

## [原著論文]

## 生理的 pH 条件下の電荷に基づくオピオイドの分布容積の評価

植沢 芳広 加賀谷 肇

明治薬科大学臨床薬剤学教室

(2014年5月17日受理)

**[要旨]** オピオイドの物理化学的特徴と定常状態における分布容積 ( $V_{\text{dss}}$ ) の関係を把握することは、薬物体内動態情報が不足しているオピオイドを評価するための重要な知見を与える。そこで、 $V_{\text{dss}}$  が既知である 26 種類のオピオイドの多様な物理化学的特徴を化学構造に基づいて算定するとともに、 $V_{\text{dss}}$  予測モデルの構築を目的として有意な相関を示す特徴を探索した。その結果、生理的 pH 条件下における電荷が、 $V_{\text{dss}}$  に対する最も有意な物理化学的変動要因であることを見出した。この知見は、新薬候補化合物、オピオイドの活性代謝物、違法薬物等の動態情報が未知のオピオイドに対する  $V_{\text{dss}}$  の予測に有用であると考えられる。

キーワード：オピオイド、薬物体内動態、分布容積、定量的構造動態相関、電荷

## 緒 言

分布容積は、薬物の血漿中濃度と、消化管を除く体内全体に存在する薬物の比率を意味する、薬物体内動態パラメーターである。分布容積を知ることによって、薬物投与による血漿中薬物濃度の上昇を推定することができる。薬物を長期間繰り返し投与することによって、血漿中薬物濃度が定常状態に到達している状態を得られる血漿中濃度と体内平均薬物量から、定常状態における分布容積 ( $V_{\text{dss}}$ ) が算定される。 $V_{\text{dss}}$  は、薬物投与設計において目標とする定常状態平均血中濃度への到達に必要な投与量等を決定するために必須の知見であり、もっとも基本的な動態パラメーターの一つといえる。ヒトに対する  $V_{\text{dss}}$  は、原則として臨床的体内動態試験から得られ、平均的な健康人に対して薬物ごとに与えられる定数として扱われることが多い。表 1 に、体内動態パラメーターが所得可能な全 26 種類のオピオイド (図 1) に関する  $V_{\text{dss}}$  を示す<sup>1-3)</sup>。なお、これらの値は体内動態試験の実験条件によって大きく変動する場合がある。そこで、表 1 では Drug Metabolism and Disposition 誌に報告された薬物体内動態パラメーターデータベース<sup>1)</sup> とともに、ワシントン大学薬学部が監修している Drug Interaction Database Program において作成された The Metabolism and Transport Drug Interaction Database<sup>TM</sup> (DIDB)<sup>2,3)</sup> に掲載された値を併記した。

薬物の有する物理化学的特徴と  $V_{\text{dss}}$  の関連性の把握は、未だ  $V_{\text{dss}}$  が報告されていない化合物に対するこの動態パラメーターの推定に有用であると考えられる。脂溶性や電荷情報等、多くの物理化学的特徴は、対象となる化合

物の分子構造から推定できる。分子構造情報から物理化学的特徴量を推定するために行われる解析法として、定量的構造物性相関解析が挙げられる<sup>4,5)</sup>。現在、この解析法で得られた構造評価プログラムを組み込んだ多様なソフトウェアが利用可能である。一方、このような物理化学的特徴と  $V_{\text{dss}}$  の関連は、創薬の観点からきわめて興味深い。なぜなら、新薬候補分子など、動態的特徴が未報告の化合物において、構造から推定できる物理化学的特徴から  $V_{\text{dss}}$  がきわめて簡便に推定できる可能性があるからである。創薬の初期段階における多様な候補化合物の動態的特性を網羅的に動態実験に供することは困難であることから、このような化学構造からの推定法である *in silico* アプローチは、新薬のスクリーニング過程における強力な手法となりうる。さらに、ヒトを用いた体内動態試験の段階に到達した候補化合物の動態的特徴を化学構造情報のみからあらかじめ推定することができることから、投与設計上の危険の回避にも有効であると考えられる。

