



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
KEMIJSKI ODSJEK

KEMIJSKI SEMINAR 1

**UTJECAJ DEUTERACIJE NA FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA
LIJEKOVA**

(Pirali T, Serafini M, Cargnin S, Genazzani AA. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J Med Chem*, 2019, 62, 5276–5297.)

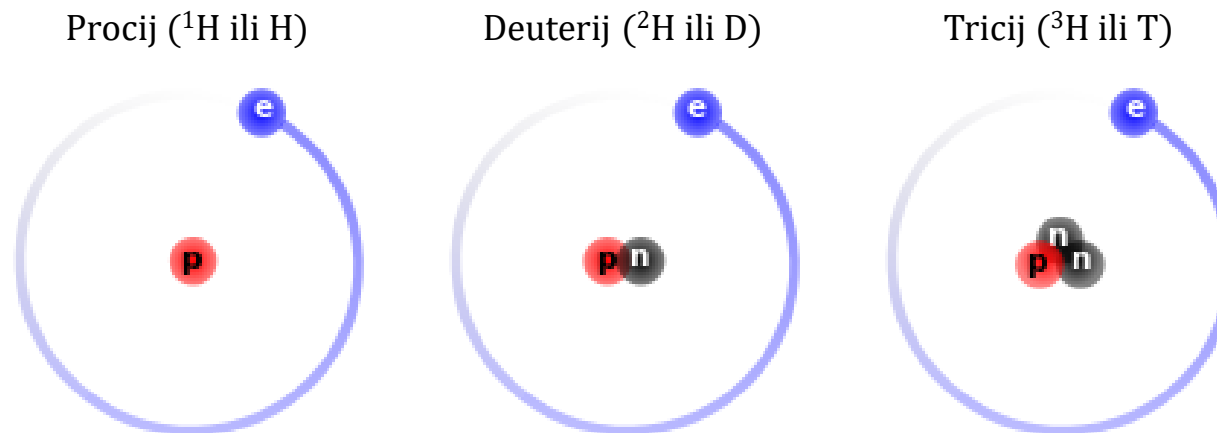
Studentica: Lucija Hok

Mentor: dr. sc. Robert Vianello

Akademska godina: 2019./2020.

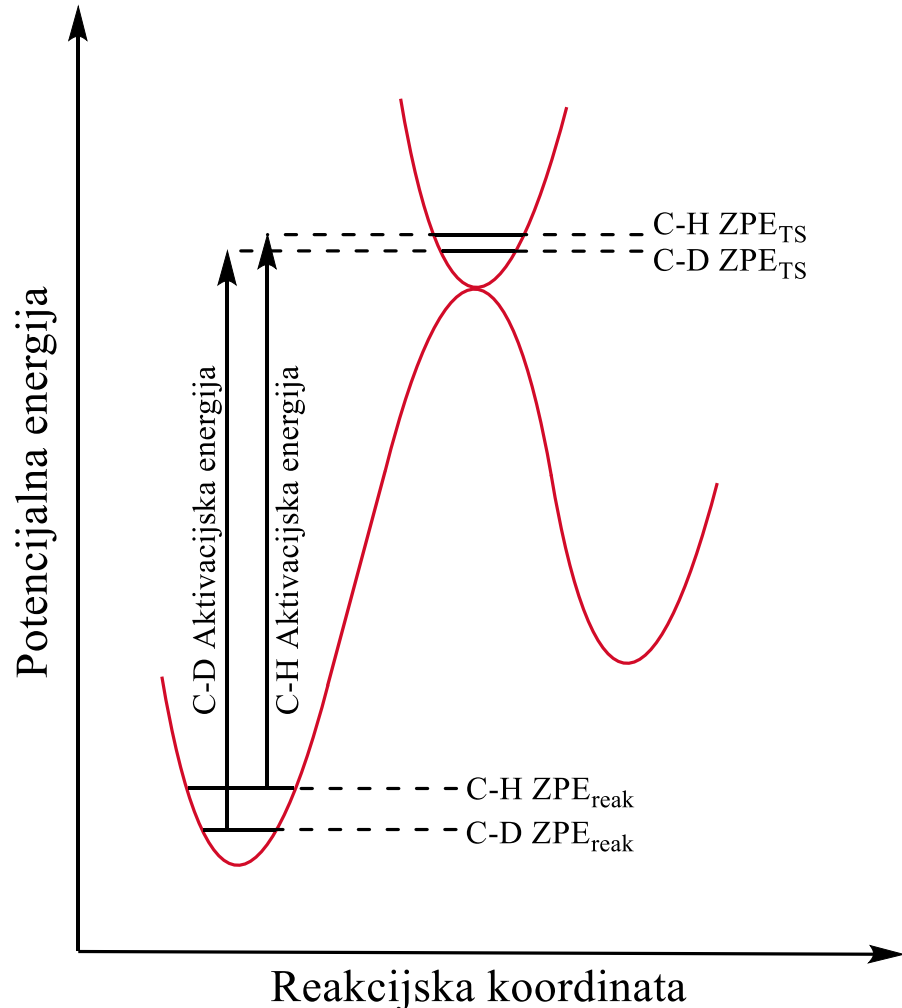


VODIKOV IZOTOP DEUTERIJ



- stabilni vodikovi izotopi: procij (udio = 99.98 %) i deuterij (udio = 0.0156 %)
- razlike u fizikalno-kemijskim svojstvima:
 - deuterij je manje lipofilan i ima manji molarni volumen; spojevi s deuterijem mogu imati različite pK_a vrijednosti u odnosu na vodikove spojeve
 - veća masa deuterija dovodi do smanjenja vibracijske frekvencije istezanja C–D veze u odnosu na C–H vezu → C–D veza kraća za 0.005 Å → niža energija osnovnog stanja → veća E_a za kidanje C–D, manja brzina reakcije ($k_H > k_D$)
- deuterijski kinetički izotopni efekt (DKIE):
 - omjer konstanti brzina reakcija s reaktantom koji sadrži procij i reaktantom koji sadrži deuterij (k_H/k_D)
 - primarni DKIE – vodikov atom koji se zamjenjuje deuterijem sudjeluje u procesu koji određuje brzinu reakcije
 - sekundarni DKIE – supstitucija na dijelu molekule koji ne sudjeluje izravno u reakciji (posljedica hiperkonjugacije ili promjene u hibridizaciji)
 - vrijednosti DKIE uobičajeno se kreću od 1 do 7, a vrlo visoke vrijednosti ponekad se mogu objasniti fenomenom tuneliranja

FIZIKALNA OSNOVA PRIMARNOG KIE



- izotopni efekt posljedica je razlike u vibracijskim frekvencijama istežanja veze
- vibracijska frekvencija može se opisati jednadžbom za istežanje opruge:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m_r}} \quad m_r = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

- zamjena vodika deuterijem ima snažan utjecaj na reduciranu masu → frekvencija istežanja veze s deuterijem manja je zahvaljujući većoj masi, zbog čega je i energija nulte točke (ZPE) za takvu vezu manja
- za svaki vibracijski mod u reaktantu i aktiviranom kompleksu postoji razlika u ZPE u slučaju C–H i C–D veze, ali promjene u vibracijama veza koje podliježu transformaciji tijekom reakcije najviše doprinose izotopnom efektu
- ako je konstanta sile odgovarajućeg vibracijskog moda veća kod reaktanata nego kod aktiviranog kompleksa, zamjena vodika deuterijem više će smanjiti ZPE reaktanata nego aktiviranog kompleksa
→ usporavanje reakcije u kojoj ta veza sudjeluje ($k_H/k_D > 1$)

SINTEZA SPOJEVA S DEUTERIJEM

VIŠESTUPANJSKA SINTEZA (tzv. <i>deuterated pool</i>)	IZOTOPNA IZMJENA
u sintezi se koriste deuterirani reagensi	deuterij se uvodi u ciljnu molekulu ili „kasni“ međuprodukt
visoka cijena, ali potpuna regio- i kemo-selektivnost	reduktivna ili fotokatalitička deuteracija, X/D ili H/D izmjena

