny mravenčí v methanolu
0,1% roztok kyseliny mravenčí, 10 mM mravenčan amonný, 5% ACN ve vodě	0,1% roztok kyseliny mravenčí, 10 mM mravenčan amonný, 50% ACN ve vodě
0,1% roztok kyseliny mravenčí, 10 mM octan amonný, 5% ACN ve vodě	0,1% roztok kyseliny mravenčí, 10 mM octan amonný, 50% ACN ve vodě
0,1% roztok kyseliny mravenčí, 20 mM octan amonný, 5% ACN ve vodě	0,1% roztok kyseliny mravenčí, 20 mM octan amonný, 50% ACN ve vodě

Průtok mobilní fáze činil u analýzy fluvoxaminu 1 ml/min a u sertralinu 0,7 ml/min. Nastříkovaný objem vzorku byl v obou případech 20 μ l.

Pro zpracování chromatografických dat byl použit program Chromeleon 7.

Fotoredukce Fe (III) v reakční směsi sertralinu byla sledována pomocí tvorby komplexu s 1,10 – fenantrolinem od firmy Penta, absorbance byla měřena při 510 nm.

3. VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1. Zavedení HPLC metod pro stanovení fluvoxaminu a sertralinu

Na základě literární rešerše byla k vývoji analytické metody pro analýzu vodného roztoku standardu fluvoxaminu vybrána kolona Arion Plus C18 s rozměry 150 x 3 mm a průměrem částic 5 μm (Foda, 1994; He et al., 2007; Skibinski & Misztal, 2001).

Zkušební analýzy byly prováděny celkem se dvěma různými mobilními fázemi označenými *Mobilní fáze 1* a *2* (viz Tab. III). Nastavené vlnové délky UV detekce byly 230 – 260 nm (Foda, 1994; Belmadani et al., 1995; Skibinski & Misztal, 2001; He et al., 2007; Soury et al., 2015).

V průběhu optimalizace byla hledána vhodná eluční síla mobilní fáze, za účelem dosažení požadovaného retenčního faktoru, ideálně 3 – 5, při zachování přijatelného faktoru asymetrie a šířky píku. Retenční faktor je jedním ze základních parametrů, který charakterizuje míru retence analytu na koloně. Pro výpočet retenčního faktoru platí následující vztah (rov. 1):

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M} \quad (\text{rov. 1})$$

kde k je retenční faktor, t_R je retenční čas analytu, t_M je mrtvý retenční čas.

Doporučená hodnota retenčního faktoru je větší než 2 a menší než 5. Faktor asymetrie charakterizuje míru symetrie, obvyklé limity jsou větší než 0,8 a menší než 1,5 popřípadě 2,0 (Nováková & Douša, 2013a, 2013b).

První použité složení mobilní fáze (*Mobilní fáze 1*) bylo zvoleno dle studií Foda (1994) a He et al. (2007). Postupně byly prováděny analýzy roztoku fluvoxaminu za použití izokratické eluce při teplotě kolonového prostoru 35 °C, průtoku mobilní fáze 1 ml/min a nastříkovaném objemu vzorku 20 μl. Jako první byl vyzkoušen poměr mobilních fází 60 % MFA a 40 % MFB. Retenční čas byl pro fluvoxamin cca 2 minuty. Vzhledem k předpokladu, že produkty fotodegradace fluvoxaminu budou mít retenční čas nižší než fluvoxamin, bylo potřeba upravit podmínky separace ve prospěch vyššího retenčního času analytu. Z tohoto důvodu byl optimalizován obsah MFB, a to v rozsahu 20 – 40 %. Snižováním podílu MFB vedlo ke zvyšování retenčního faktoru z původní hodnoty 1,6 (40 % MFB) až na hodnotu větší než 7 (20 % MFB). Současně došlo ke snížení intenzity signálu a rozšíření píku. Faktor asymetrie rostl z původní hodnoty 1,5 na hodnotu 1,6 a šířka píku v polovině výšky z hodnoty 0,078 na hodnotu větší než 0,16. Nejvíce požadavkům na optimální průběh analýzy odpovídal

výsledek při použití 67 % MFA a 33 % MFB. Za účelem snížení šířky píku a faktoru asymetrie byla v dalším kroku optimalizována hodnota pH MFA.

Na základě práce Skibinského & Misztalského (2001), kteří prováděli analýzu fluvoxaminu při pH mobilní fáze 2,65 byla v dalším kroku zvolena *Mobilní fáze 2*. Složení mobilní fáze bylo v porovnání s citovanou literaturou modifikováno za účelem vyloučení použití fosfátového pufru pro možnost případného využití metody ve spojení s hmotnostní spektrometrií (MS). Byla tedy zvolena obdobná mobilní fáze jako *Mobilní fáze 1*, namísto 50 mM octanu amonného a kyseliny octové byl použit 50 mM mravenčan amonný a kyselina mravenčí s úpravou pH na 3,9. Následně byla provedena analýza roztoku fluvoxaminu za použití izokratické eluce při teplotě kolonového prostoru 35 °C, průtoku mobilní fáze 1 ml/min a nástřikovém objemu vzorku 20 µl. Byl použit poměr mobilních fází jako v posledním případě u *Mobilní fáze 1*, tedy 67 % MFA a 33 % MFB. Retenční faktor zůstal zachován (3,9) a faktor asymetrie píku se snížil na hodnotu 1,5. Pík analytu byl vyšší a užší, šířka píku v polovině výšky měla hodnotu 0,14. Vlnová délka detekce byla zvolena na základě analýzy ABS spektra naměřeného DAD detektorem. V rozsahu 230 – 260 nm byla nejvyšší intenzita detekce u vlnové délky 240 nm.

Takto optimalizované podmínky separace byly vyhodnoceny jako dostatečné pro sledování kinetiky fotochemické degradace fluvoxaminu a jsou uvedeny v Tab. IV.

Tab. IV: Souhrn optimalizovaných podmínek HPLC metody pro stanovení fluvoxaminu.

Optimalizovaný parametr	Hodnota
Chromatografická kolona	Arion Plus C18 (150 x 3 mm; 5 µm)
Objem nástřiku	20 µl
Teplota v kolonovém prostoru	35 °C
Použitá mobilní fáze	50 mM mravenčan amonný (pH 3,9) (MFA)
	acetonitril (MFB)
Složení mobilní fáze	67 % MFA a 33 % MFB
Průtok mobilní fáze	1 ml/min
Vlnová délka detekce	240 nm
Celková doba analýzy	15 min

Rovněž bylo provedeno zavedení HPLC metody pro stanovení sertralinu. Pozornost byla zaměřena na volbu a optimalizaci složení mobilní fáze, teplotu kolonového prostoru a objem nastříkovaného vzorku.

K vývoji analytické metody pro analýzu vodného roztoku standardu sertralinu byla vybrána kolona Kinetex Biphenyl 100 Å s rozměry 150 x 3 mm a průměrem částic 2,6 μm na základě ještě neobhajované diplomové práce studentky Přírodovědecké fakulty Anežky Vančurové, zabývající se analýzou aromatických aminů pomocí HPLC. Důvodem bylo, že sertralin obsahuje rovněž aminoskupinu vázanou na 1,2,3,4-tetrahydnaftalen.

Zkušební analýzy byly prováděny celkem se čtyřmi různými mobilními fázemi označenými *Mobilní fáze 1 – 4* (viz Tab. III). Nastavené vlnové délky UV detekce byly v rozmezí 210 – 260 nm (Ferrarini et al., 2010; Bonchev et al., 2017; Rosetti et al., 2020; Calza et al., 2021).

První testovanou mobilní fází byla okyselená voda a methanol (*Mobilní fáze 1*) na základě kombinace prací Grabicove et al. (2018) a Zhenga et al. (2021). Postupně byly prováděny analýzy roztoku sertralinu za použití izokratické i gradientové eluce s obsahem MFB 5 – 75 % při teplotě kolonového prostoru 30 °C, průtoku mobilní fáze 0,5 ml/min a nastříkovanými objemy vzorku 10 nebo 50 μl. Změnou poměru MFA a MFB nebylo dosaženo uspokojivého tvaru chromatografického píku, v některých případech se pík za celou dobu analýzy ani nevytvořil. To mohlo být způsobeno nízkým kapacitním poměrem, tedy že retence sertralinu na koloně nebyla dostatečná a nemohlo proto dojít k dostatečné separaci od oblasti mrtvého objemu.

Mobilní fáze 2 - 4 byly zvoleny na základě neobhajované diplomové práce Anežky Vančurové. V případě *Mobilní fáze 2* byly provedeny analýzy za použití izokratické i gradientové eluce s obsahem MFB 0 – 100 % při teplotě kolonového prostoru 30 °C, průtoku mobilní fáze 0,6 ml/min a nástřikovými objemy 20 nebo 50 μl. Ani v těchto případech nebylo dosaženo uspokojivého tvaru chromatografického píku.