このようなアプローチの例として、Hirono らが報告した、ヒトにおける分布容積を化学構造に基づいて予測するシステムが挙げられる<sup>6)</sup>。この研究グループは、373 種類の多様な薬物を分布容積に基づいて Rating 1 (< 0.5 l/kg)、Rating 2 (0.5 ~ 1.9 l/kg)、および Rating 3 (> 2.0 l/kg) に分類し、芳香環を含有するか否かといった化学構造情報、脂溶性 (log *P* 値) および分子量を用いて各 Rating に対する予測モデルを構築した。一方、Lobell と Sivarajah は、328 化合物を、陰イオン性化合物、陽イオン性化合物、両性化合物、および非解離性化合物の 4 群に分類し、各群における log  $V_{\text{dss}}$  値と log *P* 値の関係を観察した。両報告例とも、多様な薬物を構造的な特徴で分類したのち、予測モデルを構築している。構造的なカテゴリーを限定することにより予測モデルの性能を向上させることができるカテゴ

**Table 1** Steady-state volume of distributions ( $V_{dss}$ ) of opioids, Charge at pH 7.5, and predicted  $V_{dss}$ 

| No. | Opioids          | $V_{dss}$ (l/kg) <sup>a</sup> | $V_{dss}$ (l/kg) <sup>b</sup> | (SD) or [range] <sup>b</sup> | Charge at pH 7.5 | Predicted $V_{dss}$ (l/kg) |
|-----|------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| 1   | L-Acetylmethadol | 8.3                           | NA                            |                              | 0.996            | 4.47                       |
| 2   | Alfentanil       | 0.45                          | 0.8                           | (0.3)                        | 0.502            | 0.71                       |
| 3   | Buprenorphine    | 4.9                           | 1.44                          | (0.11)                       | 0.991            | 4.39                       |
| 4   | Butorphanol      | 12.0                          | 12.0                          | (4.0)                        | 0.994            | 4.45                       |
| 5   | Codeine          | 3.5                           | 2.6                           | (0.3)                        | 0.980            | 4.22                       |
| 6   | Fentanyl         | 0.89                          | 4.0                           | (0.4)                        | 0.949            | 3.76                       |
| 7   | Hydromorphone    | 4.3                           | 2.9                           | (1.31)                       | 0.923            | 3.41                       |
| 8   | Meperidine       | 2.3                           | 4.4                           | (0.9)                        | 0.820            | 2.33                       |
| 9   | Meptazinol       | 3.3                           | NA                            |                              | 0.980            | 4.22                       |
| 10  | Methadone        | 4.4                           | 3.6                           | (1.2)                        | 0.976            | 4.16                       |
| 11  | Methylnaltrexone | 2.6                           | 1.1                           |                              | 0.996            | 4.48                       |
| 12  | Morphine         | 2.3                           | 3.3                           | (0.9)                        | 0.975            | 4.15                       |
| 13  | Morphine-6-G     | 0.12                          | NA                            |                              | -0.025           | 0.10                       |
| 14  | Nalbuphine       | 4.6                           | NA                            |                              | 0.990            | 4.38                       |
| 15  | Nalmefene        | 8.2                           | NA                            |                              | 0.989            | 4.36                       |
| 16  | Naloxone         | 1.7                           | 2.1                           |                              | 0.683            | 1.40                       |
| 17  | Naltrexone       | 7.6                           | 19.3                          |                              | 0.958            | 3.88                       |
| 18  | Nortilidine      | 2.5                           | NA                            |                              | 0.959            | 3.91                       |
| 19  | Oxycodone        | 2.5                           | 2.0                           | [1.1-2.9]                    | 0.837            | 2.48                       |
| 20  | Pentazocine      | 3.4                           | NA                            |                              | 0.990            | 4.38                       |
| 21  | Piritramide      | 4.7                           | NA                            |                              | 1.134            | 7.49                       |
| 22  | Propoxyphene     | 12.0                          | 19.0                          | [12-26]                      | 0.990            | 4.39                       |
| 23  | Remifentanil     | 0.4                           | NA                            |                              | 0.505            | 0.72                       |
| 24  | Sufentanil       | 9.4                           | 1.7                           | (0.6)                        | 0.959            | 3.90                       |
| 25  | Tilidine         | 4.0                           | NA                            |                              | 0.927            | 3.46                       |
| 26  | Tramadol         | 2.8                           | 2.7                           | [2.3-3.9]                    | 0.982            | 4.25                       |

