

Schwere Drogen - schwere Zeiten fürs Labor?

Karsten Stemmerich und Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, 55218 Ingelheim;
karsten.stemmerich@bioscientia.de

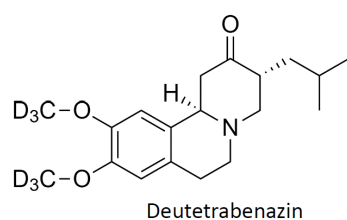
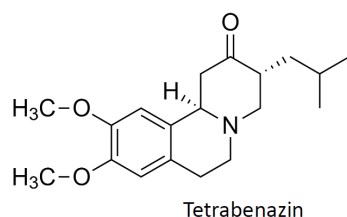
Das stabile Wasserstoffisotop Deuterium enthält lediglich ein einziges zusätzliches Neutron, welches die Masse in Relation zu einfachem Wasserstoff nahezu verdoppelt. Dadurch erhält Deuterium eine einzigartige Sonderstellung unter allen Isotopen aller Elemente und ganz spezielle Eigenschaften.

“The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug.” [1]

*Sir James Whyte Black (1924 - 2010)
Nobelpreis für Medizin 1988*

1. Einleitung

Die Zulassung des ersten deuterierten Wirkstoffs Deutetrabenazin („Austedo“) (Abb. 1) durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2017 [2] bereitete den Weg für deuteriumhaltige Medikamente. Im Zeitraum um diese Zulassung verbreitete sich eine



Art Goldgräberstimmung in Teilen der Branche - Hersteller deuterierter Substanzen wurden für hohe Geldbeträge von großen Pharmafirmen aufgekauft [3]. Beispielsweise wurden allein die Rechte an einer deuterierten Version des Immunmodulators Lenalidomid für 42 Millionen Dollar verkauft, noch bevor der Wirkstoff fertig entwickelt war [4].

Die Entwicklung des Medikaments Deutetrabenazin konnte von Auspex Pharmaceuticals auch erfolgreich monetarisiert werden: Die auf deuterierte Wirkstoffe spezialisierte Firma wurde für einen Verkaufspreis von ca. 3,5 Milliarden Dollar von Teva Pharmaceuticals übernommen [4].

Abb. 1. Strukturformeln von Tetrabenazin und Deutetrabenazin.

Interessanterweise wurde Deutetrabenazin von der FDA nicht als „Me-Too-Produkt“ zugelassen, also nicht als ein Arzneistoff mit einer nur geringfügigen strukturellen Veränderung eines bereits bestehenden Wirkstoffs. Die amerikanische Behörde hat den deuterierten Arzneistoff de facto als einen gänzlich neuen Wirkstoff (new molecular entity, NME) anerkannt, was durch den damit einhergehenden Patentschutz kommerzielle Vorteile mit sich bringt [5].

Im Zulassungsverfahren von Deutetrabenazin wurde von der FDA akzeptiert, dass man sich in Teilen auf die Unterlagen des seit 2008 zugelassenen Wirkstoffs Tetrabenazin bezog [3]. Damit wurde dieser Vorgang zu einem Modellfall, da nun eine Zulassung von deuterierten Arzneistoffen durch die FDA zumindest teilweise auf Grundlage der Zulassungsunterlagen der nicht-deuterierten Analoga basieren konnte [3]. Die Zulassung von Deutetrabenazin erfolgte, obwohl es bis dato keine direkte Gegenüberstellung zwischen Tetrabenazin und Deutetrabenazin in klinischen Studien gab. In der Literatur waren zu dem Zeitpunkt nur indirekte Vergleiche von separaten Studien mit jeweils einem Wirkstoff verfügbar [6].

Inzwischen wurden Studien unter Verwendung beider Substanzen durchgeführt [7]. Diese bestätigten die im Rahmen des Zulassungsverfahrens beschriebenen Erkenntnisse.

In der Literatur werden eine Reihe von deuterierten Wirkstoffen erwähnt (s. Anhang), die sich in Entwicklung oder in verschiedenen Stadien der klinischen Prüfungen befinden oder befanden.

Ein breiterer Einsatz deuterierter Analoga von Arzneistoffen könnte auch zu einer Infiltration von deuterierten Suchtstoffen in die Drogenszene führen. Bevor wir darauf eingehen, möchten wir einige grundlegende Aspekte der Pharmakologie deuterierter Wirkstoffe vorstellen.

2. Deuterium

2.1. Entdeckung und Vorkommen

Deuterium wurde 1931 von Harold Clayton Urey (1893-1981), Ferdinand Graft Brickwedde (1903-1989) und George Moseley Murphy (1903–1968) erstmals nachgewiesen [8,9]. Dieses geschah somit ein Jahr vor der Identifikation des Neutrons (!) [10,11], das für die Existenz von Isotopen der Elemente von grundlegender Bedeutung ist. Urey wurde für die Entdeckung des Deuteriums bereits 1934 der Nobelpreis für Chemie verliehen [12].

In der Natur kommt Wasserstoff in Form von drei Isotopen vor. Sie unterscheiden sich lediglich durch die Anzahl ihrer Neutronen im Atomkern voneinander. Protium (^1H) hat kein Neutron, Deuterium (^2H , schwerer Wasserstoff) eines und Tritium (^3H , überschwerer Wasserstoff) zwei. Die Namensgebung für die Wasserstoffisotope ist einzigartig. Nur diese tragen vom Element abweichende Namen und nur für diese wurde jeweils ein eigenes chemisches Symbol vergeben, D für Deuterium und T für Tritium [13].

Während Protium und Deuterium stabil sind, zerfällt Tritium mit einer Halbwertszeit von 12,32 Jahren [12]. Künstlich konnten bisher Wasserstoffisotope bis ^7H hergestellt werden [14], die allerdings extrem schnell zerfallen ($t_{1/2} < 10^{-21}$ s) [15].

Mit einem Anteil von >99,9% ist Protium das häufigste natürliche Wasserstoffisotop [5]. Deuterium kommt natürlich vorwiegend in Form von halbschwerem (HDO) oder schwerem Wasser (D_2O) vor, mit einem Anteil von 0,0156% oder 156 ppm. Dieser Anteil ist ausreichend, um schweres Wasser ökonomisch sinnvoll anreichern zu können [11,12,16,17]. Tritium findet sich in der Natur nur in Spuren mit einem Anteil von $1,1 \times 10^{-18}$ [12]¹.

Schweres Wasser war zumindest kurzfristig auch für Harold Urey von Interesse. Er hat persönlich Geschmacksproben durchgeführt und kam zu dem Ergebnis, dass schweres Wasser (D_2O) neutral schmeckt und sich in dieser Hinsicht nicht von leichtem Wasser (H_2O) unterscheidet [20]. Möglicherweise war das Probandenkollektiv bei Urey nicht ausreichend groß ($n = 2$); neuere Veröffentlichungen beschreiben anhand eines modernen Sensorikpanels einen erkennbar süßlichen Geschmack von schwerem Wasser [21].

2.2. Metabolismus und Toxizität

Deuterium in Form von HDO und D_2O hat eine geringe systemische Toxizität [16,22]. Der menschliche Körper enthält physiologisch ca. 15 mg/kg Deuterium [23], vor allem gebunden in D_2O [5].

¹Weitere Informationen zu Hintergründen, zur Synthesechemie von Deuteriumverbindungen oder zur industriellen Verwendung von Wasserstoffisotopen finden sich in ausführlichen Reviews wie beispielsweise jenen von Atzrodt et al. [18,19] oder Kopf et al. [12].