- izotopolozi
 - razlikuju se u broju izotopnih supstitucija:
 - $\text{CD}_3\text{CH}_2\text{OH}$ i $\text{CD}_2\text{HCH}_2\text{OH}$
- izotopomeri
 - jednak broj izotopnih atoma, ali na različitim položajima unutar molekule
 - konstitucijski izotopomeri:
 - $\text{CD}_3\text{CH}_2\text{OH}$ i CD_2HCDHOH
 - stereoizotopomeri:
 - (*R*)- i (*S*)- CH_3CHDOH ili (*Z*)- i (*E*)- $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHD}$

PRIMJENA DEUTERIJA

- u usporedbi s drugim izotopima:
jednostavnije, brže i jeftinije označavanje
- primjena u mnogim područjima industrije i znanosti (toksikologija, ekologija, kemija materijala, znanost o hrani, proteomika, dijagnostika)
 - otapala u NMR te kao interni standardi u masenoj spektroskopiji
 - rasvjetljavanje mehanizama organskih i enzimskih reakcija
 - neradioaktivno obilježavanje u proteomici i metabolomici
 - proteinska kristalografija i medicinsko oslikavanje
- „teška voda” (D_2O)
 - najvažniji spoj deuterija
 - osim u kemiji, koristi se u nuklearnim reaktorima kao moderator neutrona

- primjena u istraživanju i razvoju lijekova:
 - OPTIMIZACIJA FARMAKOKINETIČKIH SVOJSTAVA
 - SMANJENJE TOKSIČNOSTI POSREDOVANE METABOLIZMOM
 - SMANJENJE INTERAKCIJA MEĐU LIJEKOVIMA
 - POBOLJŠANJE BIOAKTIVACIJE
 - SMANJENJE DOZE *BOOSTERA* LIJEKOVA
 - STABILIZACIJA STEREOIZOMERA
 - ISPITIVANJE MEHANIZMA DJELOVANJA LIJEKOVA
 - PET OBILJEŽAVANJE
 - RAZVOJ ENDO/EGZOGENIH METABOLITA
 - RAZVOJ NOVIH SPOJEVA

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

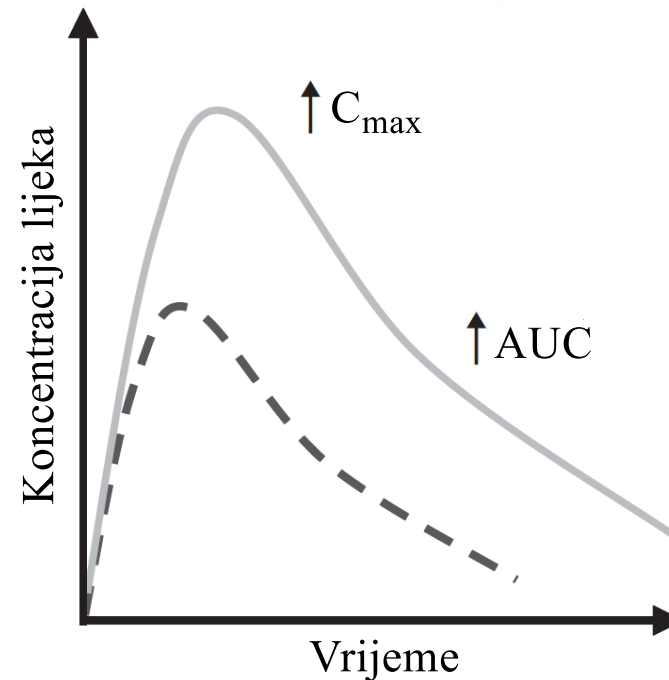
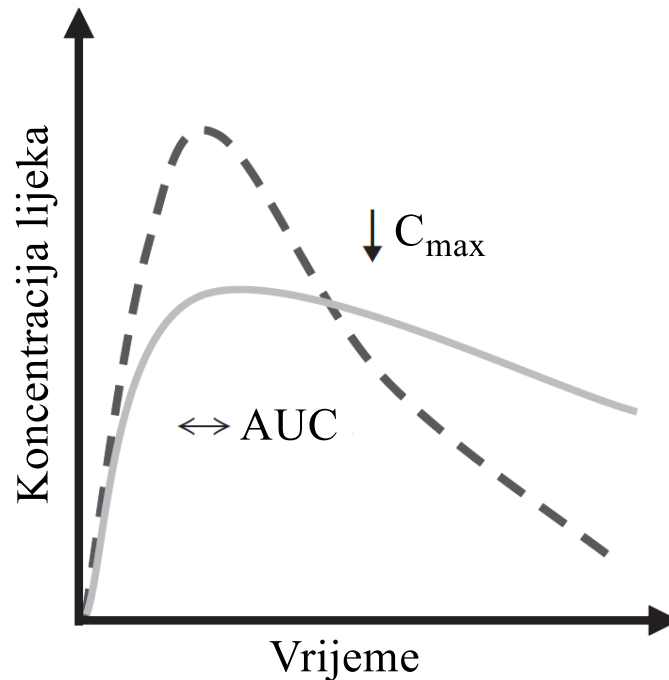
Pozitivan utjecaj deuteracije na farmakokinetiku lijekova može se očitovati na dva načina:

○ smanjenje brzine sistemskog klirensa i povećanje biološkog vremena poluživota supstancije:

- redukcija doze
- zadržavanje opsega sistemske ekspozicije lijeku uz manju maksimalnu koncentraciju
- smanjenje učestalosti nuspojava i povećanje efikasnosti lijeka

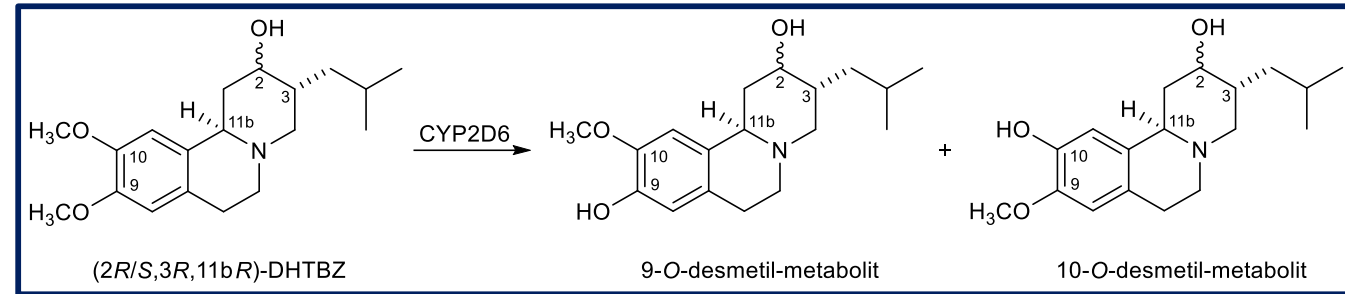
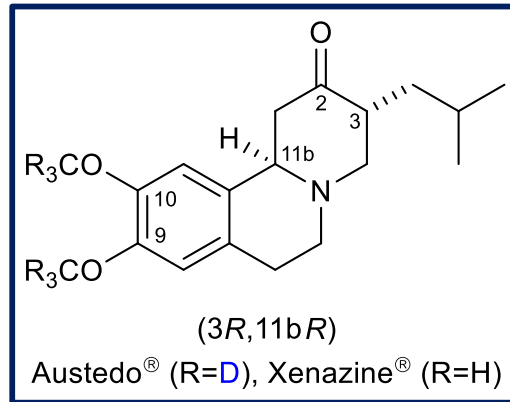
○ usporavanje metaboličkih procesa u stijenci crijeva i/ili jetri:

- povećanje biorasploživosti uz nepromijenjenu brzinu sistemskog klirensa
- veća maksimalna koncentracija u krvi → smanjenje doze lijeka
- povećanje podnošljivosti peroralnih lijekova zbog smanjene gastrointestinalne iritacije



PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava DEUTETRABENAZIN



○ deutetetrabenazin (Austedo[®])