a, values from the pharmacokinetic parameter database reported by Obach et al.<sup>1)</sup>; b, values from the Metabolism and Transport Drug Interaction Database<sup>TM</sup>(DIDB)<sup>2,3)</sup>.

NA means not available.

リーアプローチは、欧州連合における化学品規制法である Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH 法) において、定量的構造活性相関解析を用いた毒性予測ツールなどに実用化されている<sup>7,8)</sup>。オピオイドは、オピオイド受容体タンパク質の基質親和性ポケットに結合するという共通の特徴をもつ一連の化合物群であることから、なんらかの構造的物理化学的共通性を有する可能性が高い。しかし、オピオイド構造を一カテゴリーとして体内動態の予測に用いた研究例は認められない。オピオイドのみを対象とした検討は、この化合物群の特徴抽出に効果的であるばかりでなく、未知のオピオイドの  $V_{dss}$  に対する高度な推定を可能にすると考えられる。

オピオイドの化学構造から得られる物理化学的性質と  $V_{dss}$  の関係に対する理解は、緩和医療に関する実臨床の現場においても意義がある。多くのオピオイドには、活性代謝物が知られている<sup>9-17)</sup>。活性代謝物のなかには、動態的特徴量の入手が困難なものも少なくない。オピオイドの鎮痛活性に寄与する活性代謝物の体内動態も、化学構造から推定できることから、より合理的な疼痛制御の実現の可能性がある。そこで、本研究では、多様なオピオイドの物理化学的特徴を化学構造情報に基づいて算定することにより、 $V_{dss}$  と関連する物理化学的特徴を探索するとともに、構造情報からのオピオイド  $V_{dss}$  予測モデルの構築を試みた。

## 方 法

### 1. オピオイドの $V_{dss}$ 値

Obach らが報告したヒトにおける体内動態データベース<sup>1)</sup> および DIDB (School of Pharmacy at the University of Washington, WA, USA)<sup>2)</sup> より、オピオイドおよびその  $V_{dss}$  を抽出した (表 1)。なお、本研究では、臨床的な使用にとらわれずできうる限り多くのオピオイドを使用することにより、オピオイドの物理化学的特徴と  $V_{dss}$  の間に成立するルールの探索を目的とするため、使用した 2 種類のデータベースに掲載されているすべてのオピオイドを解析に投入した。 $V_{dss}$  は近似的に対数正規分布を示すため、常用対数  $\log V_{dss}$  として正規分布化し解析に供した。

### 2. 物理化学的特徴量

以下の物理化学的特徴量の算出および解析には、オペレーティングシステムとして 64 bit 版 Windows 7 professional service pack 1 を搭載した HP Z210/CT Workstation (Hewlett-Packard Co., CA, USA) (Intel Xenon CPU E31225@3.10 GHz, 実装メモリー 20.0 GB) を使用した。オピオイド等の 2 次元化学構造は、Molecular Operating Environment (MOE) ver. 2013.08 (Chemical Computing Group, Inc., Montreal, Canada) を用いて、計算機化学において汎用される SDF フォーマットに変換した。このと

