

氘代药物分析检测技术研究进展*

李琦¹, 谢逸菲², 张丽¹, 吕扬¹, 杜冠华²

(北京协和医学院, 中国医学科学院药物研究所 1. 药物晶型研究中心, 晶型药物研究北京市重点实验室; 2. 药物靶点研究与新药筛选北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要 自从美国食品药品监督管理局(FDA)批准第一个氘代药物上市后, 由于氘代药物能降低代谢效率, 有效延长药物半衰期, 减少药物使用频率, 提高依从性, 并具有研究时间短、耗资少、创新性强的优势, 目前已逐渐成为药物研究热点。长期以来, 限制氘代药物发展的问题是检测方法。该文综述氘代药物相关研究进展, 总结归纳氘代药物检测方法并展望氘代药物未来发展。

关键词 氘代药物; 检测方法; 质谱; 核磁共振法

中图分类号 R927.1; R94 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2023)07-0989-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.07.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress on Detection Methods of Deuterated Drugs

LI Qi¹, XIE Yifei², ZHANG Li¹, LYU Yang¹, DU Guanhua² (1. Research Center of Polymorphic Drug, Beijing Key Laboratory of Polymorphic Drug; 2. Beijing Key Laboratory of Drug Targets and Screening Research, Peking Union Medical College, Institute of Materia Medica & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

ABSTRACT Since the U.S.FDA approved the first deuterated drug, deuterated drugs have gradually become a research hotspot, because they can reduce metabolic efficiency, effectively prolong drug half-life, reduce the frequency of drug use and improve compliance. And they have the advantages of short research time, low cost and patent recognition. The problem that has long restricted the development of deuterated drugs is the detection method. Therefore, this paper summarized the detection methods and prospected the future development of the deuterated drug.

KEY WORDS Deuterated drug; Detection methods; Mass spectrometry; Nuclear magnetic resonance

氘代药物是指将原药物分子结构中特定位置的氢原子替换为氘原子的新兴药物, 其克服了某些原药物代谢不稳定和毒性等问题。由于包含相同原子但不同稳定同位素的化学反应可以表现出不同的反应速率, 这一特征被称为动力学同位素效应(kinetic isotope effect, KIE)^[1]。KIE使氘代药物在不改变某些药物原有活性的情况下改善原研药物的药动学特征(pharmacokinetics, PK), 以期改善药物疗效, 延长半衰

期, 降低给药频率, 减弱毒性, 减少药物-药物相互作用^[2]。

科学家们对氘代药物的研究探索已有 60 多年历史, 直到 2017 年美国食品药品监督管理局(FDA)才批准世界第一个氘代药物氘代丁苯那嗪(deutetrabenazine, DTBZ, 商品名: 安泰坦)上市, DTBZ 最早由 Auspex 公司研发, 后来由 TEVA 公司接受, 被 FDA 批准用于治疗亨廷顿舞蹈病^[3-4]。丁苯那嗪是一种泡状单胺转运体-2 抑制剂, 通过抑制大脑突触囊泡中储存和释放多巴胺发挥药效, 由于该药半衰期短及不良反应, 限制了其使用。丁苯那嗪氘代后的 DTBZ 能够通过延长半衰期与峰值血浆浓度相关的不良反应来降低药物代谢并提高耐受性^[3]。

长期以来, 找到灵敏准确的分析技术来检测含有单一氘的化合物中氘含量是加速氘代药物发展的关键因素之一。通常情况下, 区分同位素的检测方法依赖于二者在原子质量和核自旋上的不同, 因此, 氘代药物的检测分析通常基于质谱法(mass spectrometry, MS)和核磁共振法(nuclear magnetic resonance, NMR)原理来检测同位素^[5], 核磁-质谱联用和液相-质谱联用是目前常规的检测方法。目前用于氘代药物分析的 7 种