Der Deuteriumbestand einer 70 kg schweren Person beträgt etwa 1 g. Dieses Deuterium kann nach [11] in nahezu alle Moleküle des Organismus eingebaut werden.

Schweres Wasser (D₂O) bildet mit Wasser (H₂O) eine „ideale Lösung“ [24]. Sie werden vom Körper nicht im engen Sinne metabolisiert. Die renale Ausscheidung wird für beide mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Tagen angegeben [24]. Experimentell kann körpereigenes Wasser sehr einfach gegen schwereres Wasser ausgetauscht werden – indem man schwereres Wasser trinkt. Innerhalb von 2-3 Stunden ist das deuterierte Wasser im ganzen Körper verteilt und es stellt sich eine stabile Verteilung ein [25]. Wird auf diese Art das Körperwasser von üblichen Labortieren (wie Mäusen, Ratten oder Hunden) durch schwereres Wasser ersetzt, zeigen sich bis ca. 15% Austausch keine Auswirkungen [26]. Nach Kushner et al. [27] bleiben solche Labortiere auch langfristig gesund, wenn bis ca. 25% des Körperwassers gegen deuteriertes Wasser ausgetauscht werden. Höhere Konzentrationen führen letztendlich zum Tod [22,25], bei Mäusen mit 100% D₂O zum Beispiel innerhalb von einer Woche [24].

Aus in Tierversuchen gewonnenen Daten wurden untoxische und toxische Dosen für den Menschen abgeschätzt und später experimentell bestätigt. So zeigte die Gabe auch von großen Mengen D₂O bei gesunden Probanden (inkl. Säuglingen und Schwangeren) keine Effekte [5]. Selbst der Ersatz von 15-23% des körpereigenen Wassers durch schwereres Wasser soll am Menschen keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit gezeigt haben [25].

Unter der Annahme, dass ca. 60% der Körpermasse als Wasser vorliegen, müsste eine 70 kg schwere Person 4,2 Liter schwereres Wasser trinken, um ca. 10% des Körperwassers auszutauschen [26]. Dieses entspräche einer D₂O-Konzentration von etwa 60 g/kg Körpermasse. Nach Schloerb et al. [24] resultiert die Einnahme von 100 g D₂O in einem Serumgehalt von 0,2 % (v/v) Deuterium in der Form von schwerem Wasser.

Gleichwohl werden für klinische Studien unerwünschte Wirkungen durch Deuterium ab 200 bis 400 mg D₂O je kg Körpermasse (also ab 14 bis 28 g für eine 70 kg schwere Person) vermutet [28]. Auf die Art der unerwünschten Wirkungen wird in [28] nicht näher eingegangen. Die Menge des mit deuterierten Pharmaka aufgenommenen Deuteriums würde in der Regel 2 bis 3 Zehnerpotenzen niedriger liegen. Die Sicherheit von deuteriumhaltigen Arzneistoffen wird deshalb generell als unkritisch betrachtet [17,28].

2.3. Einfluss einer Deuterium-Substitution auf die Pharmakokinetik von Wirkstoffen

Der relative Masseunterschied zwischen Protium und Deuterium ist weit ausgeprägter als bei den Isotopen aller anderen Elemente. Die atomare Masse von Protium wird mit 1,008 atomaren Masseinheiten (u) angegeben. Deuterium hat aufgrund des zusätzlichen Neutrons einen Wert von 2,014 u [22]. Das Neutron des Deuteriums verdoppelt effektiv die Masse relativ zu Protium, dabei bleibt das Deuteriumisotop aber stabil. Anders als bei Isotopen schwererer Elemente ist die Massendifferenz zwischen ¹H und ²H (D) groß genug, um die physikochemischen Eigenschaften deuterierter Moleküle im Vergleich zu ihren nicht-deuterierten Analoga zu verändern (während die pharmakodynamischen Eigenschaften nahezu identisch sind).

Trotzdem ist die chemische Reaktivität von Deuterium im Vergleich zu Protium fast identisch, wodurch ein Austausch von Protium gegen Deuterium überhaupt erst möglich wird [5,22]. Obwohl die C-D-Bindung stärker als die C-H-Bindung ist, sind Protium und Deuterium in Synthesereaktionen frei austauschbar [5].

Da die Elektronenwolken der Atome die Gestalt eines Moleküls definieren und nicht die Anzahl der Neutronen in den Atomkernen, sind Form und Größe deuterierter Substanzen nahezu nicht von den Protium-Analoga zu unterscheiden. Kleine Unterschiede ergeben sich in Hinsicht auf

eine reduzierte Hydrophobizität deuterierter Substanzen, sowie eine verringerte Acidität bei Carbonsäuren und Phenolen bzw. eine erhöhte Basizität bei Aminen [22].

Die bereits erwähnte Verdopplung der Masse des Deuteriumatoms durch das Neutron im Vergleich zum Protiumatom ist für alle Isotope aller Elemente einzigartig. Dieser große Masseunterschied führt zu einer niedrigeren Vibrationsfrequenz einer C-D-Bindung im Vergleich zur C-H-Bindung und somit zu einer höheren Aktivierungsenergie, welche zum Spalten der C-D-Bindung nötig ist [12].

Kinetischer Isotopeneffekt. Die erhöhte Bindungsstärke kann zu einer Verringerung der Reaktionsraten führen, insbesondere bei oxidativen Reaktionen [5,29]. Dieses wird als kinetischer Isotopeneffekt (KIE) des Deuteriums bezeichnet [12] oder auch einfach Deuterium-Isotopeneffekt (DIE). Thermodynamische Details und eine sehr ausführliche Darstellung zum kinetischen Isotopeneffekt finden sich in [11].

Eine Deuteriumbindung ist im Vergleich zu einer Protiumbindung resistenter gegenüber einer Spaltung, insbesondere durch oxidative Reaktionen (z. B. über Cytochrom P450, CYP450) [28]. Dabei kann der Metabolismus deuterierter Moleküle hinsichtlich der Reaktionsraten verändert sein, gleichzeitig können andere Produkte (Metabolite) gebildet werden („metabolic switching“) [5,22,30]. Tatsächlich wurden für deuterierte Wirkstoffe teilweise signifikante Unterschiede in der Pharmakokinetik im Vergleich zu den nicht-deuterierten Substanzen beobachtet [5,22,31].

Der kinetische Isotopeneffekt, ausgedrückt als das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von protonierten und deuterierten Verbindungen k_H/k_D [28], kann theoretisch maximal den Faktor 9 erreichen [32]. Eine Vorhersage des Ausmaßes bei Cytochrom P450-katalysierten Oxidationen ist dabei nicht möglich [32].

Im Stoffwechsel des Menschen sind Cytochrom P450-Enzyme für etwa 75% der Metabolisierungsreaktionen von Arzneistoffen verantwortlich [33]. Dabei wird üblicherweise eine C-H-Bindung oxidativ gespalten. Da diese Spaltung meist auch der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist, kann der kinetische Isotopen-Effekt von Deuterium diesen oxidativen Metabolismus deutlich verlangsamen [33].

In Tabelle 1 sind mögliche pharmakokinetische Effekte einer Deuterierung von Arzneistoffen und die jeweils daraus resultierenden klinischen Bedeutungen zusammengefasst.

Tab. 1. Pharmakokinetische Effekte (PK) und klinische Bedeutung einer Deuterierung von Arzneistoffen [4,28].