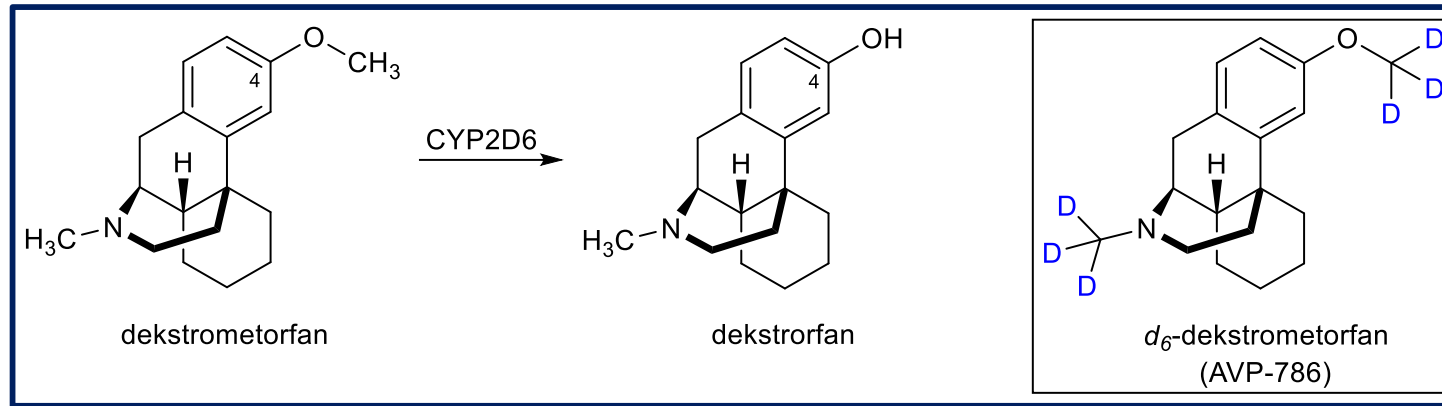
- jedini deuterirani lijek na tržištu (FDA, 2017.)
- tetrabenazin (2008.) – liječenje koreje povezane s Huntingtonovom bolešću
- prošireni spektar djelovanja deutetetrabenazina: Huntingtonova bolest i tardivna diskinezija, a ispituje se i za liječenje Touretteovog sindroma, disfagije povezane s Huntingtonovom bolešću te diskinezija kod djece oboljele od cerebralne paralize
- mehanizam djelovanja: blokira vezikularni monoaminski transporter-2 (VMAT-2)

- karbonilne reduktaze – redukcija do diastereomernih alkohola
- zbog različitog afiniteta za VMAT-2, cirkulirajući diastereomerni metaboliti ne pokazuju jednaku biološku aktivnost:
 - iz aktivnog enantiomera (3*R*,11*bR*) nastaje aktivni metabolit dihidrotetrabenazin (DHTBZ) → demetilacija na položajima 9 ili 10 uz CYP2D6 → smanjenje biološke aktivnosti
- deuteracija metilnih skupina na položajima 9 i 10 usporava metabolizam aktivnih metabolita → dugotrajnije djelovanje

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

d_6 -DEKSTROMETORFAN/KINIDIN

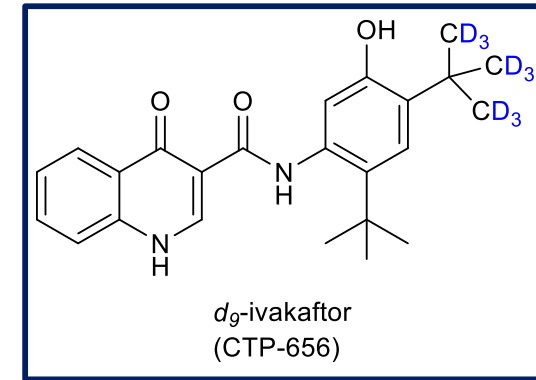
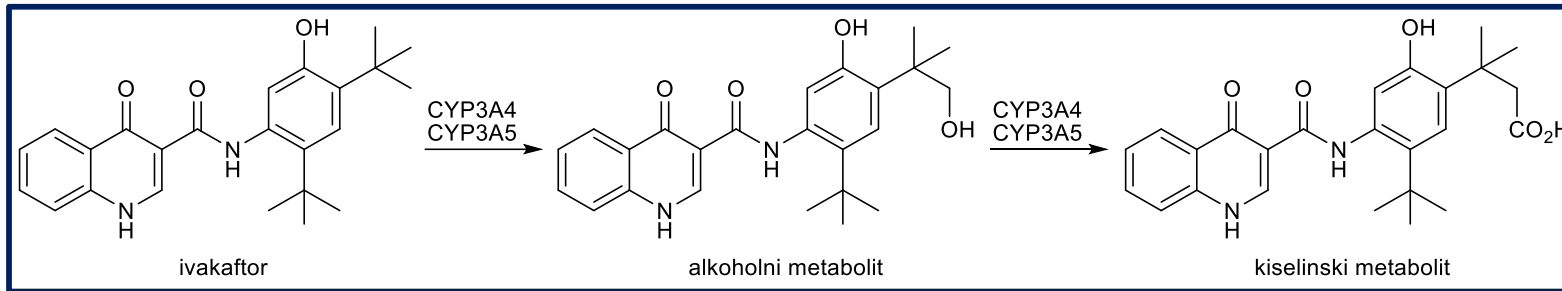


- 3. faza kliničkih ispitivanja – agitacija kod Alzheimerove bolesti
- dekstrometorfan/kinidin (Neudexta[®]) – pseudobulbarni efekt
- mehanizam djelovanja dekstrometorfana: blokira NMDA receptor, inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina te antagonizira djelovanje nikotinskih kolinergičkih receptora
- metabolizam: demetilacija dekstrometorfana na položaju 4 uz CYP2D6 (genetski polimorfizam) → aktivni *O*-desmetil metabolit dekstrorfan podliježe brzom glukuronidaciji do neaktivnog kompleksa
- kinidin djeluje kao *booster* dekstrometorfana (inhibitor CYP2D6) – usporava nastanak dekstrorfan i njegov brzi metabolizam u neaktivni glukuronid
- deuteracija *O*- i *N*-metilnih skupina → postiže se sličan učinak kao i dodatkom kinidina – usporavanje metabolizma i povećanje $t_{1/2}$ dekstrometorfana → smanjenje ekvivalentne doze kinidina (smanjenje nuspojava)

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

d_9 -IVAKAFTOR (CTP-656)

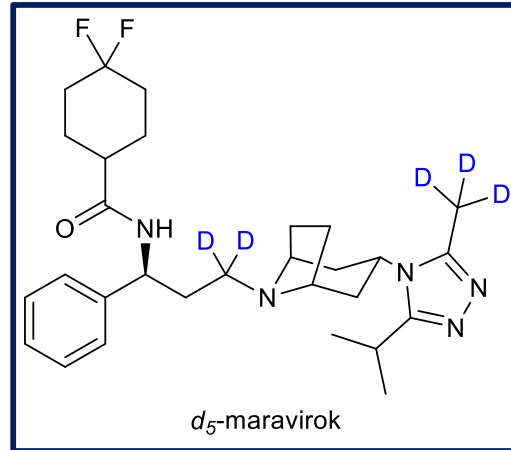


- 2. faza kliničkih ispitivanja – cistična fibroza
- mehanizam djelovanja: mijenja aktivnost CFTR kloridnog kanala
- metabolizam: oksidacija na jednoj od *tert*-butilnih skupina do primarnog alkohola i karboksilne kiseline → manje aktivni metaboliti
- deuteracija ciljane *tert*-butilne skupine → povećanje ekspozicije lijeku više od tri puta, povećanje $t_{1/2}$ s 11 h na 15 h → smanjenje intervala doziranja uz istu početnu dozu