收稿日期 2022-11-20 修回日期 2022-12-25

基金项目 * 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2022-I2M-015); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-1-I2M-005); 国家自然科学基金资助项目(82141204); 山东省重点研发计划(2021ZDSYS26)。

作者简介 李琦(1998-), 女, 四川成都人, 在读硕士, 研究方向: 药学。ORCID: 0009-0007-5689-3636, 电话: 010-63030566, E-mail: 1634891970@qq.com。

通信作者 吕扬, 女, 研究员, 博士生导师。电话: 010-63165212, E-mail: luy@imm.ac.cn。

通信作者 张丽(1981-), 女, 河北石家庄人, 研究员, 硕士生导师, 主要从事药物分析、晶型药物研究工作。电话: 010-63165310, E-mail: zhangli@imm.ac.cn。

检测技术见图 1,其中 5 种技术方法的原理、优势及不足见表 1。

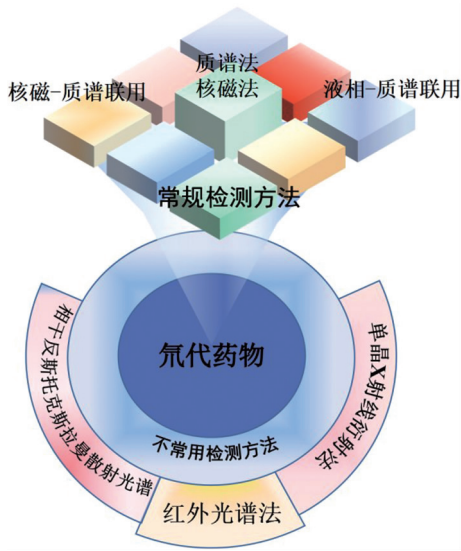


图 1 氘代药物分析检测方法

Fig.1 Analysis and detection methods for deuterated drug

1 氘代药物分析方法

已经进入临床或上市的氘代药物无论是在初期筛选氘代位点还是进入临床阶段,MS 和 NMR 都是目前

最为常用的检测方法。上述技术方法是目前氘代药物结构分析最普遍采用的技术手段,在此基础上,研究人员还创新性地提出利用不同分子振动频率的光谱检测方法,如 IR 和 CARS,以及利用 SXRD 直接得到氘代药物分子结构。

1.1 MS 法 MS 通过检测离子质荷比与相对强度关系对分析物进行定性分析,同时利用离子强度进行定量分析。因此,通过氘代化合物的质荷比差异能够对氘代药物进行定性和定量分析。初步筛选氘代位点对药理活性的影响与非氘代药物相比是否发生变化,采用 LC-MS 方法时通常需要氘代与非氘代药物两种独立的比较分析,而 MS/MS 方法不需要进行独立分析,可以作为氘代和非氘代类似物的快速筛选方法,RHYS 等^[9]采用 MS/MS 比值法比较在肝微粒体试验中同时混合的氘代和非氘代化合物之间的体外代谢稳定性差异。氢同位素较 MS 与高分辨/高精度质谱相结合的方法成功应用于代谢-雄激素类固醇甲基烯酮代谢的研究,并已鉴定出 40 种代谢物^[10]。

1.2 NMR 法 NMR 法是利用原子核自旋时产生的磁矩来检测分子结构,通常用于定性分析,很少用于定量分析。

阿伏苯宗的二酮和烯醇异构体相互转化会降低防晒霜的紫外线光稳定性和光保护特性,利用固态 NMR

表 1 不同氘代药物检测方法优缺点

Tab.1 Advantages and disadvantages of different detection methods for deuterated drug