PK-Effekte	Klinische Bedeutung
c_{max} ↑	Dosierung ↓ möglich
$t_{1/2}$ ↑	Elimination ↓ Dosierungsintervall ↑
AUC ↑	Elimination ↓ Dosierungsintervall ↑
t_{max} nahezu ± 0	Wirkungseintrittszeit praktisch unverändert

Deuterierte Wirkstoffe sind ihren Protium-Analoga in Hinsicht auf Interaktionen mit biologischen Rezeptoren und dadurch in ihrer biochemischen Wirksamkeit und Selektivität hochgradig ähnlich. Die Unterschiede im Metabolismus sind hingegen ausreichend groß, um klinisch relevante Differenzen zu den protonierten Wirkstoffen zu ergeben [34].

Ziele einer Arzneistoff-Deuterierung können sein:

- Reduzierung der Metabolisierungsrate und Verlängerung der Halbwertszeit des Wirkstoffs, dadurch
- Reduzierung der benötigten Arzneidosierung und
- Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Deutetrabenazin wird beispielsweise mit einer maximalen Tagesdosis von bis zu 48 mg verabreicht, entspricht dabei aber in der Wirkung einer maximalen Tagesdosis von 100 mg Trabenazin [6]. Durch derartige Dosisreduktionen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen

minimiert werden. Gleichzeitig sind weniger Injektionen oder Tabletteneinnahmen nötig, was die Einnahme vereinfacht und damit die Akzeptanz erhöht.

Die Metabolisierung von Tetrabenazin und Deutetrabenazin (Abb. 2) beginnt mit einer Ketonreduktion zu Dihydrötetrabenazin (HTBZ) bzw. Dihydrodeutetrabenazin. Dieser Reaktionsschritt wird durch die Deuteriumsubstitution nicht beeinflusst [7]. HTBZ und sein deuteriertes Analogon bestehen aus jeweils einem Stereoisomerenpaar (α - und β -HTBZ bzw. deuteriertes α - und β -HTBZ, je nach Ausrichtung der OH-Gruppe in Position 4). Sie sind pharmakologisch aktiv [35].

Es folgt ein relativ schneller Abbau des wirksamen Metaboliten durch O-Desmethylierung an den Positionen 9 oder 10. Dieser Reaktionsschritt wird durch Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) katalysiert. Er unterliegt dem oben beschriebenen kinetischen Isotopeneffekt (KIE): Durch die Deuteriumsubstitution werden die deuterierten Methoxygruppen des Deutetrabenazins schwerer abgespalten, der Abbau des pharmakologisch wirksamen deuterierten HTBZ verlangsamt und die Wirkung des Arzneistoffes verlängert. Als Phase-II-Reaktion folgt eine Kopplung mit Sulfat und abschließend die renale Ausscheidung [7].

Deutetrabenazin ist ein gutes Beispiel für die Ausnutzung des kinetischen Isotopeneffekts (KIE): das Deuterium behindert den oxidativen Metabolismus der Methoxygruppen und verlangsamt dadurch die Metabolisierung des Wirkstoffs [36] (Abb. 2).

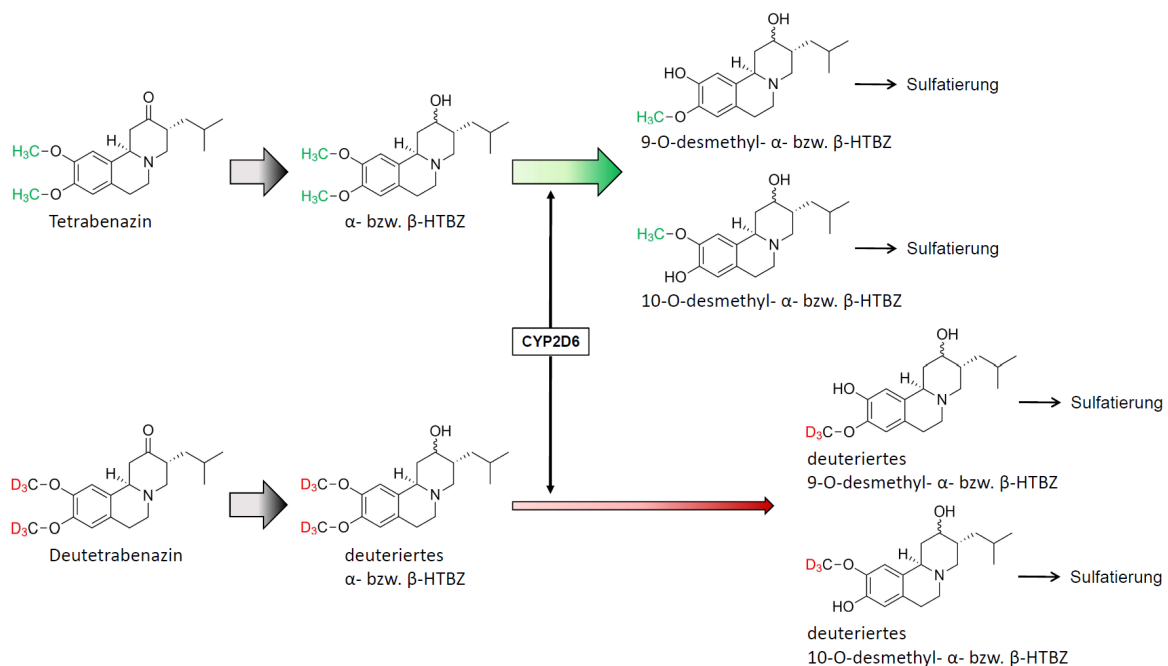


Abb. 2. Metabolisierung von Tetrabenazin und Deutetrabenazin. Zuerst kommt es bei beiden Substanzen zu einer schnellen Umsetzung, der folgende Abbauschritt des wirksamen Metaboliten α - bzw. β -HTBZ über CYP2D6 erfolgt bei Deutetrabenazin deutlich langsamer (rot) als bei Tetrabenazin (grün).

Der Deuteriumeffekt auf die Deutetrabenazin-Metabolisierung ermöglicht eine Dosisreduktion und die größere Halbwertszeit längere Dosierungsintervalle im Vergleich zu Tetrabenazin.

Abbildung 3 illustriert diese Effekte stark vereinfacht anhand eines fiktiven, nicht-deuterierten Arzneistoffs (schwarze Kurve, ganze Tablette) und seines deuterierten Analogons (blaue Kurve) im Fließgleichgewicht (steady state). Aufgrund der durch den Isotopeneffekt ursprünglich höheren Plasmakonzentration (verlangsamteter Abbau) für den deuterierten Wirkstoff, konnte die Dosis reduziert werden (halbe Tablette). Mit der verringerten Dosis bleibt die Plasmakon-

zentration des deuterierten Wirkstoffs die ganze Zeit im therapeutischen Bereich (grün). Der nicht-deuterierte Wirkstoff liegt dagegen in den Spitzenkonzentrationen über dem therapeutischen Bereich und muss aufgrund des schnelleren Abbaus häufiger eingenommen werden.

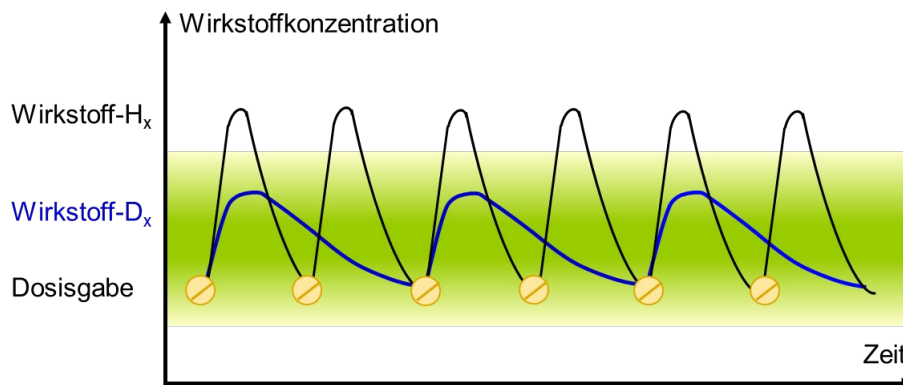


Abb. 3. Plasmakonzentration-Zeitverlauf eines fiktiven deuterierten Arzneistoffs (blau) nach oraler Gabe im Vergleich zu seinem nicht-deuterierten Analogon (schwarz); der therapeutische Bereich ist grün dargestellt.