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

d_5 -MARAVIROK

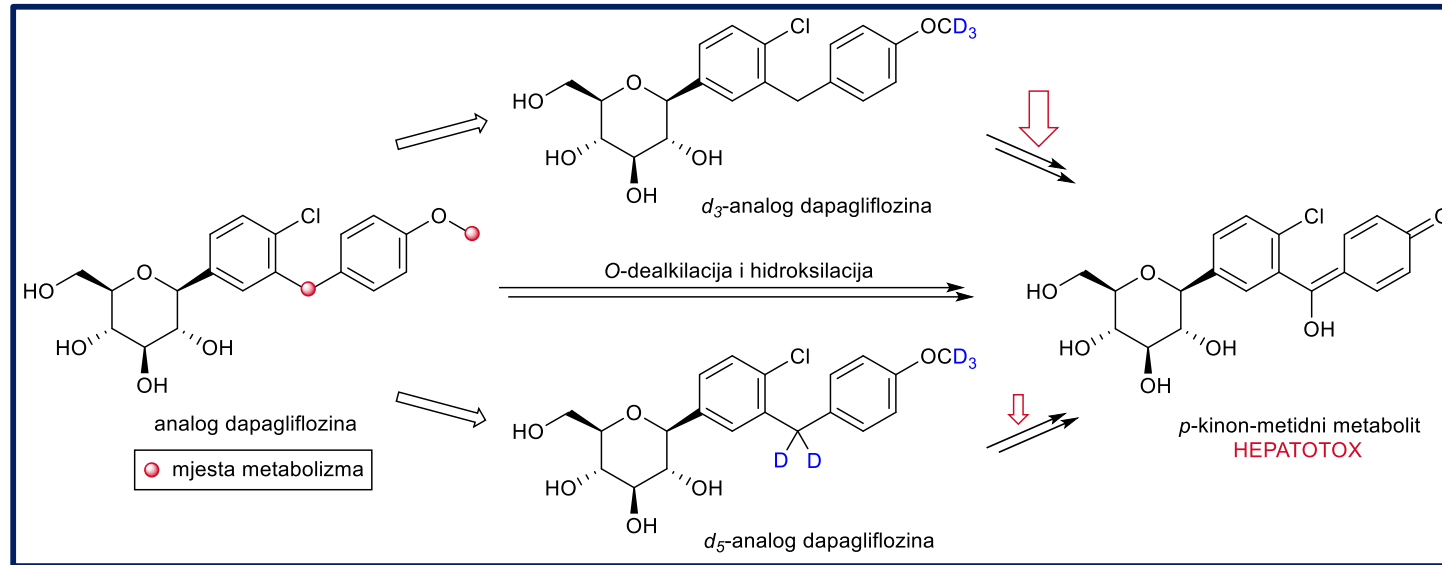


- „metabolički preokret“ (engl. *metabolic switch*) – inkorporacija deuterija uspješno reducira metabolizam na supstituiranom položaju, ali enzimsku aktivnost usmjerava na neki drugi dio molekule → nepredvidiv efekt deuteracije
- d_5 -maraviroko – anti-HIV (negativni alosterički modulator CCR5 receptora)
- deuteracija metilne skupine na triazolu usmjerava metabolizam prema *N*-dealkilaciji i ubrzava *in vitro* mikrosomalni klirens → deuteracija na oba položaja koji podliježu metabolizmu → smanjenje metabolizma u mikrosomima: $t_{1/2, D} = 97.2$ min, $t_{1/2, H} = 45.5$ min

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

d_3 -DAPAGLIFLOZIN

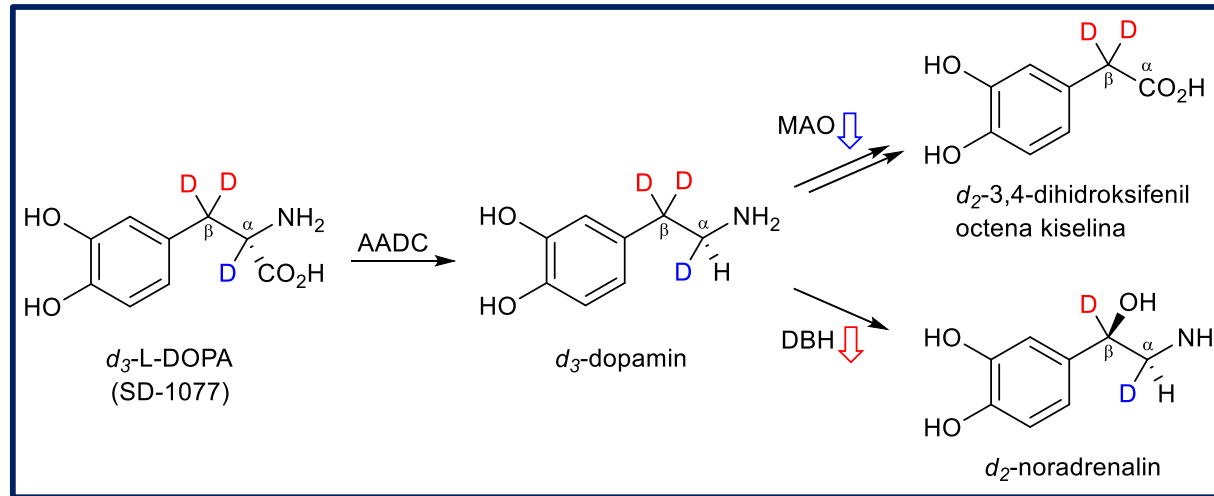


- dapagliflozin – antidijabetik (inhibitor SGLT-2 transportera)
- metabolizam: *O*-dealkilacija i hidroksilacija → *p*-kinon-metidni metabolit (**HEPATOTOX**)
- s ciljem povećanja metaboličke stabilnosti deuteracija je provedena na dva načina:
 - (i) na oba položaja koja podliježu metabolizmu (d_5 -analog dapagliflozina)
 - (ii) metoksi skupina na benzenskom prstenu (d_3 -analog dapagliflozina)
- selektivna deuteracija metoksi skupine značajnije doprinosi metaboličkoj stabilnosti nego perdeuteracija svih metaboličkih mjesta ($t_{1/2,d3} = 6.34$ h, $t_{1/2,d5} = 5.66$ h)

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

1. Optimizacija farmakokinetičkih svojstava

d_3 -L-DOPA (SD-1077)

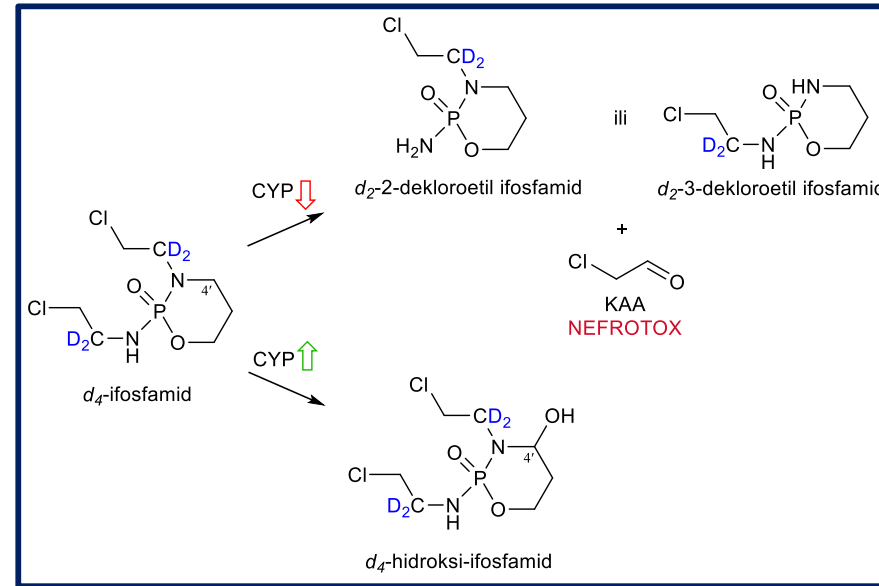


- levodopa – Parkinsonova bolest (prekursor dopamina)
- dugotrajna primjena → ON-OFF fenomen (motoričke fluktuacije i epizode diskinezije)
- metabolizam: nakon dekarboksilacije uz dekarboksilazu aromatskih L-amino kiselina (AADC) metabolizam d_3 -dopamina može se regulirati deuteracijom:
 - na α -ugljiku usporava se MAO aktivnost i formiranje d_2 -3,4-dihidroksifenil octene kiseline
 - na β -ugljiku usporava se DBH aktivnost i nastanak d_2 -noradrenalina
- d_3 -L-DOPA
 - potentniji lijek od ishodne levodope
 - smanjenje diskinezija → veća sigurnost