检测方法	检测原理	优势	不足
MS	样品通过进入离子源被电离成分子离子,由质量分析器将其分离并按照质荷比大小进入检测器 ^[6]	高灵敏度;高选择性;可用于固、液、气体	LC-MS 和 GC-MS 通常只能检测分子离子,需要额外 MS/MS 实验才能确定结构信息
NMR	在外磁场的作用下,具有磁矩的原子核存在不同能级,当用一定频率的射频照射分子时引起原子核自旋能级的跃迁 ^[6]	可用于固、液、气体检测	灵敏度低,液态核磁中选择的氘代溶剂对检测药物可能有影响
红外光谱法 (infrared spectrum, IR)	已连续波长的中红外光为光源照射样品引起分子振动能级跃迁 ^[6]	价格相对便宜;气、液、固体都可以检测;操作简单	只能确定化学键和官能团;对于氘与氢的变化并不明显;一般需要结合其他方法确定
相干反斯托克斯拉曼散射光谱 (coherent anti-stokes raman scattering, CARS)	双频激光束在拉曼介质中通过介质的三阶非线性效应相互作用的结果 ^[7]	不需要进行前处理;价格相对便宜;可以检测气、液体、固体(除金属以外);操作简单,灵敏度高	容易受到光学系统参数影响;在进行傅里叶变换时受到拉曼光谱分析的干扰;强度低限制应用
单晶 X 射线衍射法 (X-ray diffraction of single crystal, SXRD)	将具有一定波长的 X 射线照射到单晶体上时,通过两次傅里叶变换,第一次是在晶体周围产生了衍射现象而获得衍射图象,第二次是在结构计算中完成的,最后获得药物分子三维立体结构等 ^[8]	结构明确;可以直接观察到分子三维立体结构和排列规律	需要培养能够进行检测的单晶体

LC-MS:液相-质谱联用法;GC-MS:气相-质谱联用法;MS/MS:串联质谱法。

LC-MS:Liquid chromatography-mass spectrometry;GC-MS:Gas chromatography-mass spectrometry;MS/MS:tandem mass spectrometry.

可以检测氘代阿伏苯宗的二酮与烯醇转化情况^[11]。基于“核磁共振信号强度(I)与激发核的数量(N)成正比”这一原理,NMR 可用于定量检测。采用定量核磁共振氢谱,加入内标物比对,测定氘代碘甲烷中残留的氢信号,从而可以计算氘代率。定量核磁共振法的优点是不需要自身对照品,且样品前处理过程较简便,因此将其应用于氘代化合物的氘代率测定尤为合适^[12]。

1.3 光谱检测方法

1.3.1 CARS CARS 通过显微镜利用分子的固有振动共振来驱动光的非弹性散射,用含中子的较重同位素氘选择性地取代氢,可诱导分子发生最小的结构变化,这种方法可以被用作氘代药物的定性或定量研究,目前该方法由于易受到光学参数干扰等原因并未在临床上使用,但可为氘代药物分析检测技术发展提供思路。

使用氘代油酸来优化设置一个内部开发的多模态、多光子、激光扫描显微镜,精确识别在拉曼光谱的碳-氘相关的峰,通过数据分析程序将其分为化学成分的敏感率和浓度,能够在高光谱 CARS 图像中识别特定氘代化学成分并定量空间分辨率^[13]。BERGNER 等^[14]在双通道微流控芯片中采用拉曼显微光谱法和单波段 CARS 显微镜法,以对应的非氘代(C-H)同位素为内参物,研究具有脂肪族和芳香族 C-D 部分的药物浓度依赖性。BOORMAN 等^[15]指出,拉曼散射系数和拉伸振动的相干拉曼敏感性与氢同位素取代氘下的振动频率大致成比例,可为氘代化合物的定量分析提供思路。

1.3.2 IR IR 通过激发分子振动获得化合物的特征吸收光谱。由于分子振动频率取决于与激发态化学键中相关的原子质量,因此 C-H 和 C-D 键中 H 与 D 原子之间的相对质量差异使其吸收不同红外波长辐射^[16],因此可以区分氘与非氘键。笔者搜索近 5 年文献,并没有发现利用 IR 对氘代药物进行检测的研究,但 HEINZE 等^[17]利用衰减全反射傅里叶变换红外光谱(attenuated total reflectance-fourier transform infrared spectroscopy,ATR-FTIR)方法,在线测量水中氘浓度,可见利用 IR 对氘代药物进行检测具有潜力。