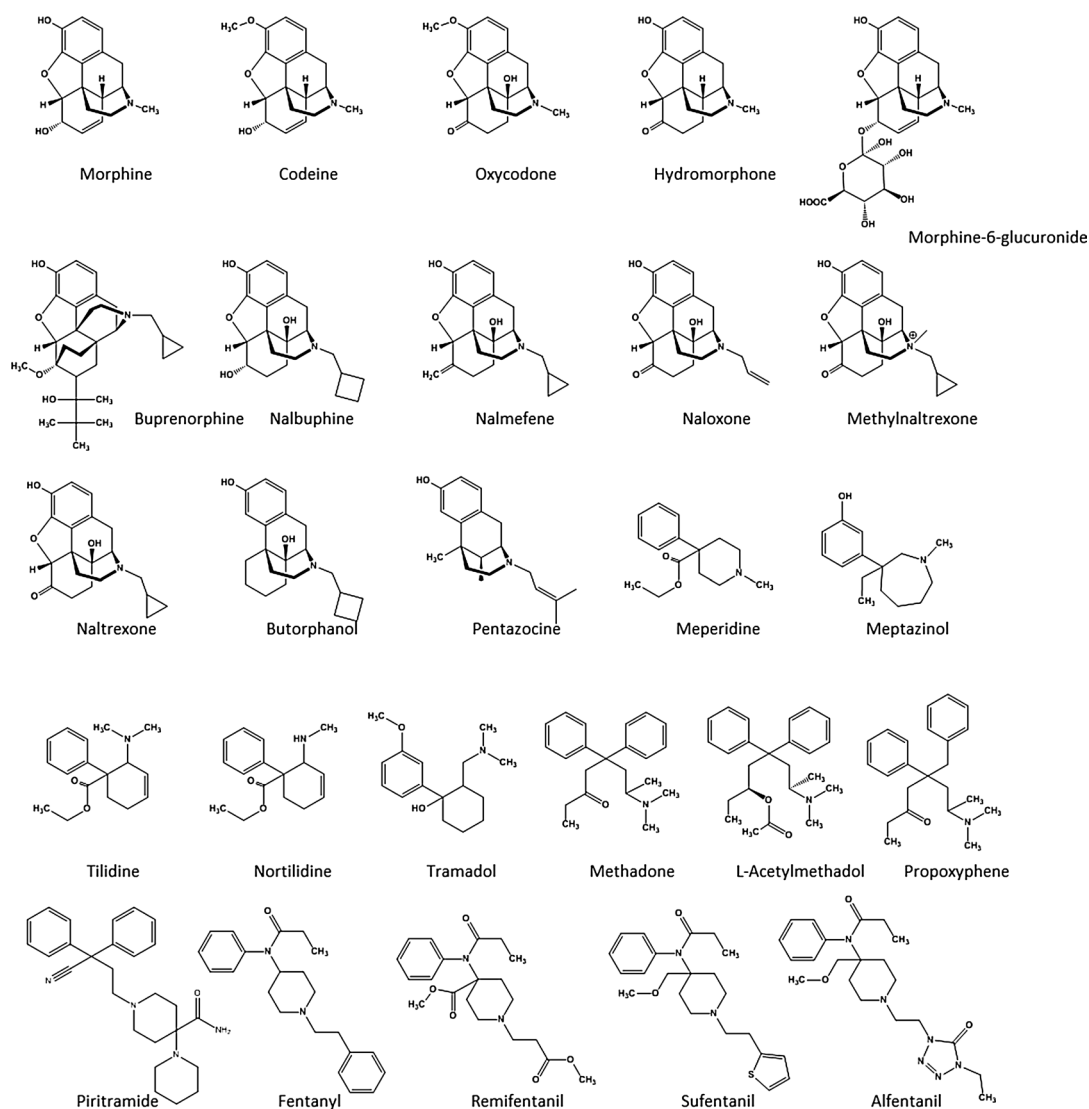


Fig. 1 Chemical structures of opioids.