Stejný proces jako u *Mobilní fáze 2* byl proveden u *Mobilní fázi 3*, pouze s rozdílem, že byla použita jiná amonná sůl – octan amonný (koncentrace stejná jako u mravenčanu amonného v předchozím případě) a teplota kolonového prostoru byla v jednom případě snížena z 30 °C na 20 °C. V prvním případě, kdy byla použita jiná amonná sůl a snížený podíl MFB o 10 % oproti předešlé metodě, došlo ke zvýšení retenčního faktoru z hodnoty 2,4 na hodnotu 4,3. Současně došlo ke snížení intenzity signálu a rozšíření píku (faktor asymetrie 3,4). Změnou izokratické eluce na gradientovou a snížením teploty kolonového prostoru

vzrostl retenční faktor až na 12,5. Faktor asymetrie měl hodnotu 2,6 a šířka píku v polovině výšky hodnotu 0,11.

U *Mobilní fáze 4* byla zvýšena koncentrace octanu amonného z 10 mM na 20 mM. Analýzy byly provedeny za použití gradientové eluce s obsahem MFB 5 – 75 % při teplotě kolonového prostoru 30 °C nebo 35 °C, průtoku mobilní fáze 0,5 ml/min nebo 0,7 ml/min a nastříkovaným objemem vzorku 20 µl. Zvýšením koncentrace soli v mobilní fázi došlo ke snížení retenčního faktor na hodnotu 6,2 a vzniklý pík sertralinu byl vyšší, ale faktor asymetrie (3,0) výrazně přesahoval doporučenou hodnotu 2,0. Proto byla zvýšena teplota kolonového prostoru z 30 °C na 35 °C a průtok byl zvýšen z 0,5 ml/min na 0,7 ml/min. To mělo za následek zúžení píku, ale na faktor asymetrie měla změna pouze malý vliv (3,0). Pro účel sledování kinetiky fotodegradace sertralinu byla takto zavedená metoda HPLC vyhodnocena jako dostačující. Optimální podmínky HPLC metody jsou shrnuty v Tab. V.

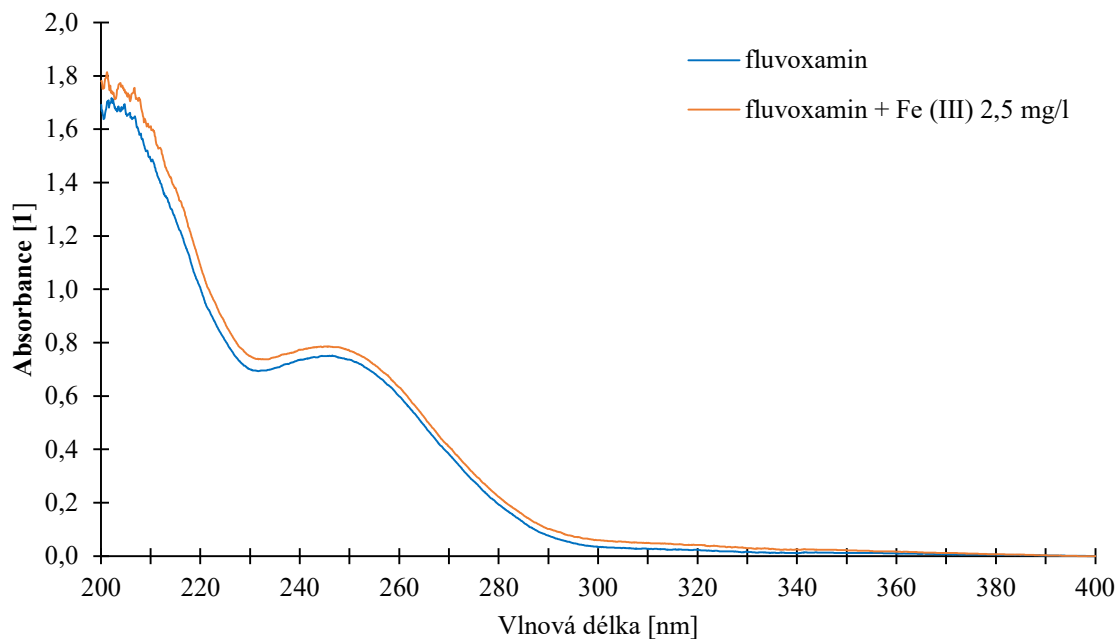
Tab. V: Souhrn optimalizovaných podmínek HPLC metody pro stanovení sertralinu.

Optimalizovaný parametr	Hodnota		
Chromatografická kolona	Kinetex Biphenyl 100 Å (150 x 3 mm; 2,6 µm)		
Objem nástřiku	20 µl		
Teplota v kolonovém prostoru	35 °C		
Použitá mobilní fáze	0,1% kyselina mravenčí, 20 mM octan amonný, 5% ACN ve vodě (MFA)		
	0,1% kyselina mravenčí, 20 mM octan amonný, 50% ACN ve vodě (MFB)		
Složení mobilní fáze	gradient		
	Čas [min]	Průtok MF [ml/min]	% MFB
	0	0,7	5
	2		5
	3		75
	9		75
	10		5
	16		5
Průtok mobilní fáze	0,7 ml/min		
Vlnová délka detekce	225 nm		
Celková doba analýzy	16 min		

3.2. Fotochemické odbourávání fluvoxaminu

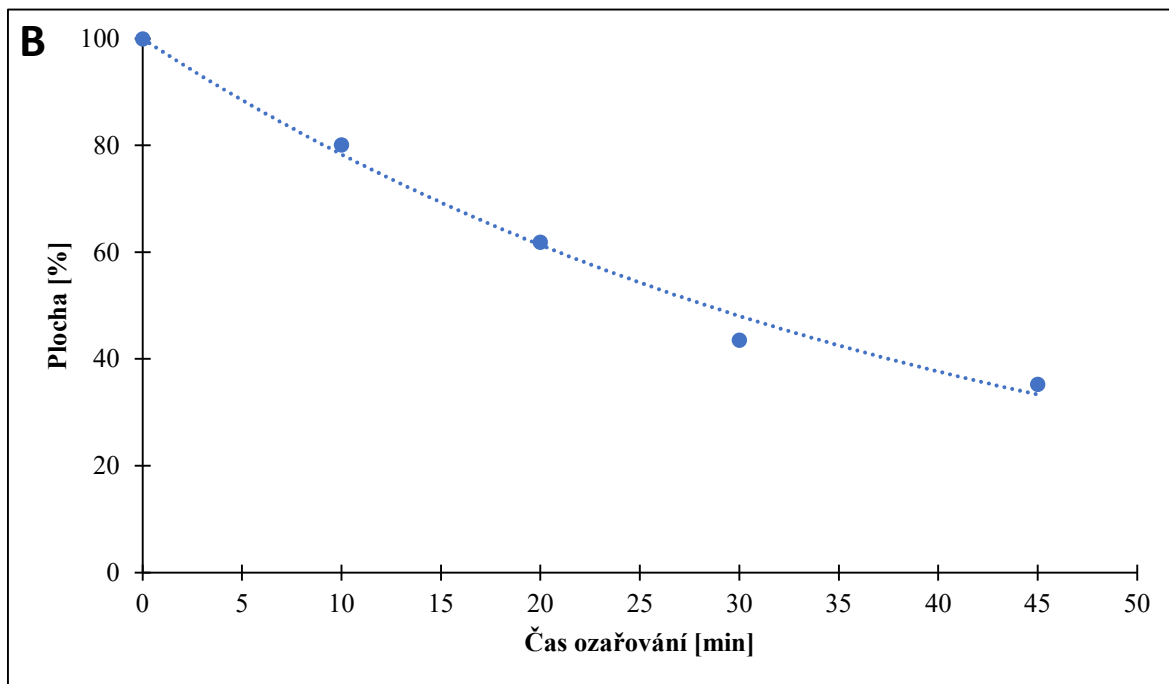
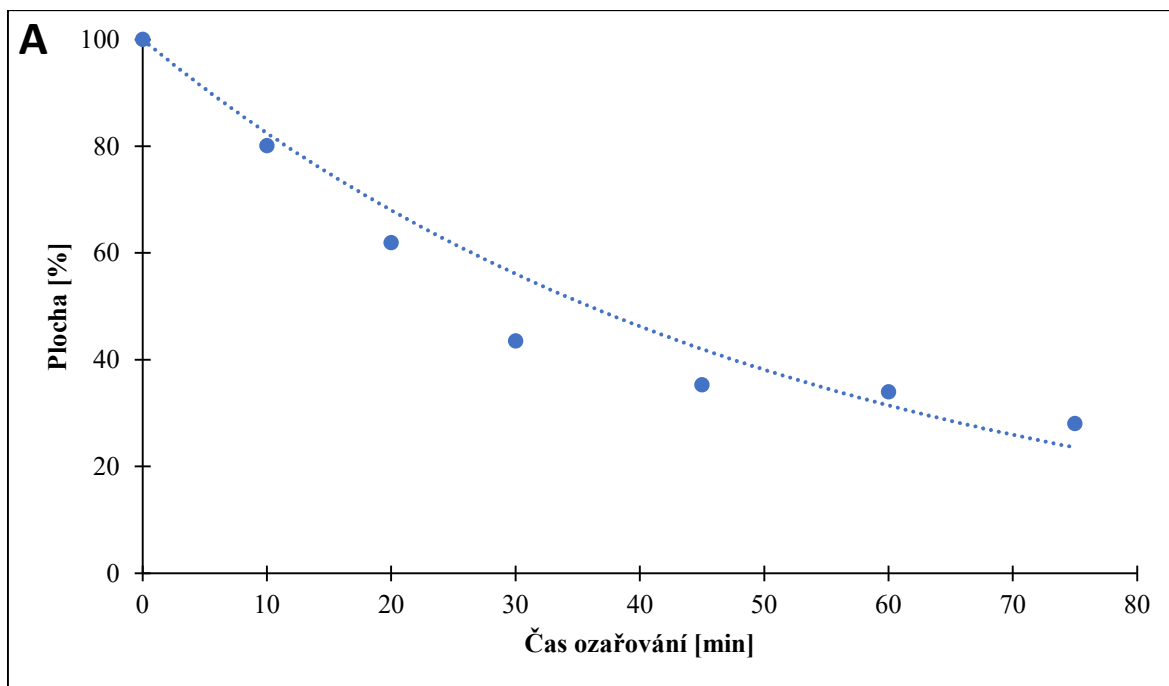
Standart fluvoxaminu byl rozpuštěn v ultračisté vodě (Milli-Q ®), pH nebylo upravováno a činilo 7,1.