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

2. Smanjenje toksičnosti

*d*₄-IFOSFAMID

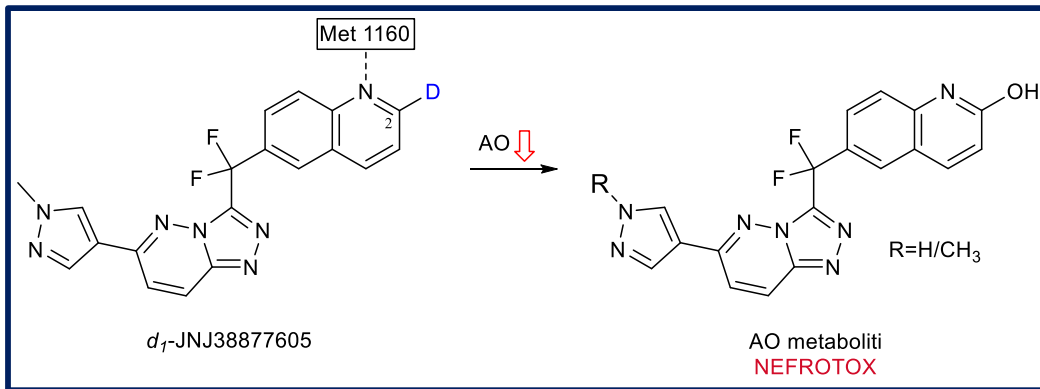


- „metaboličko skretanje“ (engl. *metabolic shunting*) – deuteracija ključnih mjesta u molekuli može reducirati formiranje neželjenih, a poboljšati nastanak aktivnih metabolita
- ifosfamid – citostatik
- aktivacija u jetri:
 - hidrosilacija na položaju 4' (CYP),
 - neenzimska pregradnja i dehalogeniranje → citotoksični aziridinijski ioni
- drugi metabolički put: *N*-dekloroetilacija (CYP) do kloroacetaldehida (KAA) i 2-/3-dekloroetil metabolita (**NEFROTOX**)
- deuteracija na α i α' ugljikovim atomima → „metaboličko skretanje“ u smjeru hidrosilacije → poboljšanje terapijskog indeksa

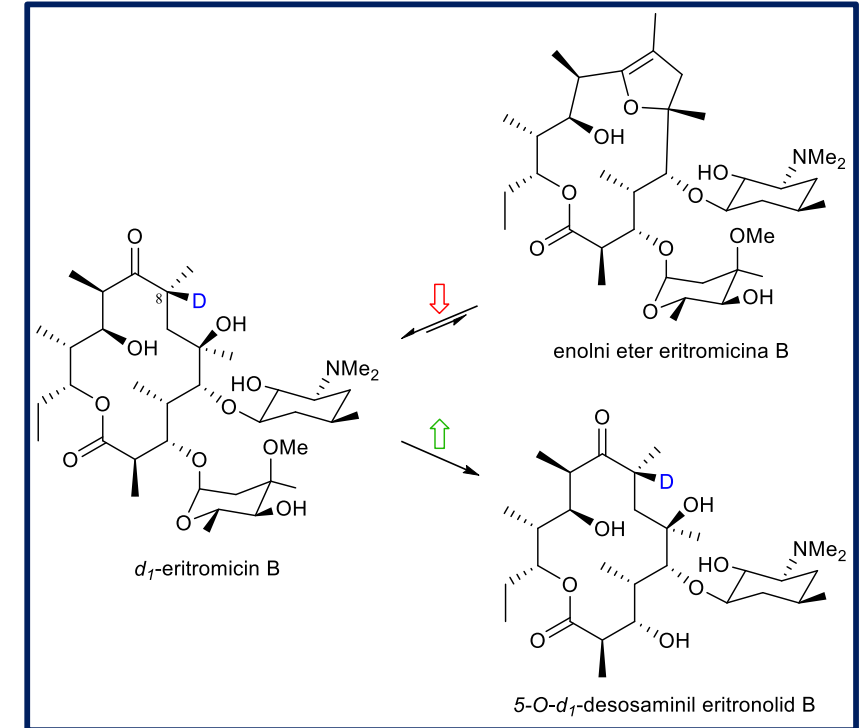
PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

2. Smanjenje toksičnosti

d_1 -JNJ38877605 I d_1 -ERITROMICIN B



- JNJ38877605 – eksperimentalni citostatik
- metabolizam: alhid oksidazama (AO) do slabo topljivih nefrotoksičnih metabolita
- deuteracija na položaju 2 kinolinskog prstena → zadržavanje biološke aktivnosti uz povećanje metaboličke stabilnosti
- supstitucija atomom F na istom položaju → sterički ometa nastanak vodikove veze između N iz prstena i Met160 iz c-Met tirozin kinaze, što je ključno za biološki učinak

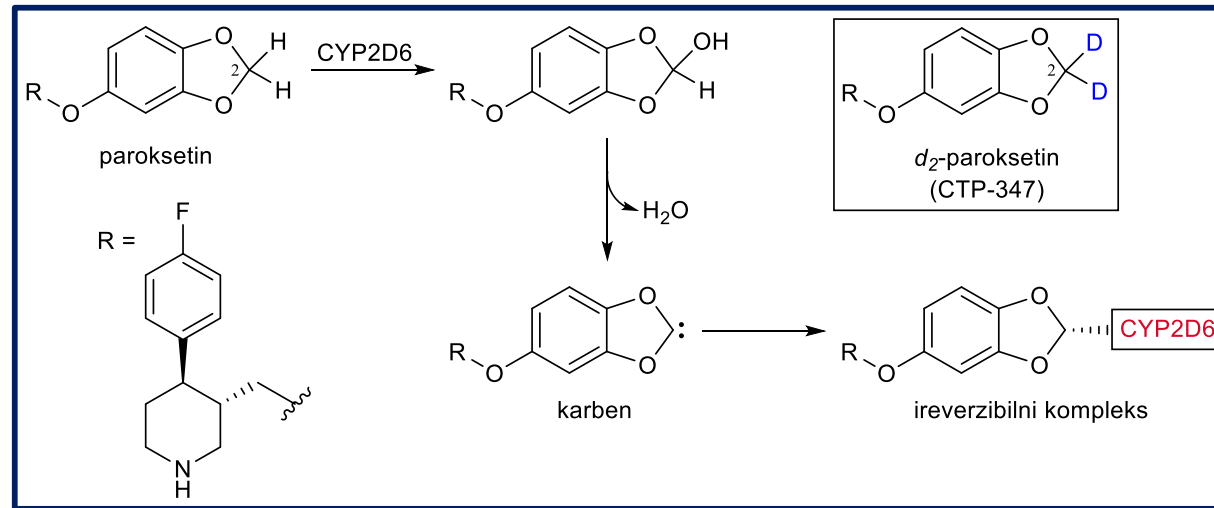


- kiseli uvjeti: nastaje 6,9-enolni eter → neaktivan i uzrokuje gastrointestinalne nuspojave
- deuteracija na položaju 8 → smanjenje nastanka neželjenog metabolita uz zadržavanje antibakterijske aktivnosti
- potaknuta hidroliza kladinoze → manje aktivan, ali netoksičan metabolit desosaminil eritronolid

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

3. Smanjenje interakcija među lijekovima

d_2 -PAROKSETIN (CTP-347)