き、MOEの「Wash」機能により、化学構造に含まれるカウンターイオンを除去するとともに、4級アンモニウムイオン以外の解離性官能基を非解離の状態として以後の解析の初期構造とした。物理化学的特徴量は、Marvin View ver. 5.3.7 (ChemAxon, Ltd., Budapest, Hungary), MOE, および Dragon ver. 6 (Talet srl, Pisani, Milano, Italy) を用いて上記 SDF から算定した。Marvin View は、種々の pH 環境における物理化学的特徴量を算出するアルゴリズムを有する、創薬環境を提供するソフトウェアである。Marvin View の cxcalc 機能を用いて、pH 0 ~ 14 における脂溶性 ( $\log D$ ) および電荷 (Charge) を算定した。MOE は、低分子リガンドからタンパク質まで、多様な創薬的解析に使用される統合的な化学計算環境である。本研究においては、MOE を用いて、分子量、分子体積、分子表面積、極性分子表面積、生成熱、HOMO エネルギー、LUMO エネルギー、 $\log P$  値等の構造的、物理化学的特徴

量の算出に使用した。Dragon は、化学構造から化学構造記述子を算定するソフトウェアである。数千種類の記述子を短時間で算出できるため、ケモインフォマティクスの分野で頻用されている。算定される記述子は、解釈が困難な場合が多い。本研究では、Dragon を水素結合供与官能基数、水素結合受容官能基数等の基本的な構造的特徴の算定に使用した。

### 3. 統計処理

各物理化学的特徴量と  $\log V_{\text{dss}}$  の関係を、統計解析ソフトウェア JMPpro ver.10.02 (SAS Institute, Inc., NC, USA) を用いた Pearson の相関分析によって解析した。有意水準は 5% 未満とした。

## 結 果

Obach らの体内動態データベースより抽出された  $V_{\text{dss}}$  値が既知のオピオイドは 26 種類であった (図 1, 表 1)<sup>4)</sup>。

一方, DIDBに掲載されている  $V_{dss}$  値が既知のオピオイド (16種)<sup>1,2)</sup> は Obach らの体内動態データベース中にすべて掲載されていた。しかし, 両情報源における  $V_{dss}$  値間には数倍の乖離を示すオピオイドが複数種類存在した (表 1)。そこで, 本研究においては, 両情報源に掲載された  $V_{dss}$  の相乗平均を解析用  $V_{dss}$  値として採用した。なお, 相乗平均は, 対数正規分布を示すデータ間の代表値として汎用され,  $V_{dss}$  間の相乗平均の対数値は  $\log V_{dss}$  間の相加平均に相当する。

これらオピオイドの  $\log V_{dss}$  値に対する種々の物理化学的パラメーターの相関を解析した結果, 中性付近の電荷にもっとも有意な相関を見出した。一方, 分子量および  $\log P$  値もまた  $\log V_{dss}$  値と有意な相関を示したが, これらの特徴量には, 中性付近の電荷と比較して低い決定係数 ( $r^2$ ) を認めた (おのおの  $r^2 = 0.125$  および  $0.341$ )。図 2 に, pH 6.5 ~ 9.0 における電荷と  $\log V_{dss}$  間の散布図および  $r^2$  を示した。本研究でオピオイドの電荷情報を取得するために設定した pH 条件は, pH 0 ~ 14 と広範囲である。上記の解析の結果,  $V_{dss}$  と相関を示す電荷に対する pH 環境は pH 7.5 を中心とした生理的 pH であった。すなわち, 生理的 pH に相当する pH 7.5 の環境下でとりうる電荷 (Charge at pH 7.5) は, オピオイド間における  $\log V_{dss}$  の変動の 71% を説明できることが明らかとなった (表 1, 図 2)。Charge at pH 7.5 と  $\log V_{dss}$  の関係を, 式 (1) に示す。

$$\log V_{dss} = 1.62 \text{ Charge at pH 7.5} - 0.959$$

$$(n = 26, r^2 = 0.708, \text{RMSE} = 0.249, p < 0.0001)$$

(1)

また, 各オピオイドの Charge at pH 7.5 と, 本関係式から導出された予測  $V_{dss}$  値を表 1 に示した。

一方, Obach らの体内動態データベースに掲載された化合物のうち, 電荷の計算が可能な全 667 種類の化合物を用い, Charge at pH 7.5 と  $\log V_{dss}$  の散布図を描画したところ, オピオイドのみを解析した場合に認められた強い相関性は消失した ( $r^2 = 0.18$ ) (図 3)。