Weitere potentielle Vorteile einer Deuterierung liegen in einer Steuerung der Metabolisierung (Reduktion von unerwünschten Metaboliten und damit Senkung der Toxizität) oder der Stabilisierung der Stereoisomerie eines Wirkstoffs [28]. Beispielsweise zeigt eine deuterierte Form von Vitamin A eine verminderte Dimerisierungsrate. Dieses führt zu einer geringeren Bildung von Metaboliten, welche mit degenerativen Augenerkrankungen assoziiert werden [5].

Dabei muss eine Deuterierung nicht immer die effektive Biotransformationsrate senken, es sind auch inverse Effekte möglich. So zeigt z. B. CTP-347 (d2-Paroxetin) einen beschleunigten Abbau im Vergleich zum nicht-deuterierten Antidepressivum. Da Paroxetin CYP2D6 inhibiert, könnte die beschleunigte Metabolisierung in einer Reduktion dieser Hemmung begründet sein [5]. Damit würde eine eigentlich verringerte Metabolisierungsleistung zu einem beschleunigten Gesamteffekt führen. Dieses Beispiel zeigt, dass viele Faktoren die Effekte der Deuterierung maskieren oder sogar umkehren können [37].

Eine Deuterierung kann die Pharmakokinetik verändern, ohne die intrinsische Pharmakodynamik des Arzneistoffs zu beeinträchtigen. Allerdings sind diese Effekte auf das metabolische Profil eines Wirkstoffs nicht vorhersagbar und müssen individuell geprüft werden [16].

2.4. Einfluss auf die Wirtschaftlichkeit von Pharmaka

Aus finanzieller Sicht ergibt sich der Hauptvorteil einer Deuterierung für den Hersteller aus niedrigeren Produktionskosten. Aufgrund der längeren Wirksamkeit deuterierter Arzneistoffe können geringere Dosierungen verwendet werden. Gewöhnlich steigen die Produktionskosten durch das teurere Material um 1 bis 5%, dafür kann jedoch die Dosis um 10 bis 70% reduziert werden, was die erhöhten Kosten in Relation überkompensiert [11].

Es wurde geschätzt, dass eine Deuterierung bei weniger als 10% aller durch die FDA zugelassenen Medikamente sinnvoll umsetzbar ist [37]. Dieses liegt in der chemischen Struktur oder in einer Metabolisierung begründet, welche einen kinetischen Deuterium-Isotopeneffekt nicht begünstigt [37]. Die Zulassung von Deutetrabenazin hat einer neuen Substanzklasse die Tür zur Kommerzialisierung geöffnet. Es wird erwartet, dass weitere deuterierte Wirkstoffe folgen [5].

Die Einstufung von Deutetrabenazin durch die FDA als neuer Wirkstoff statt einer Abänderung von Tetrabenazin lässt darauf schließen, dass ein ausreichend großer kinetischer Isotopeneffekt

(KIE) von der FDA als signifikant und damit patentierbar anerkannt wird [4]. Große Pharmahersteller schließen mittlerweile deuterierte Varianten der Wirkstoffe gleich von Beginn an in die Patente mit ein. Dieses wird als eine wichtige Barriere zu Wettbewerbern gesehen [37]. Da vermutlich nie ein zu 100% reines deuteriertes Produkt vorhanden sein kann und immer Reste der Protiumform zurückbleiben werden, könnten sich hier Punkte für Rechtsstreitigkeiten ergeben. Andersherum wird wohl immer ein geringer Anteil an natürlichem Deuterium in einem Produkt vorhanden sein. Viele Pharmafirmen versuchen sich daher durch den Aufkauf von Patenten und die Patentierung möglichst aller deuterierter Analoga zu schützen [4].

Die Situation zu deuterierten Arzneistoffen wird oft mit der Entwicklung zum bioisosteren Austausch von Wasserstoff gegen Fluor [38] verglichen, ein wichtiger Trend in der pharmazeutischen Chemie der letzten Jahre. In den 1970er Jahren waren lediglich etwa 2% der registrierten Wirkstoffe fluorhaltig, mittlerweile sind es rund 25%. Eine ähnliche Entwicklung wird von vielen Experten für deuteriumhaltige Wirkstoffe erwartet [17, 28].

Was hat dies nun alles mit klinischer und/oder forensischer Toxikologie zu tun?

3. Deuterierte Wirkstoffe im klinisch- und forensisch-toxikologischen Labor

Unserer Ansicht nach könnten deuterierte Wirkstoffe und deuterierte (il)legale Drogen im klinisch- und forensisch-toxikologischen Labor „schwere Zeiten“ einläuten. Sie weisen wie beschrieben eine veränderte Pharmakokinetik auf und können damit die Interpretation von toxikologischen Analyseergebnissen erschweren, weil einschlägige Erfahrungen hierzu noch nicht vorliegen. Obwohl gängige MS- oder MS/MS-Datenbanken auch Daten zu einigen deuterierten Substanzen beinhalten, betreffen diese zumeist als interne Standards (ISTD) verwendete Substanzen und Deuterierungsgrade. Damit könnten anders deuterierte (Missbrauchs-)Drogen, zumindest derzeit noch, die MS-datenbankbasierte toxikologische Analytik aushebeln.

3.1. Schwere Drogen und deuterierte interne Standards

Die ersten deuterierten, biologisch aktiven Substanzen wurden Mitte des 20. Jahrhunderts beschrieben [28,39]. In einem dieser Berichte wurde 1961 (ein Jahr bevor die Entdeckung der Cytochrom P450 publiziert wurde [40]) eine reduzierte Biotransformationsrate in Mäusen bei Gabe von d3-Morphin im Vergleich zum nicht-deuterierten Analogon beschrieben [41]. Mit d3-Morphin wurde dabei genau eine der Substanzen verwendet, welche noch heute als laborüblicher ISTD eingesetzt wird, auch bei kommerziellen LC-MS/MS-Testkits [42].

Im Fall einer (il)legalen Einnahme von d3-Morphin könnte dies über ein auffällig starkes Signal des internen Standards erkannt werden. Schwieriger wird es jedoch, wenn die aufgenommene oder im Körper noch vorhandene (Rest-)Menge von d3-Morphin im Vergleich zur eingesetzten Menge des internen Standards gering ist. Falls daraus keine erkennbare Signalvergrößerung für den ISTD resultiert, weil z. B. die Veränderung nicht signifikant ist, könnte eine d3-Morphin-Einnahme unentdeckt bleiben.

Daraus ergeben sich Fragestellungen wie: Ab wann ist eine Erhöhung des ISTD zuverlässig erkennbar, auch unter wechselnden Suppressionseffekten durch die individuellen Proben? Wie können solche Effekte geprüft und validiert werden? Können feste Kriterien definiert werden, um ISTD-Abweichungen sicher zu erkennen? Wie kann bei der Entwicklung und Validierung einer Methode ein deuterierter ISTD so ausgewählt werden, dass Interferenzen durch dieselbe Substanz in einer biologischen Probe auszuschließen oder zumindest unwahrscheinlich sind? Weitere potentielle Problemfelder werden in Abbildung 4 zusammengefasst.