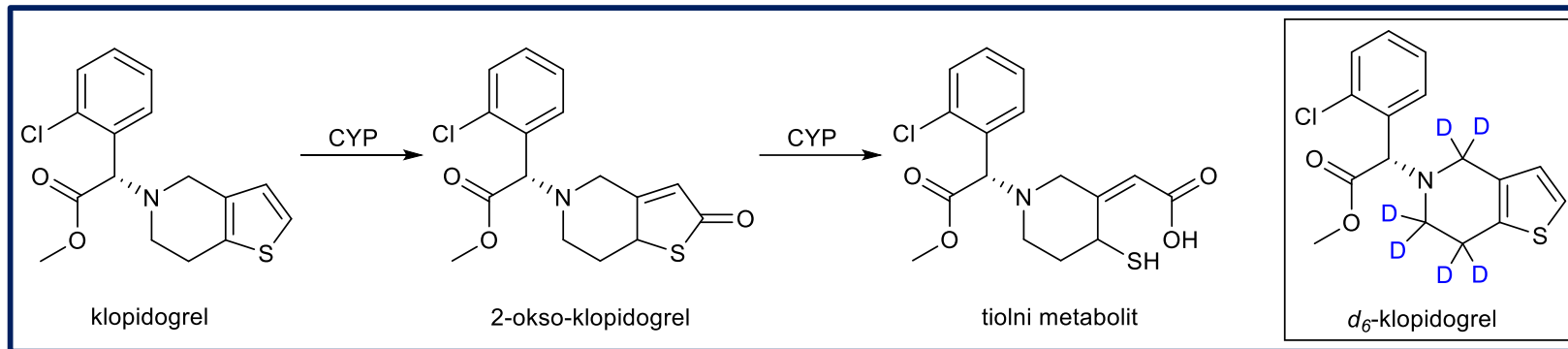


- paroksetin – antidepresiv (selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina)
- CYP2D6 inhibitor → interakcije s mnogim lijekovima koji se metaboliziraju putem tog enzima
- metabolizam: oksidacija metilendioksi ugljika na položaju 2 → dehidratacijom metabolita nastaje karben → inhibira CYP2D6
- deuteracija na položaju 2 → smanjenje inaktivacije CYP2D6 i ubrzanje metabolizma paroksetina
- ne dolazi do smanjenja efikasnosti inhibicije ponovne pohrane serotonina
- smanjenje mogućnosti interakcija s drugim lijekovima

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

4. Poboljšanje bioaktivacije

d_6 -KLOIDOGREL

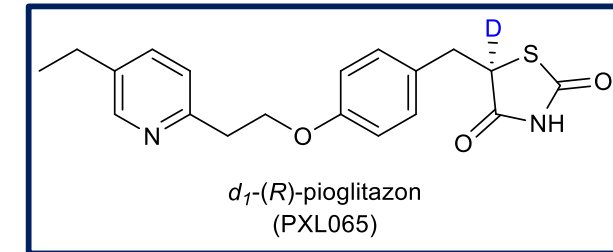
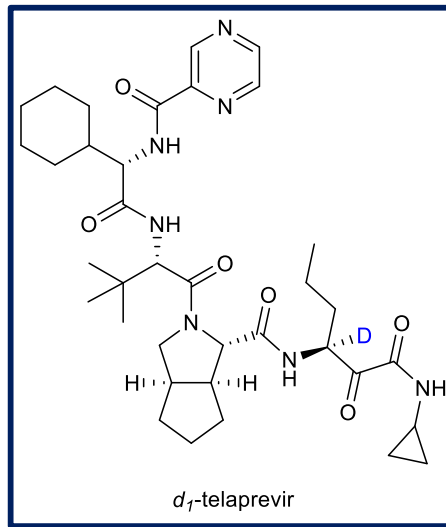


- klopidogrel – antitrombotik (inhibitor receptora za ADP)
- prolijek – ekstenzivan metabolizam u jetri:
 - oksidacija na položaju 2 → neaktivni 2-okso-klopidogrel
 - razgradnja tiofenskog prstena → aktivni tiolni metabolit
- klinička varijabilnost
- perdeuteracija piperidinske podjedinice → poboljšava aktivaciju *in vitro* i pojačava inhibitorski učinak

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

5. Stabilizacija stereoizomera

d_1 -TELAPREVIR I d_1 -PIOGLITAZON (PXL065)



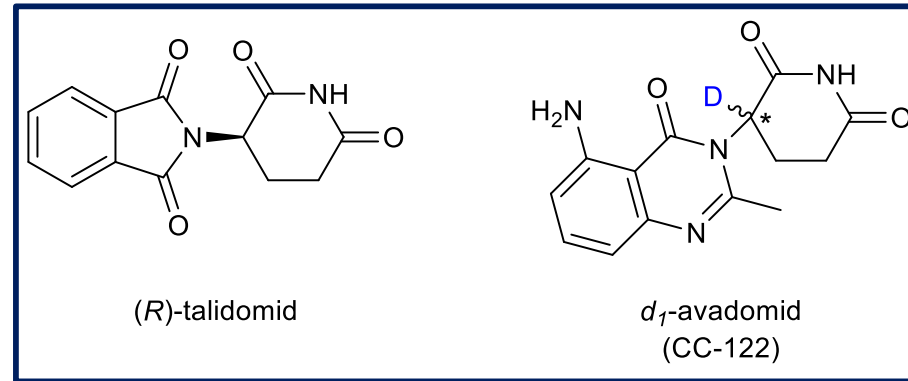
- „deuterijem omogućen kiralni preokret“ (engl. *deuterium enabled chiral switching*) – supstitucijom kiselog protona deuterijem na kiralnom centru stereoizomera može se značajno usporiti gubitak vodika što predstavlja dobru strategiju stabilizacije kemijski nestabilnih stereoizomera
- telaprevir – hepatitis C (inhibitor NS3-4A proteaze)
- kiralni centar u susjedstvu α -ketoamida \rightarrow epimerizacija bazičnim uvjetima \rightarrow (*S*)-enantiomer prelazi u manje aktivan (*R*)-enantiomer
- deuteracija na kiralnom centru \rightarrow stereokemijska stabilnost

- pioglitazon – antidijabetik (agonist PPAR γ receptora)
- različita svojstva enantiomera:
 - (*S*)-enantiomer – PPAR γ agonist (neželjeni učinci)
 - (*R*)-enantiomer – inhibitor mitohondrijskog transportera za piruvat (protuupalni učinci)
- d_1 -(*R*)-pioglitazon – adrenomijeloneuropatija i nealkoholni steatohepatitis
- deuteracija na položaju 5 \rightarrow sporiya racemizacija enantiomera

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

5. Stabilizacija stereoizomera

d_1 -TALIDOMID I d_1 -AVADOMID (CC-122)

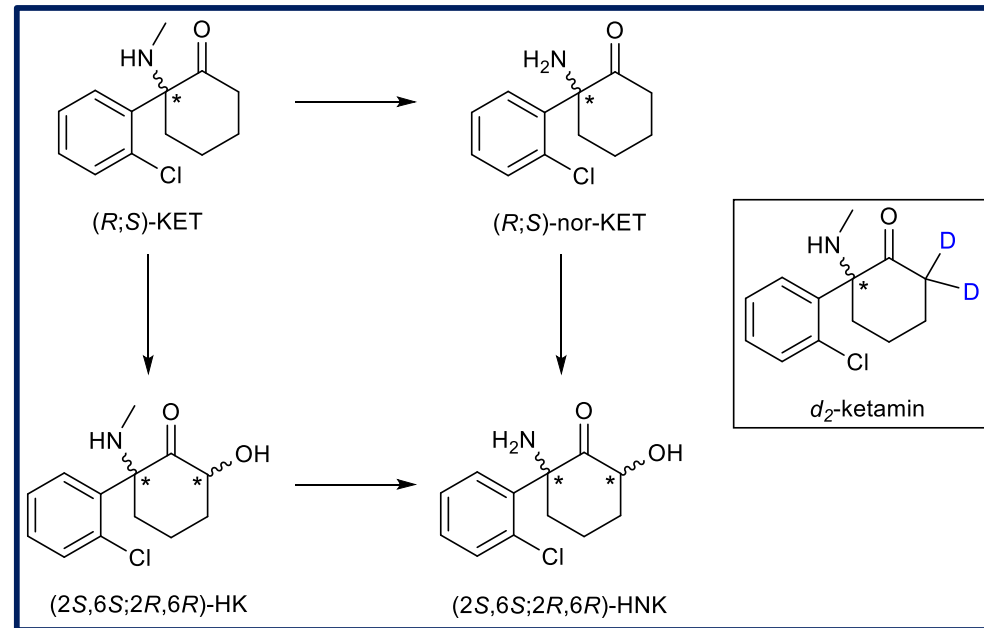


- talidomid:
 - (*S*)-enantiomer (teratogen)
 - (*R*)-enantiomer (sedativ)
- brza racemizacija *in vivo* katalizirana bazičnim medijem i serumskim albuminom
- deuteracija kiralnog centra → djelomično efikasna strategija → povećanje stabilnosti (*R*)- d_1 -talidomida pet puta
- avadomid – terapija karcinoma i upalnih bolesti
- racemizacija na položaju 3 glutarimidne skupine
 - (–)-enantiomer (antitumorski agens)
 - (+)-enantiomer (neaktivan)
- deuteracija kiralnog centra → značajno povećana stabilnost oba enantiomera