Fluvoxamin jen nepatrně absorbuje záření o vlnových délkách delších než 300 nm (Obr. 4). Přídavkem železitých iontů se absorpce zvýší v uvedené oblasti minimálně (Obr. 4).



Obr. 4: Absorpční spektrum roztoku fluvoxaminu (30 mg/l) a roztoku fluvoxaminu s přídavkem Fe (III) o koncentraci 2,5 mg/l.

Fotochemickou degradaci fluvoxaminu zobrazuje Obr. 5. Počáteční koncentrace fluvoxaminu byla 60 mg/l.



Obr. 5: Fotochemická degradace fluvoxaminu: A – úbytek fluvoxaminu v ozařovacích časech 0 – 75 minut; B – úbytek fluvoxaminu v ozařovacích časech 0 – 45 minut pro výpočet rychlostí konstanty.

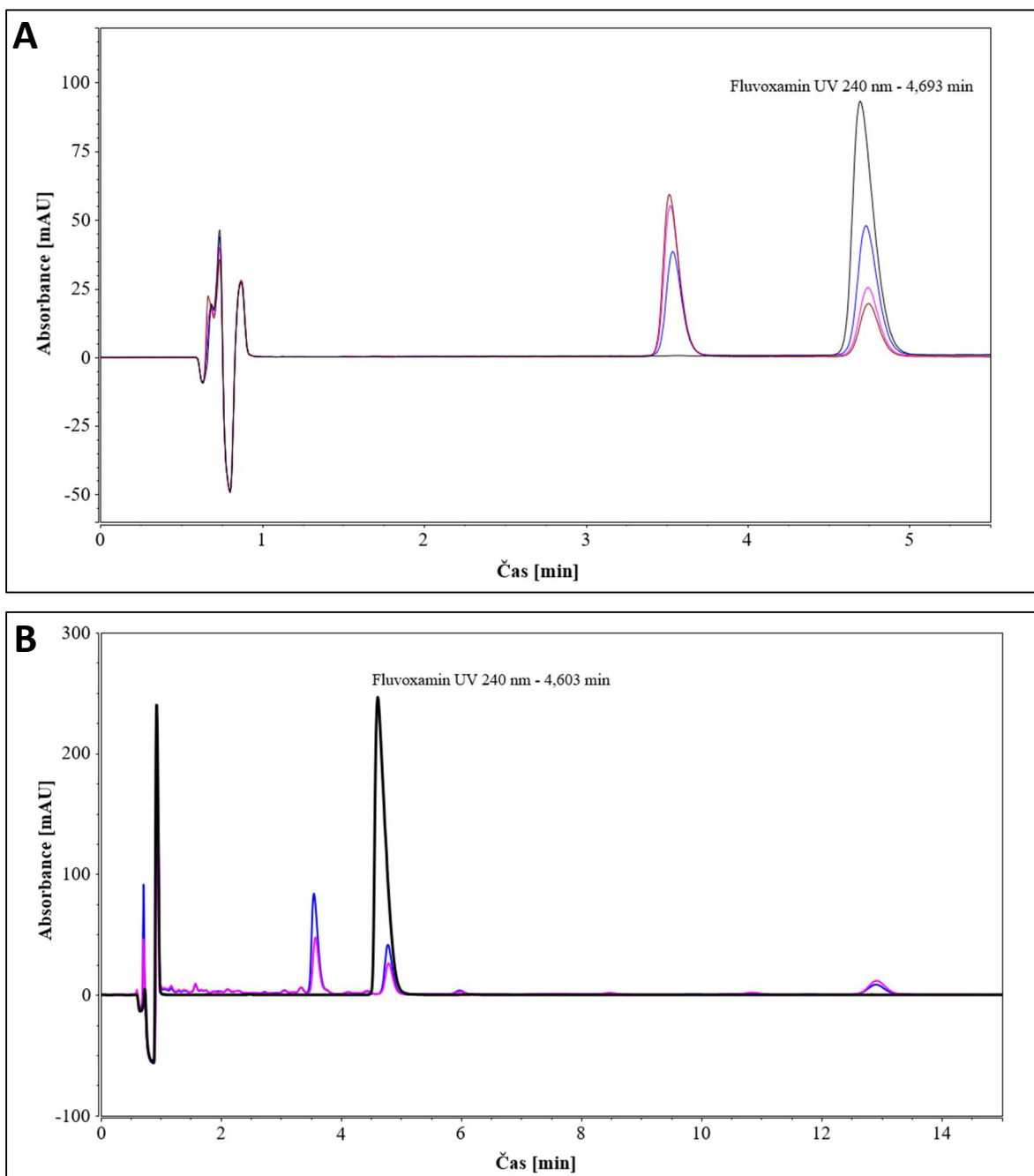
Z Obr. 5A je patrné, že po 45 minutách ozařování zbývá v roztoku cca 33 % fluvoxaminu, toto množství se delším ozařováním (dalších 30 minut) výrazně nemění. Pro kinetické vyhodnocení byl použit průběh degradace v prvních 45 minutách (Obr. 5B). V tomto časovém úseku probíhá fotochemická degradace fluvoxaminu podle kinetiky 1. řádu

s rychlostní konstantou $0,024 \text{ min}^{-1}$ a to bez přídavku jakékoli pomocné látky, např. iontů kovů. Při ozařování roztoku po dobu 45 minut činil celkový úbytek fluvoxaminu téměř 65 %.

V přítomnosti železitých iontů o koncentraci 5,0 mg/l došlo po 60 minutách ozařování k degradaci cca 90 % fluvoxaminu, delší ozařování (celkem 120 minut) nevedlo k dalšímu významnějšímu úbytku fluvoxaminu.

Chromatogramy reakčních směsí, fluvoxaminu bez přídavku železitých iontů a fluvoxaminu s přídavkem železitých iontů o koncentraci 5,0 mg/l zjištěné UV detektorem jsou zobrazeny na Obr. 6.

Při fotochemické degradaci samotného fluvoxaminu byl na chromatogramu patrný jeden degradační produkt s retenčním časem 3,5 minuty (Obr. 6A), při fotochemické degradaci fluvoxaminu s přídavkem železitých iontů pak dva produkty s retenčními časy cca 3,5 minuty a 13 minut (Obr. 6B). Při ozařování reakční směsi s přídavkem železitých iontů se při ozařovacích časech delších než 60 minutách tvořilo několik dalších minoritních produktů (Obr. 6B).



Obr. 6: HPLC chromatogramy fluvoxaminu bez a s přidavkem železitých iontů:
 A – chromatogram fluvoxaminu bez Fe (III): 0 min – černá křivka, 20 min – modrá křivka, 45 min – růžová křivka, 75 min – hnědá křivka; B – chromatogram fluvoxaminu s Fe (III) o koncentraci 5,0 mg/l: 0 min – černá křivka, 60 min – modrá křivka, 120 min – růžová křivka.

Stabilita neozářeného fluvoxaminu a stabilita směsi ozářené po dobu 45 minut byla testována po dobu 7 dnů. Roztok fluvoxaminu i ozářená směs byly stabilní (odchylka 1,4 % u neozářeného fluvoxaminu a 3,8 % v píku fluvoxaminu v ozářené směsi).