Eine Möglichkeit wäre die generelle Verwendung mehrerer interner Standards pro Analyt. Damit könnte bei einem entsprechenden Verdacht die Auswertung jederzeit auf einen anderen ISTD bezogen werden. Eine solche Vorgehensweise würde allerdings die Entwicklung, Validierung und Dokumentation eines Analysenverfahrens sowie die Auswertung der Analyseergebnisse erheblich verkomplizieren. Es bliebe auch die Frage, nach welchen Kriterien bei der Untersuchung einer Probe festgelegt würde, über welchen ISTD die Auswertung stattfinden soll. Dieses wird dann besonders interessant, wenn sich die über unterschiedliche ISTDs berechneten Ergebnisse relevant voneinander unterscheiden. Eine pragmatischere Alternative wären möglicherweise zweifache Analysen, einmal mit und einmal ohne ISTD.

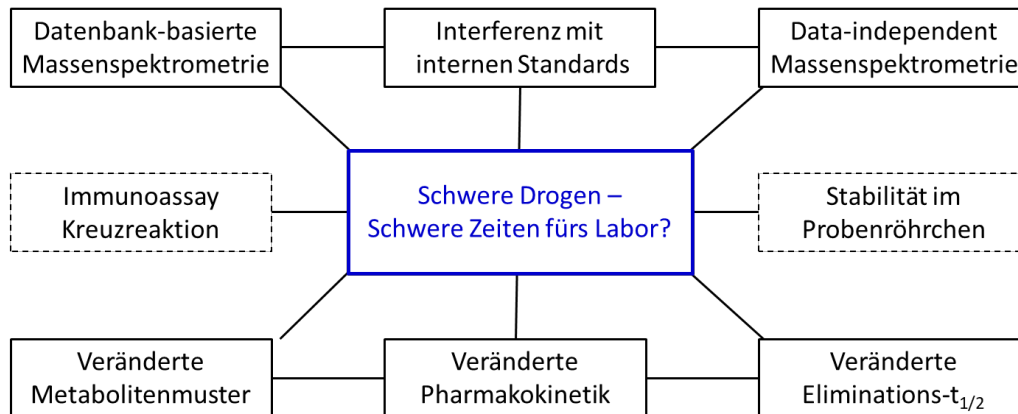


Abb. 4. Problemfelder im Fall des Aufkommens deuterierter Missbrauchsdrogen.

Die Auswahl eines ISTDs für massenspektrometrische Verfahren ist durch die Retention eingeschränkt – um Matrixeffekte zu kompensieren sollte dieser eine zum Analyten möglichst identische Retentionszeit aufweisen. Nach unserer Erfahrung eluieren deuterierte Substanzen in der Gradienten-HPLC mit Umkehrphase(RP)-Säule gewöhnlich früher als die nichtdeuterierten Analoga. Dabei ist das Ausmaß der Retentionszeitverschiebung abhängig von den Elutionsbedingungen und vom Deuterierungsgrad. Ein mehrfach deuterierter ISTD mit entsprechend moderater Retentionszeitverschiebung wäre deshalb sicher geeignet, zwischen ISTD und weniger stark deuterierten (il)legalen Drogen zu unterscheiden.

Ein zu hoher Deuterierungsgrad kann allerdings zu einer zu großen Retentionszeitverschiebung führen, wodurch eine effektive Kompensation von Matrixeffekten evtl. nicht mehr gegeben ist. Standardaddition wäre aus analytischer Sicht sicher eine effektive Lösung für dieses Problem, ist aber aufgrund des Aufwands und der Anzahl von Proben wohl nur eingeschränkt umsetzbar.

Ob hochauflösende Massenspektrometrie bei der Beantwortung dieser Fragen helfen kann, bleibt zu klären. Möglicherweise ja, wenn Isotope in die Berechnung der Summenformel einbezogen und damit die markierten ISTDs (D oder ^{13}C) sicher identifiziert werden können.

3.2. Schwere Drogen als Medikament

Die Problematik der Auswahl von geeigneten ISTDs betrifft in Teilen auch das Therapeutische Drug Monitoring (TDM). Ein wesentlicher Vorteil ist jedoch hierbei, dass die zu bestimmenden Pharmaka bekannt und definiert sind. Dadurch wird eine zuverlässige Auswahl des ISTD und eine entsprechende Validierung ermöglicht. Allerdings müssen deuterierte Drogen als eigenständige Medikamente angesehen werden. Durch möglicherweise veränderte Kinetiken sind auch andere Dosierungsschemata und damit Nachweiszeitfenster zu beachten. Ob sich auch Änderungen in den therapeutischen Bereichen ergeben, ist unklar.

3.3. Schwere Drogen als Missbrauchsdroge

In Versuchen an Mäusen zeigte d2-MDMA Eigenschaften, die auf eine zu MDMA vergleichbare stimulatorische Wirksamkeit hindeuten [43]. Folglich könnte d2-MDMA ebenfalls über ein entsprechend vergleichbares Missbrauchspotential verfügen. Berquist et al. weisen darauf hin, dass eine andere Deuterierung die therapeutischen Effekte zur Behandlung von Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) vermutlich maximieren und die nachteiligen Effekte von MDMA minimieren könnte [43]. Dieses gilt möglicherweise umgekehrt genauso für die missbräuchlichen Eigenschaften, auch diese könnten durch eine entsprechende Deuterierung des Moleküls verändert werden.

In der Literatur werden deuterierte Analoga von Wirkstoffen aufgeführt, die ein hohes Missbrauchspotential aufweisen könnten. Hierzu gehören unter anderem d9-Venlafaxin, d4-GHB, d9-Tramadol, d2-Ketamin, und dx-Psilocybin (siehe Anhang).

Zur Herstellung deuterierter Arzneistoffe gibt es in der Literatur unterschiedliche und sich teilweise widersprechende Darstellungen. Ob diese auf die Situation in illegalen Drogenlaboren übertragen werden können, ist unklar.

Schweres Wasser ist eine vergleichsweise preiswerte, sichere und leicht verfügbare Quelle für hochreines Deuterium [11]. Nach [5] ist die Deuterium-Synthesechemie allgemein sehr weit entwickelt. Und dennoch scheint die Synthese von deuterierten Wirkstoffen nicht trivial zu sein. Laut [37] wirken hohe Kosten für die deuterierten Substrate oder Synthesereaktionen mit geringen Selektivitäten und Ausbeuten limitierend. Harsche und wenig umweltfreundliche Reaktionsbedingungen könnten eine zusätzliche [37], für die Drogenszene aber mglw. weniger bedeutende, Rolle spielen.

Unter der Annahme einer technischen Machbarkeit scheint eine Deuterierung von Missbrauchsdrogen wirtschaftlich eher lukrativ. Eine Verlängerung oder Verstärkung der Wirkung durch Deuterierung und dadurch eine Dosisreduktion könnte zu einer Gewinnmaximierung führen. Allerdings ist dieses wohl ein Szenario, welches nicht für kleine illegale Straßenlabore zutrifft, sondern eher auf die professionelle Herstellung von Missbrauchsdrogen unter nahezu industriellen Bedingungen.