1.4 SXR SXR 通常作为研究药物分子晶型与共晶的检测手段^[18-19],目前较少见到有研究将其作为氘代药物的检测方法。

“小氢原子”理论模型认为氢(氘)气放电中产生了“小氢原子”,基态电子轨道半径约为普通氢原子玻尔半径的 1/274,该小氢原子能级之间的跃迁能产生 X 射线新谱线^[20]。LAALI 等^[21]合成一系列氘代姜黄素,利用核磁共振技术证实其酮-烯醛构象类似于原类似

物,在室温下用二氯甲烷生长出适合单晶,采用 SXR 法对其结构进行进一步表征。

单晶 X 射线衍射法作为研究晶型药物的主要检测手段,已有研究提出“同位素多晶型”概念,其核心是通过同位素取代诱导获得不同的晶体结构^[22]。FALK 等^[23]通过研究证明 H-D 交换可以避免模型化合物 5-甲基-2-[(2-硝基苯基)氨基]-3-噻吩甲腈(5-methyl-2-[(2-nitrophenyl) amino]-3-thiophenecarbonitrile, ROY) 伴随多晶型生成,MA 等^[24]研究发现一种氘取代的铂蛋白衍生物 MBRI-001,作为微管蛋白聚合抑制剂,制备获得晶型 E(MBRI-001/H₂O),利用粉末 X 射线衍射法(X-ray powder diffraction,PXRD)和 SXR 表征并确定了晶型 E 结构,通过评价发现其具有较好的物理稳定性,适合规模化生产。

2 氘代药物及其代谢产物体内分析技术方法

2.1 LC-MS 联用 MS 是氘代药物药理活性以及进入临床试验阶段氘代药物在人体内代谢过程最为常用的检测方法,通常与高效液相色谱等方法联合使用。

沃替西汀(vortioxetine,商品名:Brintellix)是由日本武田制药公司及丹麦灵北制药有限公司共同研发的一种新型双芳基硫烷基胺类多靶点抗抑郁药物,2013 年经 FDA 批准上市,其通过调节人体 5-羟色胺受体并抑制 5-羟色胺转运体发挥药效。此外,沃替西汀还有效调节人体免疫系统活性^[25-26]。氘代沃替西汀代号为 JJH201501,由江苏吉贝尔药业有限公司研发,是将沃替西汀中甲基氢替换成氘的新型药物,目前已经进入临床 I 期试验阶段,该药化学结构见图 2,氘代后的沃替西汀有效提升了药物在体内的稳定性并可减缓代谢速度,从而达到增加药效、减少药物不良反应的目的。

JJH201501-01 是氘代沃替西汀在体内的主要代谢形式,结构见图 2。I 期临床试验中,12 例成年健康志愿者口服 JJH201501 片后,采用 UPLC-MS/MS 法对所采集的血样进行氘代药物含量分析。方法学研究结果表明,该方法指标均符合 FDA 提出的生物分析方法指南要求^[27]。该分析方法目前已成功应用于 I 期临床试验,可用于 JJH201501 及其主要代谢物 JJH201501-01 血浆浓度的临床监测。此外,应用 HPLC-MS/MS 联用建立大鼠血样中氘代沃替西汀氢溴酸盐(代号:JJH201501)及其代谢物(代号:JJH201501-01)的定量检测方法,并可进行重复给药毒代动力学研究^[28]。

丁苯那嗪氘代后的 DTBZ 临床试验主要采用 LC-MS 方法进行评估分析^[29]。SD-809-C-12 试验^[30]比较了单次口服剂量 DTBZ 和丁苯那嗪在禁食状态下给药后的作用效果。丁苯那嗪体内活性代谢物为二氢四苯