Z absorpčního spektra fluvoxaminu vyplývá, že fluvoxamin jen nepatrně absorbuje záření o vlnových délkách delších než 300 nm, nelze očekávat rychlou přímou fotochemickou degradaci fluvoxaminu ve vodném prostředí. Avšak při 45 minutovém ozařování roztoku samotného fluvoxaminu v této studii došlo ke snížení koncentrace téměř o 65 %. Přídavek železitých iontů měl za následek, že po 60 minutách ozařování došlo k degradaci až 90 % fluvoxaminu.

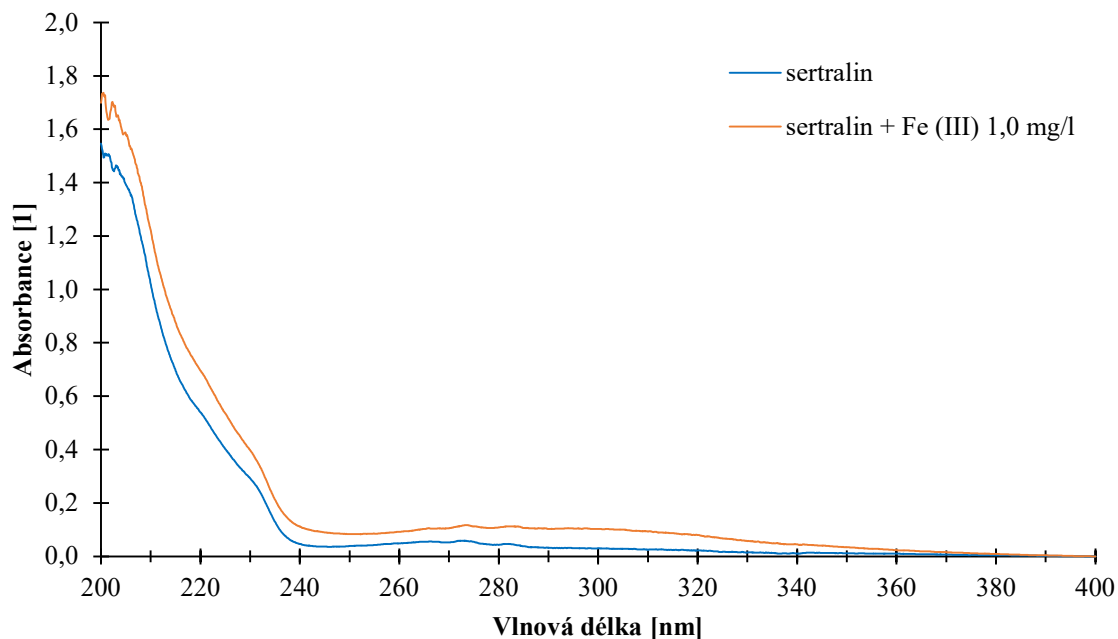
Guo et al. (2022) pozorovali, že v čisté vodě při pH 6 – 9, ozařované vodou chlazenou 500 W středotlakou rtuťovou výbojkou s odfiltrovaným zářením o vlnové délce kratší než 290 nm, dochází k degradaci fluvoxaminu, kterou lze vyjádřit kinetikou prvního řádu a není nikterak patrně závislá na pH, rychlostní konstanty se pohybovaly v rozmezí 1,34 – 1,59 hod⁻¹. Závislost na pH v předkládané práci testována nebyla, pH roztoku fluvoxaminu nebylo ani upravováno, jeho hodnota činila 7,1. Po počáteční fázi reakce (prvních 45 minut), kdy degradace probíhala dle kinetiky 1. řádu byla získána rychlostí konstanta 0,024 min⁻¹. Protože v práci autorů Guo et al. (2022) není uvedena intenzita použitého záření, není možné rozhodnout, zda toto mohl být faktor, který by mohl být zodpovědný za rozdíl rychlostních konstant.

Stejně jako v předkládané práci i autoři Miolo et al. (2002), Kwon & Armbrust (2005) a Wawryniuk et al. (2017) našli při fotochemické degradaci fluvoxaminu jeden fotoprodukt. Jednalo se o *cis*-izomer fluvoxaminu. I když v této práci nebyl proveden pokus o identifikaci vzniklého produktu, lze předpokládat, že produkt nalezený v této práci je právě *cis*-izomer fluvoxaminu.

3.3. Fotochemické odbourávání sertralinu

Standart sertralinu byl rozpuštěn v ultračisté vodě (Milli-Q®), pH nebylo upravováno a bylo 6,2.

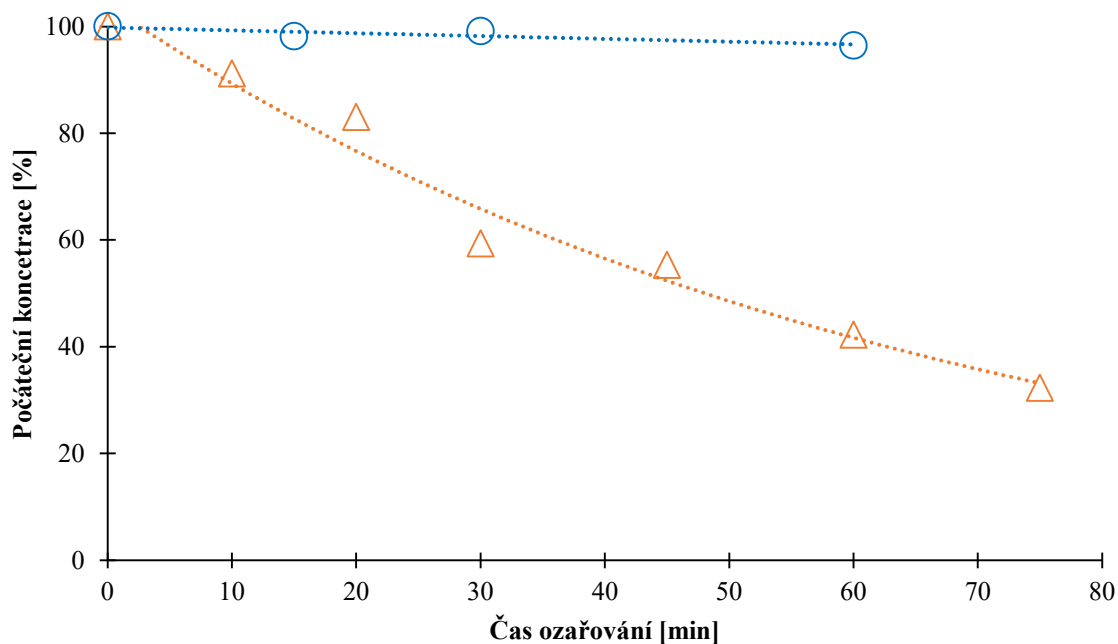
Obr. 7 ukazuje absorpční spektrum roztoku sertralinu a sertralinu s přidávanými železitými ionty.



Obr. 7: Absorpční spektrum roztoku sertralinu (8,8 mg/l) a roztoku sertralinu s přidávkem Fe (III) o koncentraci 1,0 mg/l.

Z Obr. 7 je patrné, že samotný sertralin prakticky neabsorbuje v oblasti vlnových délek nad 300 nm. Absorpce se mírně zvýší a prodlouží k delším vlnovým délkám přidávkem železitých iontů v koncentraci 1,0 mg/l v uvedené oblasti přibližně o sedm setin, až do cca 360 nm.

Ozařování sertralinu bez i s přidávkem železitých iontů zobrazuje Obr. 8.