3.4. Schwerer Alkohol – „Ethanol-D“

Es gab oder gibt Überlegungen zur Deuterierung von Lebensmitteln, speziell von Spirituosen: Deuterierter Alkohol, „Ethanol-D“, soll nach Antony Czarnik die Getränkeindustrie revolutionieren [44]. Deuteriertes Ethanol wird nach [44] im Vergleich zu „normalem“ protoniertem Ethanol um den Faktor 4,5 langsamer von Alkoholdehydrogenasen umgesetzt. Dadurch bildet sich pro Zeiteinheit weniger Acetaldehyd, welcher für einen wesentlichen Teil des „Katers“ verantwortlich gemacht wird, aber auch für die Lebertoxizität. Gleichzeitig bleibt die Aldehyddehydrogenase, welche Acetaldehyd zu Acetat abbaut, unbeeinflusst. Czarnik postuliert dadurch verringerte Nebenwirkungen, das heißt das Ausbleiben eines „Katers“ nach Alkoholkonsum. Czarnik gründete im Jahr 2009 die Firma „Deuteria Beverages“ [45], um seine Idee eines nebenwirkungsarmen Alkohols zu vermarkten. Er hält weltweit Patente darauf bzw. hat diese eingereicht [44]. Bisher ist allerdings kein kommerzielles Produkt mit deuteriertem Ethanol auf dem Markt und die Patente zu „Ethanol-D“ stehen zum Verkauf [46].

Die Patente beschreiben die Verwendung von d1-Ethanol bis d5-Ethanol. Spätestens wenn das „Ethanol-D-Konzept“ Eingang in den Markt finden sollte, würden sich viele Fragen stellen, zum Beispiel: Wie stellt sich das klinische Bild einer Ethanol-D-Intoxikation dar? Welchen Einfluss hat Ethanol-D allein oder im Mischkonsum mit Ethanol auf die Eliminationskinetik?

Was bedeutet der Konsum von deuteriertem Ethanol für Rückrechnungen und Untersuchungen zu Nachtrunkbehauptungen?

Wie wirkt sich deuterierter Alkohol auf die Analytik von Alkoholmarkern aus? Bildet der Körper nach dem Konsum von „Ethanol-D“ endogen dx-EtG, dx-EtS und dx-PEth? Werden diese deuterierten Stoffwechselprodukte mit für protonierte Analoga entwickelten Immunoassays und/oder mit den etablierten physiko-chemischen Verfahren, insbesondere mit der verbreiteten LC-MS/MS detektiert, solange deren Massenspektren und MRM-Daten nicht in die entsprechenden Datenbanken integriert sind? Bleibt CDT als Kenngröße chronischen Alkoholmissbrauchs unbeeinflusst oder führt die modifizierte Toxikokinetik von Ethanol-D im Vergleich zu Ethanol zu anderen Ansprech- und Abklingzeiten?

4. Zusammenfassung und Ausblick

Von den ersten Beschreibungen deuterierter Wirkstoffe bis zur Zulassung des ersten darauf basierenden Arzneistoffs, Deutetrabenazin, verging rund ein halbes Jahrhundert [28]. Die pharmazeutische Anwendung einer Deuterierung zeigt faszinierende Aspekte hinsichtlich einer gezielten Veränderung der Metabolisierung. Dadurch kann die Wirksamkeit verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert werden. Aus diesen Gründen kann die Dosis eines deuterierten Arzneistoffs verringert sowie die Einnahmefrequenz gesenkt werden. Das führt zu potentiell weniger Nebenwirkungen und einer verbesserten Compliance des Patienten.

Die möglichen Effekte einer Deuterierung haben aber auch eine andere Seite. Was für Arzneistoffe gilt, wird sich voraussichtlich auf Missbrauchsdrogen übertragen lassen. Auch hier kann die Wirkung und Wirkdauer gesteigert werden. Auch hier wäre eine Dosisreduktion möglich und würde den Gewinn aus dem Geschäft mit deuterierten illegalen Drogen maximieren.

Einen analytischen Vorteil könnten deuterierte Drogen allerdings ungewollt mit sich bringen. Abhängig von der Sensitivität der verwendeten Messmethode könnte eine verlängerte Wirkung auch gleichzeitig eine verlängerte Nachweisbarkeit bedeuten.

Das Neue psychoaktive Substanzen Gesetz (NpSG) erfasst aktuell keine isotonenmarkierten Derivate. Die Herangehensweise ist damit anders als im Betäubungsmittelgesetz (BtmG), welches auch die Verwendung von isotonenmarkierten Betäubungsmitteln limitiert. Möglicherweise könnte dieses in der Zukunft eine Lücke bedeuten, die schon jetzt, sozusagen prophylaktisch geschlossen werden sollte, um das Aufkommen deuterierter und nach aktuellem Stand nicht im NpSG erfasster neuer psychoaktiver Stoffe schon im Vorfeld zu unterbinden.

Aktuell liegen noch keine uns bekannten Publikationen zum Auftreten „schwerer Drogen“ in der Missbrauchsszene vor. Dies könnte einerseits bedeuten, dass die Drogendesigner noch nicht auf die aktuellen Entwicklungen in der Pharmakologie reagiert haben oder dass die Synthese deuterierter Drogen erhebliche technische und/oder wirtschaftliche Probleme mit sich bringt. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass deuterierte Drogen schon auf dem Markt sind und die auf protonierte Substanzen fokussierte Drogenanalytik erfolgreich unterlaufen.

Es erscheint gerechtfertigt und sinnvoll, deuterierten (il)legalen Drogen in der toxikologischen Analytik schon jetzt Aufmerksamkeit zu schenken.

5. Danksagung

Wir danken Dr. Michael Böttcher (Dessau), Dr. Herbert Desel (Berlin) und Dr. Michaela Winkler (Ulm) für die sehr wertvollen Anregungen zur Verbesserung unseres Manuskriptes.