嗪 (alpha-dihydropyridazinone, α -HTBZ) 和二氢四苯嗪 (beta-dihydropyridazinone, β -HTBZ), 见图 3。采用 LC-MS/MS 分析法分别测定了苯那嗪和 DTBZ 代谢物血浆浓度, 评估 DTBZ 对活性代谢物 PK 特性、安全性和耐受性的影响。研究结果证实, DTBZ 活性代谢物在血液中的浓度增加了 1 倍, 有效延长了代谢时间, 并在原药物剂量一半的给药量下达到预期药效^[31]。

2.2 MS-NMR 法 MS-NMR 法能够准确对氘代药物及其代谢产物分子结构及氘代位点进行有效分析, 因此较其他方法更适用于原研药物 PK 研究。通常使用 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 MS 联用表征药物结构。

奥西替尼 (osimertinib, 商品名: 泰瑞莎, 研发编号: AZD9291) 是由阿斯利康制药有限公司研发的一种高效且有选择性的第 3 代表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂, 是目前晚期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 的标准护理治疗药物^[32]。AZD9291 代谢物 AZ5104 具有毒性作用。研究发现, 将氘引入药物分子中可以改变药物的物理性质和体内代谢活性, 因此苏州泽璟生物制药股份有限公司对 AZD9291 进行氘代改造, 筛选出氘代产物奥卡替尼, 代号为氘代 AZD9291。在筛选和合成氘代 AZD9291 过程中, 每一步都通过 ¹H 和 ¹³C 核磁共振谱和高分辨 MS 来确定合

成产物分子结构^[33-34], 最终合成氘代 AZD9291 的数据见表 2。研究结果显示, 氘代 AZD9291 在体内具有强大的抗肿瘤疗效和良好的 PK 特性, 且毒性明显低于 AZD9291, 该药目前已进入临床 I 期试验阶段。

恩扎鲁胺 (enzalutamide, ENT, 商品名: 安可坦) 是由安斯泰来制药集团研发的一种雄激素受体竞争性抑制剂, 通过抑制核转运及其与 DNA 的结合, 进而促进前列腺癌细胞凋亡, 该药已于 2012 年被 FDA 批准用于转移性去势抗性前列腺癌的治疗。但其存有潜在的癫痫发作风险和剂量依赖性^[35]。化合物中 C-H 键的裂解是决定代谢速率的关键, 氘在代谢过程中 C-D 键的裂解能够阻碍药物代谢速度并改变代谢途径, 同时有效增加药物释放并减少药物毒性。ENT 代谢谱显示, ENT 中 *N*-去甲基苯甲酰胺 (M2) 的代谢是通过人类细胞色素 P₄₅₀ 同工酶 CYP2C8 和 CYP3A4/5 进行。海创药业股份有限公司研发了氘代恩扎鲁胺, 代号为 HC-1119, 当 *N*-甲基部分的氢原子被氘取代后, *N*-去甲基化途径被减弱。研究表明, 氘代恩扎鲁胺在小鼠体内显示出更好的抗肿瘤活性, 在体内药物释放量升高^[36], 该药目前已经进入临床 III 期试验研究。氘代恩扎鲁胺最终通过 MS 和 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 来表征分子结构, 数据见表 2^[37]。