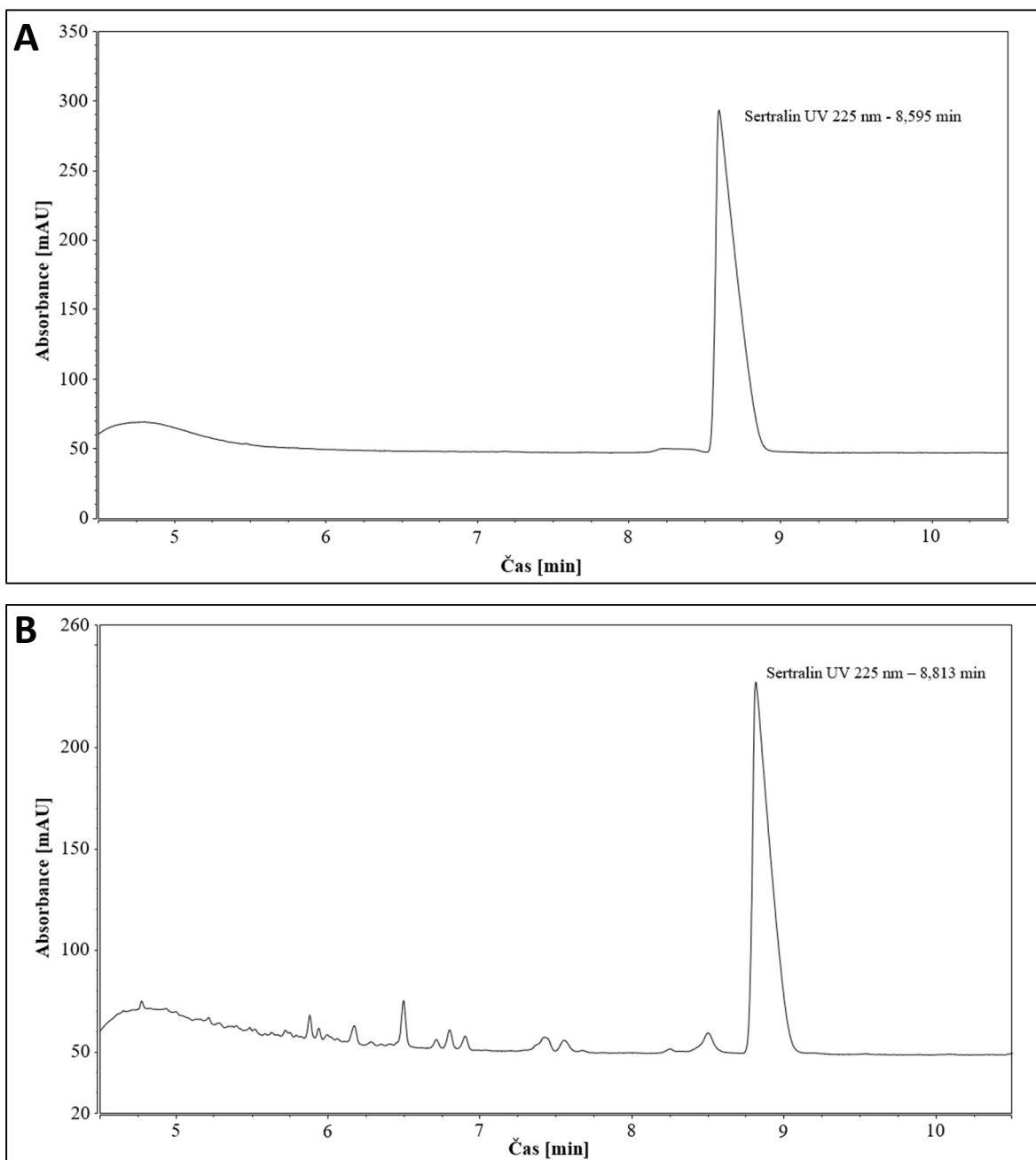
Obr. 8: Fotochemická degradace sertralinu bez přidavku železitých iontů a s přidavkem Fe (III) o koncentraci 5,0 mg/l. Počáteční koncentrace sertralinu 44 mg/l pro roztok bez přidavku Fe (III) a 52 mg/l pro roztok s přidavkem Fe (III).

Z Obr. 8 je vidět, že u roztoku sertralinu bez přidavku železitých iontů nedocházelo téměř k žádnému fotochemickému odbourávání, při ozařování po dobu 60 minut činil celkový úbytek sertralinu pouze 4 %.

V přítomnosti železitých iontů o koncentraci 5,0 mg/l byl po 75 minutách ozařování celkový úbytek sertralinu téměř 70 %. Reakční průběh degradace sertralinu s přidavkem železitých iontů bylo možné modelovat exponenciální křivkou, reakce tedy v tomto případě probíhala podle kinetiky 1. řádu s rychlostní konstantou $0,015 \text{ min}^{-1}$.

V reakční směsi sertralinu s 5,0 mg Fe/l byl proveden test fotoredukce železitých iontů. Již po jedné minutě ozařování došlo k redukci cca 28 % přidaných železitých iontů, po třech minutách to bylo 37 % a po pěti minutách 38 %. K dosažení ustáleného stavu železnatých iontů v roztoku je tedy třeba čas kratší než tři minuty. Lze tedy předpokládat, že odbourávání sertralinu probíhá fotokatalytickým mechanismem (Klementova, 2018), kdy je trojmocné železo fotochemicky redukováno na dvojmocné za přítomnosti donoru elektronu (substrátu), přičemž dvojmocné železo má vyšší katalytickou aktivitu pro oxidativní reakce.

Chromatogramy reakčních směsí, neozářeného sertralinu a sertralinu s přidavkem železitých iontů v ozařovacím čase 45 minut zjištěné UV detektorem jsou zobrazeny na Obr. 9.



Obr. 9: HPLC chromatogramy sertralinu: A – neozářený sertralin; B – sertralin s přidavkem železitých iontů o koncentraci 5,0 mg/l v ozařovacím čase 45 minut.

Z Obr. 9 lze vidět, že se po 45 minutách ozařování směsi s přidavkem železitých iontů tvořila řada fotoproduktů s kratšími retenčními časy, než byl retenční čas sertralinu. Nebyl pozorován žádný produkt s delším retenčním časem. Píky produktů vzniklých fotochemickou degradací nebyly vyhodnocovány, protože jejich plochy i v maximální hodnotě jsou velmi malé a v mnoha případech i ne dobře oddělené.

Degradaci v ultračisté vodě testovali Calza et al. (2021), výsledky ukázaly, že se jedná o kinetiku prvního řádu a rychlostní konstanta činila $0,012 \text{ hod}^{-1}$. To je v rozporu se zde prezentovanými výsledky, kdy v ultračisté vodě sertralin prakticky nereagoval. Nicméně velmi podobná hodnota rychlostní konstanty byla v této práci zjištěna pro reakční směs sertralinu s přísávkem železitých iontů. Zvýšení degradace sertralinu pomocí železa v oxidačním stavu 3+ uvádí Pliega et al. (2014), kteří vyhodnotili foto-Fentonův proces jako účinný pro odbourávání sertralinu ve vodném roztoku, i když v jejich práci byl do reakční směsi přidáván ještě peroxid vodíku.

Výsledky získané v předkládané práci spolu s výsledky studií Calza et al. (2021) a Pliega et al. (2014) naznačují, že v prostředí povrchových vod, kde lze předpokládat přítomnost železitých iontů, může fotoiniciovaná degradace představovat významnou možnost transformace sertralinu.

4. ZÁVĚR

Byl podán přehled mechanismu působení antidepresiv fluvoxaminu a sertralinu a byl zmapován výskyt těchto látek v přírodních vodách a jejich toxicita na vodní organismy. Bylo předloženo několik prací zabývajících se možnostmi degradace daných antidepresiv v prostředí přírodních vod a provedena rešerše stanovení fluvoxaminu a sertralinu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie.

Byla zavedena metoda HPLC pro stanovení fluvoxaminu a sertralinu.

Byla otestována možnost fotochemické degradace zkoumaných antidepresiv: fluvoxamin se odbourává při ozařování UV zářením v oblasti 300 – 350 nm i bez přídavku Fe (III) s rychlostní konstantou $0,024 \text{ min}^{-1}$. Sertralin se bez přídavku Fe (III) prakticky neodbourává při ozařování za světelných podmínek relevantních přírodním vodám, přídavek Fe (III) vede k odbourávání s rychlostní konstantou $0,015 \text{ min}^{-1}$. Byla prokázána rychlá fotochemická redukce významné části přidaných Fe (III) iontů – za 5 minut bylo 38 % přidaných iontů zredukováno.

Fotoiniciovaná degradace může představovat významnou možnost transformace fluvoxaminu i sertralinu v přírodních povrchových vodách.

5. SEZNAM LITERATURY

2. LF UK (2015): Léčba poruch nálady, antidepressiva.

<https://www.lf2.cuni.cz/files/page/files/2015/antidepressiva.pdf>

(staženo 15. 11. 2022)

Belmadani, A. Combourieu, I. Bonini, M., & Creppy, E. E. (1995): High performance liquid chromatography with ultraviolet detection used for laboratory routine determination of fluvoxamine in human plasma. *Human & experimental toxicology*, **14** (1): 34-37.

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/096032719501400108> (staženo 17. 5. 2022)

Benfield, P., & Ward, A. (1986): Fluvoxamine. *Drugs*, **32**, 313-334.

<https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198632040-00002>

(staženo 25. 7. 2022)

Bojanowska-Czajka, A., Pyszynska, M., Majkowska-Pilip, A., & Wawrowicz, K. (2022): Degradation of Selected Antidepressants Sertraline and Citalopram in Ultrapure Water and Surface Water Using Gamma Radiation. *Processes*, **10** (1): 63.

<https://www.mdpi.com/2227-9717/10/1/63/htm> (staženo 30. 9. 2022)

Bonchev, G., Zlateva, S., Marinov, P., Yovcheva, M., & Vazharov, I. (2017): A HPLC method for sertraline determination. *Journal of IMAB-Annual Proceeding Scientific Papers*, **23** (4): 1765-1768.