## 考 察

本解析により, 生理的 pH における電荷は, オピオイドの  $\log V_{dss}$  の変動の 7 割以上を説明しうることが明らかとなった (図 2)。血漿中 pH に近い pH 7.5 における電荷と  $\log V_{dss}$  の間に, もっとも高い相関が示された。この結果は, 生理的 pH を示す血液や間質液における薬物分子の解離状態を反映するものと考えられる。すなわち, オピオイドの生体内における正電荷の割合と分布容積は明白な正の相関を示すことがわかった。 $V_{dss}$  は薬物分子の組織移行性を反映する動態パラメーターであることから, 電荷は, オピオイドの組織移行に寄与する薬物側の重要な要因であることが推察される。すべてのオピオイドは分子構造中にアミノ基を有しており, その窒素原子がオピオイドとオピオイド受容体との親和性に重要な寄与を与えていると考えられている<sup>18-20)</sup>。一方,  $V_{dss}$  と最大の相関を示す物理化学的特徴量は, 中性付近における電荷状態であった。中性状態でイオン化するオピオイド中の構造もまた, 上記のアミノ基である。すなわち, 構造的特徴によって変動する血液中におけるイオン化率が,  $V_{dss}$  に寄与していると考えられる。薬物分子のこのようなイオン化画分は, 生体膜を透過する際にカチオントランスポーターを経由する必要がある。トランスポーターは組織移行の律速になると考えられ

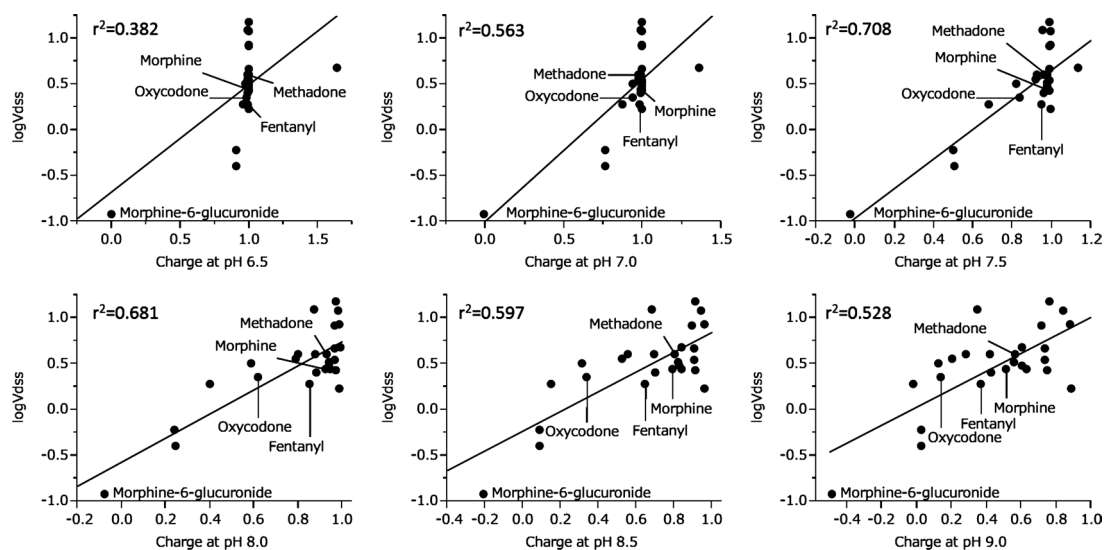


Fig. 2 Scatter plots between electric charges and  $\log V_{dss}$  of opioids in biological pH conditions.