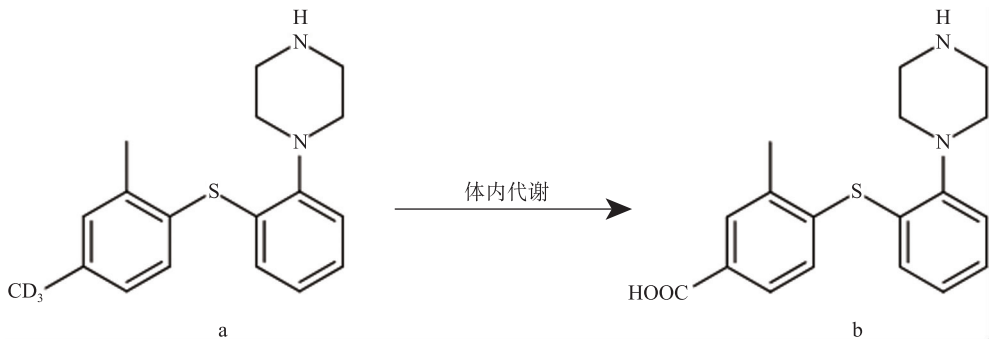


图 2 氘代沃替西汀及其主要代谢产物化学结构

Fig.2 Chemical structures of deuterated vortioxetine and its major metabolite

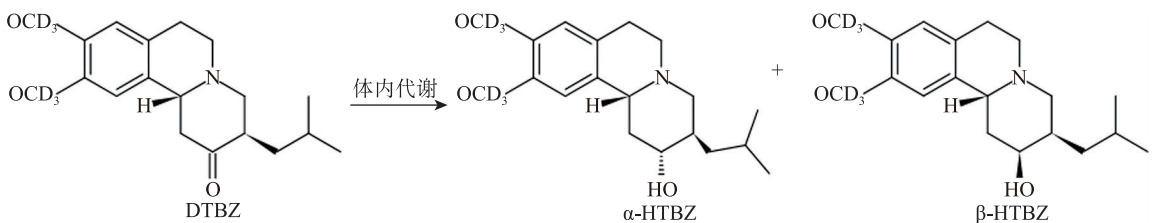


图 3 DTBZ 及其主要代谢产物化学结构

Fig.3 Chemical structures of DTBZ and its major metabolites

表 2 氘代奥西替尼和氘代恩扎鲁胺¹H-NMR、¹³C-NMR、MS 数据
Tab.2 ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS data of deuterated osimertinib and deuterated enzalutamide

氘代药物	表征仪器	表征数据
氘代奥西替尼(氘代 AZD9291)	¹ H-NMR ^[33]	10.22, 9.13, 8.68, 8.33, 8.25, 7.91, 7.53, 7.24, 7.23, 7.15, 7.04, 6.44, 6.27, 5.78, 3.92, 2.84~2.94, 2.72, 2.22
	¹³ C-NMR ^[33]	162.38, 161.60, 159.86, 157.68, 146.01, 137.67, 137.46, 133.80, 132.38, 127.63, 126.08, 125.41, 125.30, 121.93, 121.31, 120.83, 112.40, 110.50, 107.09, 105.28, 56.84, 55.98, 55.71, 45.12, 42.67
	ESI-MS: [M+H] ⁺ ^[33]	503.3
氘代恩扎鲁胺(HC-1119)	¹ H-NMR ^[37]	8.50~8.36, 8.30, 8.09, 7.79, 7.44, 7.34, 1.54
	¹³ C-NMR ^[37]	180.04, 174.70, 163.42, 158.90, 138.24, 137.88, 136.22, 133.91, 131.12, 130.85, 127.95, 126.08, 125.12, 122.17, 118, 114.97, 108.71, 66.55, 25.54, 22.89
	ESI-MS: [M+H] ⁺ ^[37]	468.2

3 总结与展望

当前,氘代药物定性检测普遍采用 NMR 法,而在定量方面 MS 法应用更为普遍。对于新型氘代药物,筛选出具有活性氘代位点结构的药物仍存在挑战。目前,NMR 法适用于氘代药物前期分子结构的初步筛查,LC-MS 联用法广泛应用于后期氘代药物临床药理活性探究。单一分析方法并不普遍适用于大多数氘代药物的定性或定量检测,每种方法都因自身特点存在一定局限性,在 IR 法中,由于氘和氢的红外吸收差异较小,更适合作为辅助检测手段;SXR 需要得到适合进行检测的晶体,未来可以进一步研究氘代药物的晶型或共晶;CARS 法对于氘的检测信号强度低,容易受到光学系统参数的影响,但是目前该技术有待进一步深入应用探究;MS 法给出的碎片离子结构信息具有一定局限性,可能会因为杂质干扰导致检测结果不准确。因此需要对多种方法相结合的检测结果进行综合分析。LC-MS、NMR-MS 法是目前最常用的联合检测方法。但任何新兴药物的发展都需要时间的积累,随着科技的不断进步,氘代药物检测方法将越来越成熟,并将有助于推动氘代药物的发展。