<https://www.journal-imab-bg.org/issues-2017/issue4/vol23issue4p1765-1768.html>

(staženo 3. 6. 2022)

Burton, S. W. (1991): A review of fluvoxamine and its uses in depression. *Int Clin Psychopharmacol*, **6** Suppl 3: 1-17; discussion 17-21.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806631/> (staženo 21. 7. 2022)

Calisto, V., & Esteves, V. I. (2009): Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, **77** (10): 1257-1274.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653509010832>

(staženo 10. 9. 2022)

- Calza, P., Jiménez-Holgado, C., Cocha, M., Chrimatopoulos, C., Dal Bello, F., Medana, C., & Sakkas, V. (2021): Study of the photoinduced Transformations of sertraline in aqueous media. *Science of The Total Environment*, **756**: 143805.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720373368>
(staženo 27. 9. 2022)
- Chen, Y., Wang, J., Xu, P., Xiang, J., Xu, D., Cheng, P., Wang, X., Wu, L., Zhang, N., & Chen, Z. (2022): Antidepressants as emerging contaminants: Occurrence in wastewater treatment plants and surface waters in Hangzhou, China. *Frontiers in Public Health*, **10**: 963257.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9403794/> (staženo 21. 10. 2022)
- Chinthakindi, S., & Kannan, K. (2021): A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of primary aromatic amines in human urine. *Journal of Chromatography B*, **1180**: 122888.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S157002322100369X>
(staženo 17. 11. 2022)
- Chong, M. N., Jin, B., Chow, C. W. K. & Saint, C. (2010): Recent developments in photocatalytic water treatment technology: A review. *Water Research*, **44** (10): 2997-3027.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135410001739>
(staženo 2. 10. 2022)
- Chu, A., & Wadhwa, R. (2022): Selective serotonin reuptake inhibitors. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/> (staženo 19. 10. 2022)
- Claghorn, J. L., Earl, C. Q., Walczak, D. D., Stoner, K. A., Wong, L. F., Kanter, D., & Houser, V. P. (1996): Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients. *J Clin Psychopharmacol*, **16** (2): 113-20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8690826/> (staženo 23. 7. 2022)

- Cui, H., Zhou, W., Deng, Y., Zheng, B., Zhang, Q., Zhang, Z., Lu, T. & Qian, H. (2021): Meta-transcriptomic profiling of functional variation of freshwater microbial communities induced by an antidepressant sertraline hydrochloride. *Science of The Total Environment*, **786**: 147434.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969721025055>
(staženo 23. 9. 2022)
- Dell'Osso, B., Allen, A., & Hollander, E. (2005): Fluvoxamine: a selective serotonin re-uptake inhibitor for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **6 (15)**: 2727-2740.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.6.15.2727>
(staženo 25. 7. 2022)
- DeVane, C. L. (1999): Metabolism and Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **19 (4)**: 443-466.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1006934807375.pdf>
(staženo 7. 8. 2022)
- Diaz-Camal, N., Cardoso-Vera, J. D., Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., & Mejía-García, A. (2022): Consumption and occurrence of antidepressants (SSRIs) in pre- and post-COVID-19 pandemic, their environmental impact and innovative removal methods: A review. *Science of The Total Environment*, **829**: 154656.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722017491#bb0330>
(staženo 4. 8. 2022)
- Dojlido, J., & Best, G.A. (1993): Inorganic substances in surface waters. In *Chemistry of water and water pollution*, Ellis Horwood Limited, Chichester.
- Drzewicz, P., Drobnińska, A., Sikorska, K., & Nałęcz-Jawecki, G. (2019): Analytical and ecotoxicological studies on degradation of fluoxetine and fluvoxamine by Potassium ferrate. *Environmental Technology*, **40 (25)**: 3265-3275.
<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F09593330.2018.1468488> (staženo 23. 8. 2022)

- Erk, N. (2003): Rapid and simple methods for quantitative analysis of some antidepressant in pharmaceutical formulations by using first derivative spectrophotometry and HPLC. *Farmaco*, **58** (12): 1209-1216.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014827X0300212X>
(staženo 5. 6. 2022)
- Ferrarini, A., Huidobro, A. L., Pellati, F., & Barbas, C. (2010): Development and validation of a HPLC method for the determination of sertraline and three non-chiral related impurities. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **53** (2): 122-129.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708510000579>
(staženo 3. 6. 2022)
- Figgitt, D. P., & McClellan, K. J. (2000): Fluvoxamine. *Drugs*, **60**: 925-954.
<https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200060040-00006>
(staženo 23. 7. 2022)
- Foda, N. H. (1994): Quantitative Analysis of Fluvoxamine Maleate in Tablet Formulations by HPLC. *Journal of Liquid Chromatography*, **18** (8): 1591-1601.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10826079508009297>
(staženo 17. 5. 2022)
- Fong, P. P. (1998): Zebra Mussel Spawning Is Induced in Low Concentrations of Putative Serotonin Reuptake Inhibitors. *Biological Bulletin*, **194** (2): 143-149.
https://www.researchgate.net/publication/228412808_Zebra_Mussel_Spawning_Is_Induced_in_Low_Concentrations_of_Putative_Serotonin_Reuptake_Inhibitors
(staženo 14. 8. 2022)
- Fong, P. P., Huminski, P. T., & D'Urso, L. M. (1998): Induction and potentiation of parturition in fingernail clams (*Sphaerium striatinum*) by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Experimental Zoology*, **280** (3): 260-264.
https://www.researchgate.net/publication/13757379_Induction_and_potentiation_of_parturition_in_fingernail_clams_Sphaerium_striatinum_by_selective_serotonin_re_uptake_inhibitors_SSRIs (staženo 17. 8. 2022)

- Fong, P. P., & Molnar, N. (2013): Antidepressants cause foot detachment from substrate in five species of marine snail. *Marine Environmental Research*, **84**: 24-30.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141113612002139>
(staženo 21. 10. 2022)
- Fong, P. P., Bury, T. B., Dworkin-Brodsky, A. D., Jasion, C. M., & Kell, R. C. (2015): The antidepressants venlafaxine ("Effexor") and fluvoxetine ("Prozac") produce different effects on locomotion in two species of marine snail, the oyster drill (*Urosalpinx cinerea*) and the starsnail (*Lithopoma americanum*). *Marine Environmental Research*, **103**: 89-94.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141113614001962>
(staženo 21. 10. 2022)
- Gelsleichter, J., & Szabo, N. J. (2013): Uptake of human pharmaceuticals in bull sharks (*Carcharhinus leucas*) inhabiting a wastewater-impacted river. *Science of The Total Environment*, **456-457**: 196-201.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969713003823>
(staženo 17. 8. 2022)
- Golovko, O., Kumar, V., Fedorova, G., Randak, T., & Grabic, R. (2014): Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant. *Chemosphere*, **111**: 418-426.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653514005104>
(staženo 6. 9. 2022)
- Gornik, T., Vozic, A., Heath, E., Trontelj, J., Roskar, R., Zigon, D., Vione, D., & Kosjek, T. (2020): Determination and photodegradation of sertraline residues in aqueous environment. *Environmental Pollution*, **256**: 113431.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749119344422>
(staženo 27. 9. 2022)
- Grabicova, K., Grabic, R., Fedorova, G., Fick, J., Cervený, D., Kolarova, J., Turek, J., Zlabek, V., & Randak, T. (2017): Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Research*, **124**: 654-662.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135417306711>
(staženo 26. 9. 2022)

- Grabicova, K., Staňová, A. V., Učun, O. K., Borik, A., Randak, T., & Grabic, R. (2018): Development of a robust extraction procedure for the HPLC-ESI-HRPS determination of multi-residual pharmaceuticals in biota samples. *Analytica Chimica Acta*, **1022**: 53-60.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267018304872>
(staženo 3. 6. 2022)
- Grubb, B. P., Samoilo, D., Kosinski, D., Kip, K., & Brewster, P. (1994): Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*, **24** (2): 490-494.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109794903085>
(staženo 29. 8. 2022)
- Gupta, K. R., & Hemke, A. T. (2015): Force degradation study and RP-HPLC method development for estimation of fluvoxamine maleate in tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, **7** (6): 196-202.
<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/5829>
(staženo 17. 11. 2022)
- Guo, Y., Guo, Z., Wang, J., Ye, Z., Zhang, L., & Niu, J. (2022): Photodegradation of three antidepressants in natural waters: Important roles of dissolved organic matter and nitrate. *Science of The Total Environment*, **802**: 149825.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969721049007>
(staženo 23. 8. 2022)
- Hashimoto, K. (2009): Sigma-1 receptors and selective serotonin reuptake inhibitors: clinical implications of their relationship. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, **9** (3): 197-204.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20021354/> (staženo 19. 10. 2022)
- Hashimoto, Y., Suzuki, T., & Hashimoto, K. (2022): Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. *Molecular Psychiatry*, **27**: 1898-1907.
<https://www.nature.com/articles/s41380-021-01432-3> (staženo 23. 7. 2022)