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

6. Spojevi deuterija u ispitivanju mehanizma djelovanja

d_2 -KETAMIN

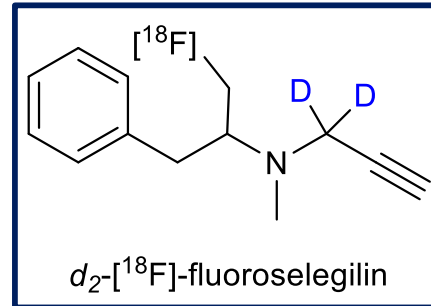


- ketamin – kratkodjelujući anestetik; antidepresivni učinak
- u mozgu štakora praćene su razine ketamina (KET) i njegovih metabolita: $(2S,6S;2R,6R)$ -hidroksiketamina (HK), norketamina (nor-KET) i $(2S,6S;2R,6R)$ -hidroksinorketamina (HNK) → pretpostavka: najvažniji metabolit je $(2S,6S;2R,6R)$ -hidroksinorketamin
- deuterirani ketamin → slabije podložan metabolizmu → deuteracija nije utjecala na razinu ketamina u mozgu, ali uočeno je smanjenje antidepresivnog učinka → potvrđeno da je $(2S,6S;2R,6R)$ -hidroksinorketamin aktivan metabolit

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

7. PET obilježivači

d_2 - $[^{18}\text{F}]$ -FLUROSELEGILIN

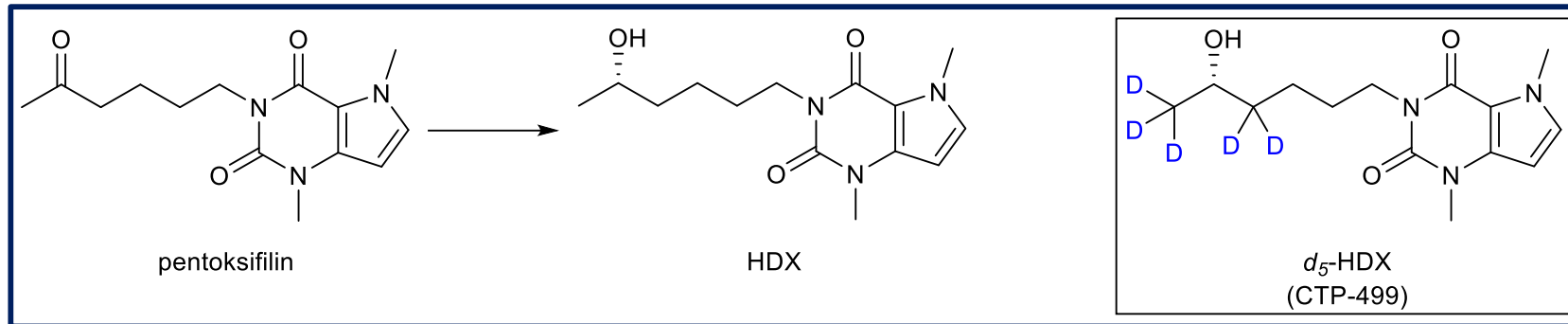


- PET obilježavanje
 - detekcija biokemijskih promjena povezanih s bolešću ili biomarkeri tijekom razvoja potencijalnih lijekova
 - zahtjevi obilježivača: optimalni klirens kako bi bilo moguće njihovo praćenje u organizmu uz minimalnu toksičnost
- d_2 - $[^{18}\text{F}]$ -fluoroselegilin
 - MAO-B → ključni enzim u patogenezi neurodegenerativnih poremećaja
 - radio-označeni MAO-B inhibitor
 - molekularni biomarker za kvantifikaciju enzimske aktivnosti u mozgu
- nedeuterirani analog – veže se prebrzo i ireverzibilno na enzim → distribucija u tkiva određena protokom krvi, a ne razinom MAO-B aktivnosti
- kidanje C–H veze u propargilamino skupini – korak koji određuje brzinu zadržavanja radioliganda u mozgu → deuteracija usporava reakciju i povećava osjetljivost metode

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

8. Razvoj deuteriranih metabolita lijekova

*d*₅-HDX (CTP-499)

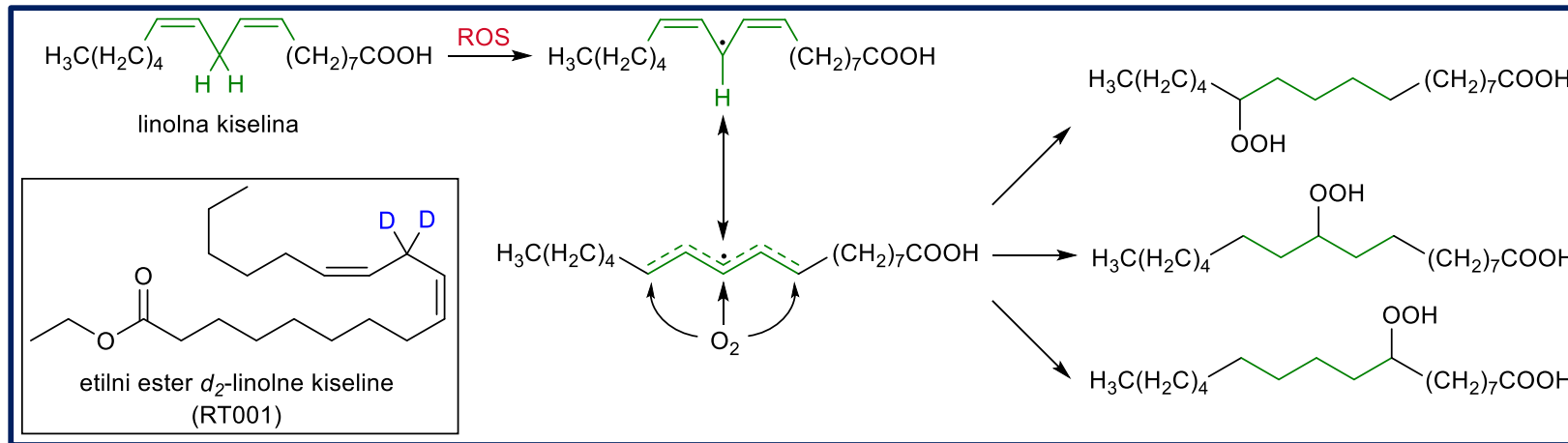


- pentoksifilin
 - liječenje poremećaja arterijske cirkulacije
 - potencijalna terapija kod kronične bubrežne bolesti
- renoprotektivno djelovanje → 5-hidroksi metabolit: HDX
- *d*₅-HDX (CTP-499)
 - usporedivi pozitivni učinci kao HDX
 - brža apsorpcija
 - niska interindividualna varijabilnost

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

9. Razvoj deuteriranih endogenih metabolita

ETILNI ESTER 11,11- d_2 -LINOLNE KISELINE (RT001)