参考文献

- [1] KSELÍKOVÁ V, VÍTOVÁ M, BIŠOVÁ K. Deuterium and its impact on living organisms [J]. *Folia Microbiologica*, 2019, 64(5): 673-681.
- [2] MAO Z, CAMPBELL C T. Kinetic isotope effects; interpretation and prediction using degrees of rate control [J]. *ACS Catalysis*, 2020, 10(7): 4181-4192.
- [3] SCHMIDT C. First deuterated drug approved [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(6): 493-494.
- [4] RAFFA R B, PERGOLIZZI J V, TAYLOR R. The first approved "deuterated" drug; a short review of the concept [J]. *Pharmac & Pharmacy*, 2018, 9(10): 440-446.
- [5] ZACHLEDER V, VÍTOVÁ M, HLAVOVÁ M, et al. Stable isotope compounds-production, detection, and application [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(3): 1-14.
- [6] 柴俊峰, 邸欣. 分析化学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 260-262.
- [7] 刘颂豪, 王福贵, 余曷鲲, 等. 相干反斯托克斯喇曼散射 [J]. *激光与红外*, 1980(12): 58.
- [8] 吕扬, 杜冠华. 晶型药物 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 128-131.
- [9] RHYS B M, NAOMI A W, BENJAMIN H F, et al. A rapid MS/MS method to assess the deuterium kinetic isotope effect and associated improvement in the metabolic stability of deuterated biological and pharmacological molecules as applied to an imaging agent [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2019, 1064: 65-70.
- [10] PIPER T, FUSSHÖLLER G, SCHÄNZER W, et al. Studies on the in vivo metabolism of methylstenbolone and detection of novel long term metabolites for doping control analysis [J]. *Drug Testing Anal*, 2019, 11(11/12): 1644-1655.
- [11] MURPHY R B, STATON J, RAWAL A, et al. The effect of deuteration on the keto-enol equilibrium and photostability of the sunscreen agent avobenzone [J]. *Photoch Photobio Sci*, 2020, 19(10): 1410-1422.
- [12] 王瑜亮, 万新焕, 张云云, 等. 定量核磁共振氢谱测定氘代碘甲烷的氘代率 [J]. *山东科学*, 2021, 34(5): 136-142.
- [13] KONSTANTIN A O, DARIA V S, NIKOLAY V S. Raman spectra of deuterated hydrocarbons for labeling applications [J]. *J Raman Spectrosc*, 2022, 53(2): 297-309.
- [14] BERGNER G, ALBERT C R, SCHILLER M, et al. Quantitative detection of C-deuterated drugs by CARS microscopy and Raman microspectroscopy [J]. *Analyst*, 2011, 136(18): 3686-3693.
- [15] BOORMAN D, POPE I, MASIA F, et al. Quantification of