6. Literatur

- [1] Raju TNK. The Nobel Chronicles. *Lancet* 2000;355(9208):1022.
- [2] Schmidt C. First deuterated drug approved. *Nature Biotechnology* 2017;35(6):493-494.
- [3] Furrow M und Austin E. Protecting deuterated drugs. *Intellectual Property Magazine* Februar 2018:35-36.
- [4] Martinez A. The Evolution of Deuterium in the Pharmaceutical Industry and Its Effects on Methods of Deuterium Incorporation. Assumption University, Honors Theses, 87, 2021.
- [5] Russak EM und Bednarczyk EM. Impact of Deuterium Substitution on the Pharmacokinetics of Pharmaceuticals. *Ann Pharmacother* 2019;53(2):211-216.
- [6] Dean M und Sung VW. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:313-319.
- [7] Schneider F, Bradbury M, Baillie TA, Stamler D, Hellriegel E et al. Pharmacokinetic and Metabolic Profile of Deutetrabenazine (TEV-50717) Compared With Tetrabenazine in Healthy Volunteers *Clin Transl Sci* 2020;13(4):707-717.
- [8] Urey HC, Brickwedde FG und Murphy GM. A Hydrogen Isotope of Mass 2. *Phys Rev* 1932;39(1):164-165.
- [9] Urey HC, Brickwedde FG und Murphy GM. A Hydrogen Isotope of Mass 2 and its concentration. *Phys Rev* 1932;40(1):1-21.
- [10] Brickwedde FG. Harold Urey and the discovery of deuterium. *Physics Today* 1982;35(9):34-39.
- [11] Gant TG. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. *J Med Chem* 2014;57(9):3595-3611.
- [12] Kopf S, Bourriquen F, Li W, Neumann H, Junge K und Beller M. Recent Developments for the Deuterium and Tritium Labeling of Organic Molecules. *Chem Rev* 2022;122(6):6634-6718.
- [13] Yang J. Deuterium. *Discovery and Applications in Organic Chemistry*. Elsevier, Amsterdam, 2016.
- [14] Korshennikov AA, Nikolskii EY, Kuzmin EA, Ozawa A, Morimoto K et al. Experimental Evidence for the Existence of ^7H and for a Specific Structure of ^8He . *Phys Rev Lett* 2003;90(8):082501-1 - 082501-4.
- [15] <https://de.wikipedia.org/wiki/Wasserstoff> (zuletzt abgerufen am 10.08.2022).
- [16] Harbeson SL und Tung RD. Deuterium Medicinal Chemistry: A New Approach to Drug Discovery and Development. *Med Chem News* 2014;24(2):8-22.
- [17] Piralì T, Serafini M, Cargnin S und Genazzani AA. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J Med Chem* 2019;62(11):5276-5297.
- [18] Atzrodt J, Derdau V, Fey T und Zimmermann J. Die Renaissance des H/D-Austausches. *Angewandte Chemie* 2007; 119(41):7890-7911.
- [19] Atzrodt J, Derdau V, Kerr WJ und Reid M. Deuterium- and Tritium-Labelled Compounds: Applications of Hydrogen Isotopes in the Life Sciences. *Angewandte Chemie International Edition* 2018;57(7):1758-1784.
- [20] Urey HC und Failla G. Concerning the taste of heavy water. *Science* 1935;81(2098):273.
- [21] Ben Abu N, Mason PE, Klein H, Dubovski N, Ben Shoshan-Galeczki Y et al. Sweet taste of heavy water. *Communications Biology* 2021;4(1):1-10.
- [22] Harbeson SL und Tung RD. Kapitel in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Volume 46 (2011):403-417.
- [23] Klein PD und Roseland Klein E. Stable Isotopes: Origins and Safety. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1986;26(6):378-382.
- [24] Schloerb PR, Friis-Hansen BJ, Edelman IS, Solomon AK und Moore FD. The measurement of total body water in the human subject by deuterium oxide dilution: With a consideration of the dynamics of deuterium distribution. *The Journal of Clinical Investigation* 1950; 29(10):1296-1310.
- [25] Blagojevic N, Storr G, Allen BJ, Hatanaka H und Nakagawa H. Role of heavy water in Boron Neutron Capture Therapy. Kapitel in *Topics in Dosimetry and Treatment Planning for Neutron Capture Therapy*, Advanced Medical Publishing, Madison, Wisconsin 1994
https://www.researchgate.net/publication/295705095_Role_of_heavy_water_in_Boron_Neutron_Capture_Therapy [zuletzt abgerufen am 10.08.2022]
- [26] Sen A, Balamurugan V, Rajak KK, Chakravarti S, Bhanuprakash V und Singh RK. Role of heavy water in biological sciences with an emphasis on thermostabilization of vaccines. *Expert Review of Vaccines* 2009;8(11):1587-1602.

- [27] Kushner DJ, Baker A und Dunstall TG. Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77(2):79-88.
- [28] Syroeshkin AV, Pleteneva TV, Uspenskaya EV, Levitskaya OV, Tarabrina IV et al. Deuterium as a tool for changing the properties of pharmaceutical substances. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2021;13(4):65-73.
- [29] Kohen A und Limbach HH. *Isotope Effects in Chemistry and Biology*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2006.
- [30] Sharma R, Strelevitz TJ, Gao H, Clark AJ, Schildknecht K et al. Deuterium isotope effects on drug pharmacokinetics. I. System-dependent effects of specific deuteration with aldehyde oxidase cleared drugs. *Drug Metabolism and Disposition* 2021;40(3):625-634.
- [31] Nelson SD und Trager WF. The use of deuterium isotope effects to probe the active site properties, mechanism of cytochrome P450-catalyzed reactions, and mechanisms of metabolically dependent toxicity. *Drug Metabolism and Disposition* 2003;31(12):1481-1497.
- [32] Harbeson SL, Morgan AJ, Liu JF, Aslanian AM, Nguyen S et al. Altering metabolic profiles of drugs by precision deuteration 2: discovery of a deuterated analog of ivacaftor with differentiated pharmacokinetics for clinical development. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;362(2):359-367.
- [33] Guengerich FP. Kinetic deuterium isotope effects in cytochrome P450 oxidation reactions. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 2013;56(9-10):428-431.
- [34] Tung RD. Deuterium medicinal chemistry comes of age. *Future Med Chem* 2016;8(5):491-494.
- [35] Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 12th Edition, Seal Beach, California, 2020.
- [36] DeWitt SH und Maryanoff BE. Deuterated Drug Molecules: Focus on FDA-Approved Deutetrabenazine. *Biochemistry* 2018;57(5):472-473.
- [37] Cargnin S, Serafini M und Pirali T. A primer of deuterium in drug design. *Future Medicinal Chemistry* 2019;11(16):2039-2042.
- [38] Meanwell NA. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *J Med Chem* 2018;61(14):5822-5880.
- [39] Guengerich FR. Kinetic Deuterium Isotope Effects in Cytochrome P450 Reactions. Kapitel in *Methods in Enzymology* 2017;596:217-238.
- [40] Omura T und Sato R. A new cytochrome in liver microsomes. *J Biol Chem* 1962;237(4):1375-1376.
- [41] Elison C, Rapoport H, Laursen R und Elliott HW. Effect of deuteration of N-CH₃ Group on potency and enzymatic N-Demethylation of morphine. *Science* 1961;134(3485):1078-1079.
- [42] Chromsystems Arbeitsvorschrift 96000 Drugs of Abuse Testing/urine DE 07/2022 V2.1.
- [43] Berquist MD, Leth-Petersen S, Langaard Kristensen J und Fantegrossi WE. Locomotor effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) and its deuterated form in mice: psychostimulant effects, stereotypy, and sensitization. *Psychopharmacology* 2020;237(2):431-442.
- [44] Bettenhausen C. Putting the D in drinking. *C&EN* 2021;99(34):48
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cen-09934-newsceipts> (zuletzt abgerufen am 10.08.2022).
- [45] <https://deuteria.com/german/> (zuletzt abgerufen am 10.08.2022).
- [46] <https://ipofferings.com/patents-for-sale-beverages.php> (zuletzt abgerufen am 10.08.2022).
- [47] Parente RM, Tarantino PM, Sippy BC und Burdock GA. Pharmacokinetic, pharmacological, and genotoxic evaluation of deuterated caffeine. *Food and Chemical Toxicology* 2022;160:112774.
- [48] Sherman MM, Tarantino PM, Morrison DN, Lin CH, Parente RM und Sippy BC. A double-blind, randomized, two-part, two-period crossover study to evaluate the pharmacokinetics of caffeine versus d₉-caffeine in healthy subjects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2022;133:105194.
- [49] Uttamsingh V, Gallegos R, Liu JF, Harbeson SL, Bridson GW et al. Altering metabolic profiles of drugs by precision deuteration: reducing mechanism-based inhibition of CYP2D6 by paroxetine. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354(1):43-54.
- [50] Czeskis B, Elmore CS, Haight A, Hesk D, Maxwell BD et al. Deuterated active pharmaceutical ingredients: A science-based proposal for synthesis, analysis, and control. Part 1: Framing the problem. *J Label Compd Radiopharm* 2019;62(11):690-694.
- [51] Belleau B, Burba J, Pindell M und Reiffenstein J. Effect of deuterium substitution in sympathomimetic amines on adrenergic responses. *Science* 1961;133(3446):102-104.