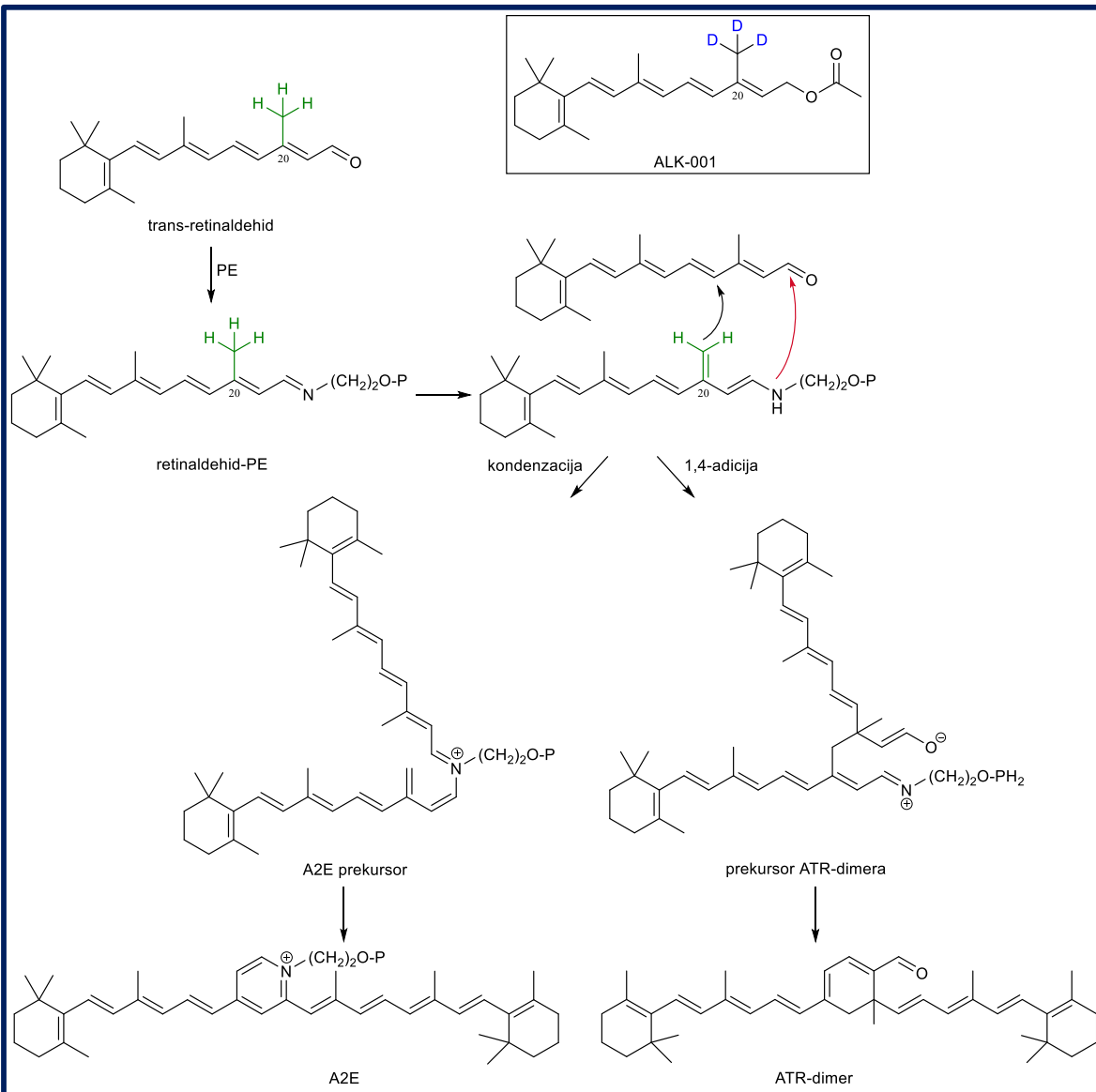


- linolna kiselina
 - najzastupljenija polinezasićena masna kiselina
 - podložna reakciji s reaktivnim kisikovim specijama
- u odsutnosti antioksidansa: prijenos vodika s bis-alil metilenske skupine na reaktivnu kisikovu speciju → rezonantno stabilizirani slobodni radikali → lipidna peroksidacija → oksidativna oštećenja biomolekula
- Friedreichova ataksija – neurološki degenerativni poremećaj gdje slobodni radikali imaju ključnu ulogu
- etilni ester 11,11- d_2 -linolne kiseline
 - stabilizacija bis-alil metilenskog dijela molekule → usporava se propagacija lipidne peroksidacije
 - *orphan drug*

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

9. Razvoj deuteriranih endogenih metabolita

d_3 -VITAMIN A (ALK-001)

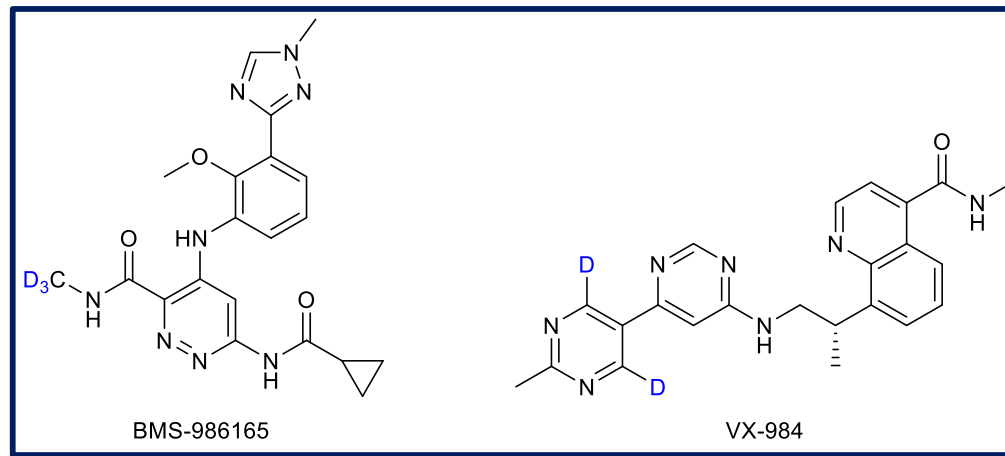


- Stargardtova bolest – juvenilna makularna degeneracija
- mutacija na genu za ABCA4 protein čija je uloga transport retinaldehid fosfatidiletanolamina (PE) s luminalne na vanjsku stranu membrane → fotoreceptorska homeostaza
- patogeneza makularne distrofije:
 - reakcija između retinaldehida i PE → nastaje Schiffova baza retinaldehid-PE → reakcija s drugom molekulom retinaldehida uz kidanje C–H veze na položaju 20 → nastaju dimeri vitamina A: *N*-retiniliden-*N*-retiniletanolamin (A2E) i trans-retinaldehid dimer (ATR) → stvaranje lipofuscina → makularna degeneracija
- d_3 -vitamin A
 - deuteracija na položaju 20
 - sporije nastajanje dimera vitamina A i biogeneza lipofuscina
 - *orphan drug*

PRIMJENA DEUTERIJA U ISTRAŽIVANJU I RAZVOJU LIJEKOVA:

10. Sinteza novih spojeva deuterija

BMS-986165 I VX-984



- *de novo* sinteza
- eksperimentalni lijekovi BMS-986165 i VX-984
- BMS-986165
 - selektivni alosterički inhibitor tirozin kinaze 2
 - psorijaza, potencijalno djelovanje na sistemski eritemski lupus i upalnu bolest crijeva
- VX-984
 - inhibitor DNA-ovisne protein kinaze
 - karcinom endometrija
 - deuteracija → usporavanje AO-katalizirane razgradnje

- 1) **SIGURNOST SPOJEVA S DEUTERIJEM**
- 2) **INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO**
- 3) **TROŠKOVI RAZVOJA I PROIZVODNJE**
- 4) **REGULATORNI PUTOVI ZA STAVLJANJE LIJEKA NA TRŽIŠTE**

– NEGATIVNO:

- 1) studije toksičnosti su relativno stare – postoji sumnjičavost prema primjeni deuterija
- 2) „*deuterijski switch*” – kompleksniji slučaj nego kod *de novo* sinteze spojeva s deuterijem
- 3) cijena deuteriranih reagensa

+ POZITIVNO:

- 1) klinički relevantne nuspojave: 200 – 400 mg/kg D₂O (14 g za osobu mase 70 kg) → udio D u lijekovima je 2-3 puta manji
- 2) farmaceutske kompanije prilikom patentnih prijava novih kemijskih entiteta sve češće štite i deuterirane analoge
- 3) smanjenje ekvipotentne doze aktivne supstancije u formulaciji može sniziti trošak sveukupne proizvodnje
- 4) regulatorne agencije koriste različite pristupe kako bi stimulirale razvoj određenih skupina lijekova:
deutetrabenazin: 505(b)(2) regulatorni put

Unatoč činjenici da bioizosterička zamjena vodika deuterijem može biti zahtjevan i izazovan zadatak, velika količina dostupnog znanja o razvoju deuteriranih lijekova predstavlja temelj za buduće primjene deuterija u farmaceutskoj industriji.