- Hazelton, P. D., Du, B., Haddad, S. P., Fritts, A. K., Chambliss, C. K., Brooks, B. W., & Bringolf, R. B. (2014): Chronic fluoxetine exposure alters movement and burrowing in adult freshwater mussels. *Aquatic Toxicology*, **151**: 27-35.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166445X1300369X>
(staženo 21. 10. 2022)
- He, L., Feng, F., & Wu, J. (2005): Determination of Sertraline in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry and Method Validation. *Journal of Chromatographic Science*, **43** (10): 532-535.
<https://academic.oup.com/chromsci/article/43/10/532/430944> (staženo 3. 6. 2022)
- He, H. X., Zhou, Y. D., & Zhu, H. (2007): HPLC determination of fluvoxamine maleate in human plasma. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, **27** (12): 1877-1879.
<https://www.ingentaconnect.com/content/jpa/cjpa/2007/00000027/00000012/art00004> (staženo 17. 5. 2022)
- Hedgespeth, M. L., Nilsson, P. A., & Berglund, O. (2014): Ecological implications of altered fish foraging after exposure to an antidepressant pharmaceutical. *Aquatic Toxicology*, **151**: 84-87.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166445X13003524>
(staženo 21. 9. 2022)
- Hedgespeth, M. L., Karasek, T., Ahlgren, J., Berglund, O., & Brönmark, C. (2018): Behaviour of freshwater snails (*Radix balthica*) exposed to the pharmaceutical sertraline under simulated predation risk. *Ecotoxicology*, **27**: 144-153.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10646-017-1880-6#citeas>
(staženo 26. 9. 2022)
- Henry, T. B., Kwon, J.-W., Armbrust, K. L., & Black, M. C. (2009): Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **23** (9): 2229-2233.
<https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1897/03-278> (staženo 10. 8. 2022)

- Heupel, M. R., Yeiser, B. G., Collins, A. B., Ortega, L. & Simpfendorfer, C. A. (2010): Long-term presence and movement patterns of juvenile bull sharks, *Carcharhinus leucas*, in an estuarine river system. *Marine and Freshwater Research*, **61 (1)**: 1-10.
Abstract:
<https://www.publish.csiro.au/mf/mf09019> (staženo 16. 11. 2022)
- Irons, J. (2005): Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **1 (4)**: 289-299.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2424117/> (staženo 21. 7. 2022)
- Johnson, B. M., & Chang, P.-T. L. (1996): Sertraline Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, **24**: 443-486.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0099542808607005>
(staženo 26. 8. 2022)
- Johnson, D. J., Sanderson, H., Brain, R. A., Wilson, C. J., & Solomon, K. (2007): Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine and sertraline to algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **67 (1)**: 128-139.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651306000868>
(staženo 14. 8. 2022)
- Kane, S. (2020): The Top 200 of 2020. *ClinCalc DrugStats Database*, 20.
<https://clincalc.com/DrugStats/> (staženo 19. 10. 2022)
- Klementova, S. (2018): Photochemical Degradation of Organic Xenobiotics in Natural Waters. In *Photochemistry and Photophysics: Fundamentals to Applications*, Eds. S. Saha, S. Mondal. IntechOpen, London, UK.
- Kosjek, T. & Heath, E. (2010): Tools for evaluating selective serotonin re-uptake inhibitor residues as environmental contaminants. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **29 (8)**: 832-847.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165993610001500>
(staženo 18. 9. 2022)

- Kosma, C. I., Kapsi, M. G., Konstas, P.-S. G., Trantopoulos, E. P., Boti, V. I., Konstantinou, I. K., & Albanis, T. A. (2020): Assessment of multiclass pharmaceutical active compounds (PhACs) in hospital WWTP influent and effluents samples by UHPLC-Orbitrap MS: Temporal variation, removals and environmental risk assessment. *Environmental Research*, **191**: 110152.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120310495>
(staženo 4. 8. 2022)
- Kosová, K. (2021): Izotachoforetické stanovení vybraných antidepresiv [Izotachoforetic determination of selected antidepressant. Master Thesis, in Czech.] – 78 p., Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Pardubice, Czech Republic.
https://dk.upce.cz/bitstream/handle/10195/78620/KosovaK_Izotachoforeticke_stanoveni_vybranych_antidepresiv_MB_2021.pdf?sequence=1 (staženo 21. 7. 2022)
- Kostich, M. S., Batt, A. L., & Lazorchak, J. M. (2014): Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environmental Pollution*, **184**: 354-359.
<https://www.epa.gov/water-research/concentrations-prioritized-pharmaceuticals-effluents-50-large-wastewater-treatment> (staženo 14. 9. 2022)
- Kwon, J.-W., & Armbrust, K. L. (2005): Photo-isomerization of fluvoxamine in aqueous solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **37** (4): 643-648.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708504006144>
(staženo 21. 8. 2022)
- Lajeunesse, A., Gagnon, C., & Sauvé, S. (2008): Determination of Basic Antidepressants and Their *N*-Desmethyl Metabolites in Raw Sewage and Wastewater Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, **80**: 5325-5333.
<https://www.webdepot.umontreal.ca/Usagers/sauves/MonDepotPublic/Laboratoire/MS%20papers/Anal%20Chem%20Lajeunesse%202008%20Antid%C3%A9presseurs.pdf> (staženo 10. 9. 2022)

- Lajeunesse, A., Smyth, S. A., Barclay, K., Sauvé, S., & Gagnon, C. (2012): Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada. *Water Research*, **46** (17): 5600-5612.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135412005362>
(staženo 7. 8. 2022)
- Lenze, E. J., Mattar, C., Zorumski, C. F., Stevens, A., Schweiger, J., Nicol, G. E., Miller, J. P., Yang, L., Yingling, M., Avidan, M. S., & Reiersen, A. M. (2020): Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **324** (22): 2292-2300.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773108/> (staženo 28. 7. 2022)
- Libersat, F., & Pflueger, H.-J. (2004): Monoamines and the Orchestration of Behavior. *BioScience*, **54** (1): 17-25.
<https://academic.oup.com/bioscience/article/54/1/17/234535> (staženo 23. 7. 2022)
- Loss, R., Carvalho, R., António, D. C., Comero, S., Locoro, G., Tavazzi, S., Paracchini, B., Ghiani, M., Lettieri, T., Blaha, L., Jarosova, B., Voorspoels, S., Servaes, K., Haglund, P., Fick, J., Lindberg, R. H., Schwesig, D., & Gawlik, B. M. (2013): EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Research*, **47** (17): 6475-6487.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135413006647>
(staženo 15. 9. 2022)
- Matsushima, Y., Terada, K., Kamei, C., & Sugimoto, Y. (2019): Sertraline inhibits nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via a mechanism involving the sigma-1 receptor. *European Journal of Pharmacology*, **853**: 129-135.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299919301943>
(staženo 19. 10. 2022)
- Metcalfé, C. D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K. D., Servos, M. R., & Andrews, D. M. (2009): Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **29** (1): 79-89.
<https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/etc.27> (staženo 21. 10. 2022)

- Minguez, L., Ballandonne, C., Rakotomalala, C., Dubreule, C., Kientz-Bouchart, V., & Halm-Lemeille, M.-P. (2015): Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna* life history traits. *Environmental Science and Technology*, **49** (2): 1148-1155. Abstract:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506746/> (staženo 21. 9. 2022)
- Minguez, L., Bureau, R., & Halm-Lemeille, M.-P. (2018): Joint effects of nine antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi*: A matter of amine functional groups. *Aquatic Toxicology*, **196**: 117-123.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166445X18300237>
(staženo 10. 8. 2022)
- Miolo, G., Caffieri, S., Levorato, L., Imbesi, M., Giusti, P., Uz, T., Manev, R., & Manev, H. (2002): Photoisomerization of fluvoxamine generates an isomer that has reduced activity on the 5-hydroxytryptamine transporter and does not affect cell proliferation. *European Journal of Pharmacology*, **450** (3): 223-229.
https://www.researchgate.net/publication/11181214_Photoisomerization_of_fluvoxamine_generates_an_isomer_that_has_reduced_activity_on_the_5-hydroxytryptamine_transporter_and_does_not_affect_cell_proliferation
(staženo 23. 8. 2022)
- Mole, R. A., & Brooks, B. W. (2019): Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environmental Pollution*, **250**: 1019-1031.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749118356367>
(staženo 21. 10. 2022)
- Nováková, L. & Douša, M. (2013a): Moderní HPLC separace v teorii a praxi I. 1. vydání. Praha: Lucie Nováková. ISBN 978-80-260-4243-3.
- Nováková, L. & Douša, M. (2013b): Moderní HPLC separace v teorii a praxi II. 1. vydání. Praha: Lucie Nováková. ISBN 978-80-260-4244-0.