ることから、カチオントランスポーターの発現の割合が、オピオイドの組織移行性を規定する生体側の要因となっている可能性が推察される。また、電荷の相違は、血液中および組織中のタンパク質との親和性や血球への分布を規定する要因となっている可能性がある。

本研究で検討したオピオイドのなかで、生理的 pH において最大の正電荷を示すものはピリトラミドであった (Charge at pH 7.5 = 1.13) (表 1)。ピリトラミドは、分子構造中に中性付近でプロトンを受容しうる 3 つの官能基を含有する。この構造的特徴が、正電荷の大きさおよび比較的大きな分布容積の要因になっていると推察される。一方、もっとも小さな電荷を示すオピオイドは、モルヒネ-6-グルクロナイドであった (Charge at pH 7.5 = -0.0246)。本化合物のモルヒネ部分はアミノ基を有し、中性付近で正に荷電する。一方、グルクロン酸部分は負の荷電を示し、モルヒネ部分の正電荷を相殺している。結果として、モルヒネ-6-グルクロナイド分子は、全体として電荷がほぼ 0 となっている。これらの構造的特徴が、このオピオイドの小さな分布容積の原因の一つであると考えられる。

興味深いことに、pH 7.0 から pH 8.0 までの環境の変化によって大きな電荷の変動を伴うオピオイドが多数存在していた。例えば、オキシコドンは、pH 7.0 において 1 付近であった電荷が pH 8.0 では 0.6 にまで減少する。本研究で明らかになった通り、電荷はオピオイドの分布容積の変動要因であること、pH 7.0 および pH 8.0 はおのおの重篤なアシドーシスおよびアルカローシスにおいて認められる血漿の液性であることから、オキシコドンの分布容積は、これらの病態において健康人から得られた分布容積よりもアシドーシス時に大きく、アルカローシス時に小さく見積もる必要があるかもしれない。Charge at pH 7.5 と  $\log V_{\text{dss}}$  の関係式 (1) から予測されるオキシコドンの  $V_{\text{dss}}$  は、体液の液性が pH 7.5 から pH 8.0 に変化することにより半分程度まで減少する可能性が示唆された。この予測モデルからオキシコドンと同様に、アルカローシスによる

pH 変化によって大きく分布容積が減少する可能性のあるオピオイドとして、アルフェンタニル、メペリジン、ナロキソン、およびレミフェンタニルが挙げられる。しかし、本予測モデルは電荷 1 の近辺で大きなばらつきを示すことから、電荷以外の要因もまた、オピオイドごとの分布容積の変動に寄与している可能性が高い。今後、分布容積に対するより詳細な変動要因の解析と、アシドーシスやアルカローシスが分布容積に与える影響の実験的な解明が期待される。

今回明らかになった中性付近の pH における電荷と  $V_{\text{dss}}$  の関係は、未知のオピオイドに対する  $V_{\text{dss}}$  予測モデルとして使用できると考えられる。すなわち、分子構造に基づく電荷の算定により、オピオイドの  $V_{\text{dss}}$  の簡便な推定が可能となった。 $V_{\text{dss}}$  の実験値は、ヒトを対象とした臨床的薬物体内動態試験によって得られる。一方、創薬段階の新規化合物、活性代謝物、違法・脱法的に流通する薬物等、動態情報が未知のオピオイドは多岐にわたる。これらの化合物のなかには、上記の臨床的薬物体内動態試験の実施が現実的ではないものも多い。創薬における初期段階の多数の候補化合物から、薬物治療上良好な動態的特徴を備えた構造の選別には、齧歯類を用いた動物実験でさえ実施が困難である。活性代謝物に至っては、物質自体の入手が困難な場合も多く、wet な実験系を用いた動態の推定は実質的に不可能な場合もある。化学構造に基づく動態的特徴の予測は、このような実験が困難な場面においても適用可能であることから、きわめて汎用性の高い手法であるといえる。

本研究により、オピオイドの  $V_{\text{dss}}$  は中性付近の荷電状態を反映することが明らかとなった。一方、Obach らの薬物体内動態データベース<sup>1)</sup>に掲載された 670 種の医薬品関連化合物のうち、本研究と同様の手法により荷電状態の評価が可能な 667 種類の構造を用いて  $V_{\text{dss}}$  と荷電状態との相関を検討した結果、オピオイドのみの場合に観察された明白な相関は認められなかった (図 3)。すなわち、オピオイドと荷電状態間の相関はオピオイドの特徴であると考