Anhang - Auswahl von deuterierten Wirkstoffen und Substanzen

Nicht-deuterierte Form	Deuterierte Form	Indikation / Wirkung / Anwendung	Quelle
[18F]-Fluoroselegilin	d2-[18F]-Fluoroselegilin	Parkinson	[17]
3-Fluor-d-alanin	Fludalanin, MK-0641	Antibiotikum	[11,16,17,22]
4,6-Benzyliden-D-Glucose	d1-4,6-Benzyliden-D-Glucose	Zytostatikum	[17]
Acetaminophen	dx-Acetaminophen	Analgetikum	*1
Apalutamid	d3-Apalutamid	Prostatakarzinom	[17]
Apremilast	d5-Apremilast, CTP-730	Antiphlogistikum	[2,17,34]
Ascorbinsäure	Zilascorb	Zytostatikum	[17]
Atazanavir	d15-Atazanavir, CTP-518	HIV	[17,22]
AVE5638	d2-AVE5638	Tryptase-Inhibitor	[17]
Brecanavir	deuteriertes Brecanavir	HIV	[17]
Clopidogrel	d6-Clopidogrel	Thrombozytenaggregationshemmer	[17]
Coffein	d9-Coffein (niedrig dosiert)	Lebensmittelindustrie	[47,48] *1
Coffein	d9-Coffein	Kopfschmerzen, Narkolepsie, ADHS	[47,48] *1
Dapaglifozin	d3-Dapaglifozin	Typ-II-Diabetes	[17]
Dextromethorphan	C-10068	Antikonvulsivum, Antiphlogistikum	[5]
Dextromethorphan / Chinidin	d6-Dextramethorphan / Chinidin, AVP-786	Alzheimer, Schizophrenie, Demenz, Depression	[2,5]
D-Serin	d3-D-Serin, CTP-692	Schizophrenie	[17]
Efavirenz	d1-Efavirenz	HIV	[16,17]
Enzalutamid	d3-Enzalutamid, HC-1119	Prostatakrebs	[4,17,37]
Erythromycin B	d1-Erythromycin B	Antibiotikum	[17]
Ethanol	dx-Ethanol	Lebensmittelindustrie	[44]
Halothan	d1-Halothan	Anästhetikum	[11,17]
Ifosfamid	d4-Ifosfamid	Zytostatikum	[17]
Imatinib	d3-Imatinib	chronische myeloische Leukämie, Zytostatikum	[17]
Indiplon	d3-Indiplon	Hypnotikum	[16,22]
Ivacaftor	d9-Ivacaftor, VX-561, CTP-656	zystische Fibrose	[2,5,17,32]
JNJ38877605	d1-JNJ38877605	Zytostatikum	[17]
Ketamin	d2-Ketamin	Anästhetikum, Analgetikum	[17]
L-838417	d9-L-838417, CTP-354	Multiple Sklerose	[17]
Lenalidomid	d1-CC-122	Antiphlogisticum, Zytostatikum	[4,5,17,36]
Levodopa	d3-L-DOPA, SD-1077	Morbus Parkinson	[5,17]
Linezolid	d10-Linezolid	Antibiotikum	[22]
Linolensäure	d2-Linolensäureethylester, RT001	Morbus Friedreich	[2,5,17]
Lumateperon	ITI-1284 ODT-SL	Schizophrenie	*2
Lysin	d2-Lysin	Fibrose, Zytostatikum	[17]
Maraviroc	d5-Maraviroc	HIV	[17]
ML-337	d3-ML-337	Schizophrenie, Depression, Alzheimer	[16]
Morphin	d3-Morphin	Opioid-Analgetikum	[17]
Natriumoxybat (GHB!)	d4-Natriumoxybat, JZP-386	Narkolepsie, Tagesschläfrigkeit	[4,17,34]
Nerispiridin	d14-Nerispiridin	Multiple Sklerose	[17]

Anhang - Auswahl von deuterierten Wirkstoffen und Substanzen (Fortsetzung)

Nicht-deuterierte Form	Deuterierte Form	Indikation / Wirkung / Anwendung	Quelle
Neuentwicklung *3 (ähnlich Rosuvastatin)	BMS-986165	Psoriasis, systemischer Lupus erythematosus, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	[2,17,28]
Neuentwicklung *3 (ähnlich Doxorubicin)	VX-984	Zytostatikum, metastasierendes Endometrialkarzinom, Psoriasis	[2,17,28]
Nevirapin	d3-Nevirapin	HIV	[16,17,22]
Nifedipin	d6-Nifedipin	Antihypertensivum	[11]
NVS-CRF38	d3-NVS-CRF38	Corticotropin-releasing hormone Antagonist	[17]
Odanacatib	d6-Odanacatib	Post-menopausale Osteoporose	[16]
Paraxanthin	dx-Paraxanthin	Kopfschmerzen, Narcolepsie, ADHS	*1
Paroxetin	d2-Paroxetin, CTP-347	Menopause, vasomotorische Symptome, Hitzewallungen	[5,17,22,49]
Pentoxifyllin-Metabolit	CTP-499	chronische Niereninsuffizienz	[4,34]
Pioglitazon	d1-Pioglitazon, DRX-065, PXL065	Steatohepatitis, Adrenoleukodystrophie	[2,5,17]
Pirfenidon	d3-Pirfenidon, SD-560	idiopathische Lungenfibrose	[5,17]
Pirfenidon	Deupirfenidone, LYT-100	idiopathische Lungenfibrose	*4
Psilocybin	dx-Psilocybin	schwere depressive Störung, PTBS	*1
Retinylacetat	d3-Vitamin A, C20-d3-Retinylacetat, ALK-001	Morbus Stargardt	[5,17]
Rofecoxib	d5-Rofecoxib, BDD-11602	nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR)	[16,17,22]
Ruxolitinib	d8-Ruxolitinib, Deuruxolitinib, CTP-543	Alopecia areata	[2,17] *5
Sildenafil	d5-Sildenafil	PDE-5-Hemmer	[17]
Sorafenib	d3-Sorafenib, Donafenib	Schilddrüsenkrebs	[4,17]
Tamoxifen	d5-Tamoxifen	Brustkrebs	[11]
Telaprevir	d1-Telaprevir	Hepatitis C	[16,17,22]
Testosteron	d3-Testosteron	Brustkrebs, Hypogonadismus	*1
Tetrabenazin	d6-Tetrabenazin, Deutetrabenazin, SD-809, TEV-50717	Chorea Huntington, Spätdyskinesien, Tourette	[5,17]
Thalidomid (R-Isomer)	(R)-d1-Thalidomid	antiinflammatorische und antitumorigenische Wirkung, Melanom	[4,5,17,36]
Tivozanib	d6-Tivozanib	Zytostatikum	[17]
Tolperison	d7-Tolperison, BDD-10103	spastische Lähmungen	[17,22]
Tramadol	d9-Tramadol	Opioid-Analgetikum	[17,22]
Tyramin	d2-Tyramin	Sympathomimetikum	[17,50,51]
Venlafaxin	d9-Venlafaxin, SD-254	schwere depressive Störung	[17,22,34]

*1) <https://www.lennham.com/pipeline>*2) <https://ir.intracellulartherapies.com/static-files/c9a9b839-b6fe-4b84-b342-bac18a0ce9a7>

*3) Beispiele wie BMS-986165 oder VX-984 zeigen, dass es auch deuterierte bioaktive Wirkstoffe gibt, welche ursprünglich als deuteriumhaltig entwickelt wurden und keine Analoga zu bekannten Arzneistoffen sind.

*4) <https://investors.puretechhealth.com/news-releases/news-release-details/puretechs-lyt-100-deupirfenidone-achieves-50-reduction-healthly/>*5) <https://www.concertpharma.com/product-pipeline/ctp-543/>

Alle links zuletzt abgerufen am 24.08.2022.