- O'Dowd, K., & Pillai, S. C. (2020): Photo-Fenton disinfection at near neutral pH: Process, parameter optimization and recent advances. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **8** (5): 104063.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213343720304115>
(staženo 2. 10. 2022)
- Pliego, G., Xekoukoulotakis, N., Venieri, D., Zazo, J. A., Casa, J. A., Rodriguez, J. J., & Mantzavinos, D. (2014): Complete degradation of the persistent anti-depressant sertraline in aqueous solution by solar photo-Fenton oxidation. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, **89** (6): 814-818.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jctb.4314> (staženo 27. 9. 2022)
- Příbalový leták – Asentra 100 (2015).
<https://pribalovy-letak.info/asentra-100/souhrn> (staženo 2. 9. 2022)
- PubChem (2022): Fluvoxamin.
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluvoxamine_-_Z (staženo 21. 7. 2022)
- PubChem (2022): Sertralin.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68617> (staženo 26. 8. 2022)
- Rahman, M. A., Hussain, A., Iqbal, Z., & Mirza, M. A. (2012): Estimation of sertraline by chromatographic (HPLC-UV 273 nm) technique under hydrolytic stress conditions. *Pharmaceutical Methods*, **3** (2): 62-67.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2229470812320025>
(staženo 3. 6. 2022)
- Rang, H. P., & Dale, M. M., (2012): Rang & Dale's Pharmacology, (7th ed.), Edinburgh: Elsevier/Churchill Livingstone, pp. 573-574. (ISBN 978-0-7020-3471-8)

- Reis, G., dos Santos Moreira-Silva, E. A., Silva, D. C. M., Thabane, L., Cruz Milagres, A., Ferreira, T. S., dos Santos, C. V. Q., de Souza Campos, V. H., Nogueira, A. M. R., de Almeida, A. P.F. G., Callegari, E. D., de Figueiredo Neto, A. D., Savassi, L. C. M., Simplicio, M. I. C., Ribeiro, L. B., Oliveira, R., Harari, O., Forrest, J. I., Ruton, H., Sprague, S., McKay, P., Glushchenko, A. V., Rayner, C. R., Lenze, E. J., Reiersen, A. M., Guyatt, G. H., & Mills, E. J. (2022): Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *THE LANCET Global Health*, **10** (1): 42-51.
[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00448-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00448-4/fulltext) (staženo 30. 7. 2022)
- Rosetti, A., Ferretti, R., Zanitti, L., Casulli, A., Villani, C., & Cirilli, R. (2020): Single-run reversed-phase HPLC method for determining sertraline content, enantiomeric purity, and related substances in drug substance and finished product. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **10** (6): 610-616.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920310777>
(staženo 5. 6. 2022)
- Santos, L. H. L. M., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, **175** (1-3): 45-95.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304389409017518>
(staženo 21. 10. 2022)
- Schultz, M. M., & Furlong, E. T. (2008): Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*, **80** (5): 1756-1762.
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac702154e> (staženo 21. 10. 2022)

- Schultz, M. M., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Werner, S. L., Schoenfuss, H. L., Barber, L. B., Blazer, V. S., Norris, D. O., & Vajda, A. M. (2010): Antidepressant Pharmaceuticals in Two U.S. Effluent-Impacted Streams: Occurrence and Fate in Water and Sediment, and Selective Uptake in Fish Neural Tissue. *Environmental Science and Technology*, **44** (6): 1918-1925.
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es9022706> (staženo 14. 9. 2022)
- Seftel, D., & Boulware, D. R. (2021): Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infectious Diseases*, **8** (2): 1-3.
<https://academic.oup.com/ofid/article/8/2/ofab050/6124100> (staženo 28. 7. 2022)
- Shen, L. Q., Beach, E. S., Xiang, Y., Tshudy, D. J., Khanina, N., Horwitz, C. P., Bier, M. E., & Collins, T. J. (2011): Rapid, Biomimetic Degradation in Water of the Persistent Drug Sertraline by TAML Catalysts and Hydrogen Peroxide. *Environmental Science & Technology*, **45** (18): 7882-7887. Abstract:
<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es201392k> (staženo 30. 9. 2022)
- Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A. (2012): Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of The Total Environment*, **437**: 185-195.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969712010923>
(staženo 18. 9. 2022)
- Singh, H. K., & Saadabadi, A. (2019): Sertraline. *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*, PMID:31613469.
https://europepmc.org/article/nbk/nbk547689#_article-28926_s3
(staženo 2. 9. 2022)
- Skibinski, R., & Misztal, G. (2001): Determination of moklobemide, paroxetine and fluvoxamine in tablets by HPLC. *Acta poloniae pharmaceutica*, **58** (2): 97-100.
https://ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2001/2/097.pdf (staženo 17. 5. 2022)
- Souri, E., Donyayi, H., & Tehrani, M. B. (2015): A stability indicating HPLC method for the determination of fluvoxamine in pharmaceutical Dosage forms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, **14** (4): 1059.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673933/> (staženo 17. 5. 2022)

- Styrishave, B., Halling-Sørensen, B., & Ingerslev, F. (2010): Environmental risk assessment of three selective serotonin reuptake inhibitors in the aquatic environment: A case study including a cocktail scenario. *Environmental Toxicology and Chemistry*, **30** (1): 254-261.
<https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/etc.372> (staženo 21. 10. 2022)
- Su, H., Yu, C., Zhou, Y., Gong, L., Li, Q., Alvarez, P. J. J., & Long, M. (2018): Quantitative structure-activity relationship for the oxidation of aromatic organic contaminants in water by TAML/H₂O₂. *Water Research*, **140**: 354-363.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135418303567>
(staženo 25. 10. 2022)
- Sukhatme, V. P., Reiersen, A. M., Vayttaden, S. J., & Sukhatme, V. V. (2021): Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, **20**: 652688.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094534/> (staženo 23. 7. 2022)
- Tomešová, L. (2011): Využití Fentonovy reakce pro rozklad farmak v ekosystému [Use of Fenton Reaction for Drug Degradation in the Ecosystem. Bc. Thesis, in Czech.] – 37 p., Faculty of Science, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.
https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/38120/BPTX_2010_1_0_26_1941_0_98198.pdf?sequence=1 (staženo 2. 10. 2022)
- Vaclavik, J., Sehonova, P., Medkova, D., Stastny, K., Charvatova, M., Faldyna, M., Mares, J., & Svobodova, Z. (2020): High Resolution Mass Spectrometry Analysis of the Sertraline Residues Contained in the Tissues of Rainbow Trout Reared in Model Experimental Conditions. *Physiological Research*, **69** (4): S619.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603701/> (staženo 3. 6. 2022)
- Vasskog, T., Berger, U., Samuelsen, P.-J., Kallenborn, R., & Jensen, E. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors in sewage influents and effluents from Tromsø, Norway. *Journal of Chromatography A*, **1115** (1-2): 187-195.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967306005255>
(staženo 7. 8. 2022)

- Vasskog, T., Anderssen, T., Pedersen-Bjergaard, S., Kallenborn, R., & Jensen, E. (2008): Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway. *Journal of Chromatography A*, **1185** (2): 194-205.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967308001696>
(staženo 10. 8. 2022)
- Wawryniuk, M., Drobniwska, A., Sikorska, K., & Nałęcz-Jawecki, G. (2017): Influence of photolabile pharmaceuticals on the photodegradation and toxicity of fluoxetine and fluvoxamine. *Environmental Science and Pollution Research*, **25**: 6890-6898.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-017-0973-3> (staženo 23. 8. 2022)
- Woodman, S. G., Steinkey, D., Dew, W. A., Burket, S. R., Brooks, B. W., & Pyle, G. G. (2016): Effects of sertraline on behavioral indices of crayfish *Orconectes virilis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **134** (1): 31-37.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014765131630327X>
(staženo 26. 9. 2022)
- Yang, Z., Lu, T., Zhu, Y., Zhang, Q., Zhou, Z., Pan, X., & Qian, H. (2019): Aquatic ecotoxicity of an antidepressant, sertraline hydrochloride, on microbial communities. *Science of The Total Environment*, **654**: 129-134.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969718345200>
(staženo 23. 9. 2022)
- Yuan, S., Jiang, X., Xia, X., Zhang, H., & Zheng, S. (2013): Detection, Occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere*, **90** (10): 2520-2525.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653512013422>
(staženo 4. 8. 2022)
- Zdravotnictví a medicína (ZAM). (2022): ASENTRA příbalový leták.
<https://zdravi.euro.cz/leky/asentra-pribalovy-letak/> (staženo 29. 8. 2022)
- Zheng, M., Zhang, C., Wang, L., Wang, K., Kang, W., Lian, K., & Li, H. (2021): Determination of nine mental drugs in human plasma using solid-phase supported liquid-liquid extraction and HPLC-MS/MS. *Microchemical Journal*, **160**: 105647.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X20323602>
(staženo 3. 6. 2022)