- the nonlinear susceptibility of the hydrogen and deuterium stretch vibration for biomolecules in coherent Raman microspectroscopy[J]. *J Raman Spectrosc*, 2021, 52(9): 1540–1551.
- [16] LECOMTE J, CECCALDI M, ROTH E. Dosage-isotopique de l'eau par mesure d'absorption dans l'infrarouge[J]. *J Phys Radium*, 1954, 15(6): 543–544.
- [17] HEINZE S, VUILLEMIN B, GIROUX P. Application of AT-RFTIR spectroscopy in quantitative analysis of deuterium in basic solutions[J]. *Analisis*, 1999, 27(6): 549–551.
- [18] 郭爱鑫, 巩孝芳, 何佳璘, 等. 雌二醇共晶的研究[J]. *医药导报*, 2021, 40(12): 1716–1718.
- [19] 张宝喜, 张丽, 龚宁波, 等. 2种异烟肼共晶的结构分析及 Hirshfeld 表面分析[J]. *医药导报*, 2018, 37(1): 12–15.
- [20] 王大伦, 张信威. 氢原子的 X 射线新谱系的实验观测及其解释[J]. *强激光与粒子束*, 2005, 17(9): 1335–1340.
- [21] LAALI K K, ZWARYCZ A T, BUNGE S D, et al. Deuterated curcuminoids: synthesis, structures, computational/docking and comparative cell viability assays against colorectal cancer[J]. *Chem Med Chem*, 2019, 14(12): 1–12.
- [22] ENKELMANN D D, HOFMANN D W M, MERZ K. Deuterium shifts the equilibrium; how heavy water can influence organic multicomponent crystal formation[J]. *Crystal Growth Design*, 2017, 17(9): 1–6.
- [23] FALK J, HOFMANN D, MERZ K. Controlled usage of H/D exchange to circumvent concomitant polymorphs of ROY[J]. *IUCr J*, 2018, 5(5): 569–573.
- [24] MA M, DING Z, WANG S, et al. Polymorphs, co-crystal structure and pharmacodynamics study of MBRI-001, a deuterium-substituted plinabulin derivative as a tubulin polymerization inhibitor[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2019, 27(9): 1836–1844.
- [25] CONNIE S, KAREN E A, FRANCESC A. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data[J]. *Pharmacol Therapeut*, 2015, 145: 43–57.
- [26] MARIA T, SILVIA R, ANNA P, et al. Vortioxetine exerts antiinflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes macrophages[J]. *Brit J Pharmacol*, 2018, 175(1): 113–124.
- [27] YI Y, REN G, ZHENG M, et al. Simultaneous determination of deuterated vortioxetine and its major metabolite in human plasma by UPLC-MS/MS and application to a pharmacokinetic study in healthy volunteers[J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1138(5): 121955.
- [28] 张晓蕾, 袁艳娟, 邵卿, 等. HPLC-MS/MS 法对氘代沃替西汀氢溴酸盐及其代谢物的检测及大鼠血浆毒代动力学研究[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(2): 253–262.
- [29] SCHNEIDER F, STAMLER D, BRADBURY M, et al. Pharmacokinetics of deutetrabenazine and tetrabenazine: dose proportionality and food effect[J]. *Clin Pharm Drug Dev*, 2021, 10(6): 647–659.
- [30] KAREN E A, DAVID S, MAT D D, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Psych*, 2017, 4(8): 595–604.
- [31] FRANK S, MARGARET B, THOMAS A B, et al. Pharmacokinetic and metabolic profile of deutetrabenazine (TEV-50717) compared with tetrabenazine in healthy volunteers[J]. *Cts-clin Transl Sci*, 2020, 13(4): 707–717.
- [32] WALTER A, SJIN R T T, HARINGSMA H J, et al. Discovery of a mutant-selective covalent inhibitor of EGFR that overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1404–1415.
- [33] 康芳圆, 庞学海, 王颖伟, 等. 氘代 AZD9291 的合成[J]. *制药技术*, 2016, 24(3): 263–265.
- [34] FINLAY M R V, ANDERTON M, ASHTON S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor[J]. *Med Chem*, 2014, 57(20): 8249–8267.
- [35] SANFORD M. Enzalutamide: a review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(1): 1723–1732.
- [36] JIANG J F, PANG X H, LI L, et al. Effect of *N*-methyl deuteration on metabolism and pharmacokinetics of enzalutamide[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10: 2181–2191.
- [37] PANG X H, PENG L L, CHEN Y W. Effect of *N*-methyl deuteration on pharmacokinetics and pharmacodynamics of enzalutamide[J]. *Res Article*, 2017, 60(9): 401–409.