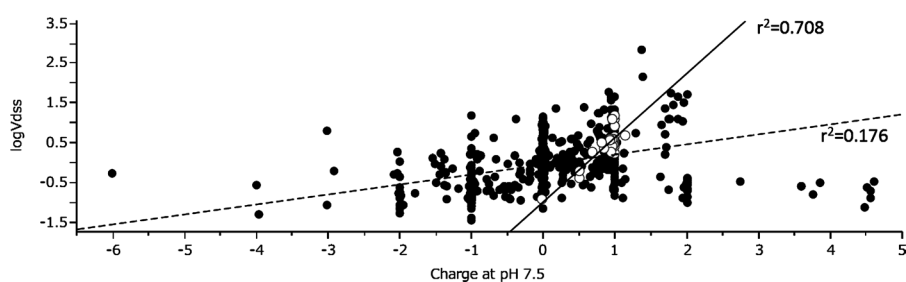


Fig. 3 Scatter plots between electric charges and  $\log V_{\text{dss}}$  of 667 compounds listed in the pharmacokinetic parameter database reported by Obach et al.<sup>1)</sup> Solid and dashed lines mean regression lines from opioids and whole compounds, respectively. ●, non-opioid; ○, opioid.

えられる。検討されたオピオイドの構造は、モルヒネ類縁体、メサドン類縁体、フェンタニル類縁体、チリジン類縁体と多様である (図 1)。これらのオピオイドの共通の特徴はオピオイド受容体に対する高い親和性であることから、荷電状態と  $V_{\text{dss}}$  の相関はオピオイド受容体に親和性を有する化合物一般に成立すると推察され、新薬候補化合物、オピオイド活性代謝物、脱法ドラッグ等の、体内動態試験が困難な化合物の  $V_{\text{dss}}$  の予測に有用であると考えられる。例えば、本研究で用いたデータベース中に  $V_{\text{dss}}$  が掲載されていなかった主要なオピオイドであるオキシモルフォン、タペンタドール、およびトラマドール活性代謝物である *O*-デメチルトラマドールの Charge at pH 7.5 は、おのおの 0.834, 0.990, 0.955 であり、式 (1) より求めた  $V_{\text{dss}}$  予測値は、おのおの 2.45, 4.38, および 3.84 l/kg であった。一方、荷電状態と  $V_{\text{dss}}$  の散布図において、1 付近の電荷を有するオピオイドの  $V_{\text{dss}}$  は比較的大きなばらつきを示す (表 1)。すなわち、 $V_{\text{dss}}$  が 4 l/kg 付近以上を示すタペンタドールのようなオピオイドの  $V_{\text{dss}}$  は、電荷との関係のみからでは正確な予測が困難であるといえる。今後、このばらつきを説明しうる荷電情報以外の物理化学的特徴量を援用した、多変量解析による精密な  $V_{\text{dss}}$  予測法の開発が期待される。

構造情報からの動態情報の予測は、新薬候補化合物のスクリーニングや新規治験物質における投与設計に寄与するばかりでなく、緩和医療におけるオピオイドの疼痛制御に対する動態的解釈をより厳密にする一助となるとともに、脱法ドラッグ中毒患者のケアにも有用な情報となることが期待される。

## 謝 辞

本研究は、平成 25 年度文部科学省科学研究費補助金 (研究課題番号: 25460227) の助成を受けて実施された。

## 文 献

- 1) Obach RS, Lombardo F, and Waters NJ. Trend analysis of a database of intravenous pharmacokinetic parameters in humans for 670 drug compounds. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36: 1385-1405.
- 2) Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, and Levy RH. A useful tool for drug interaction evaluation: The University of Washington Metabolism and Transport Drug Interaction Database. *Hum. Genom.* 2010; 5: 61-72.
- 3) Hachad H, Overby CL, Argon S, et al. e-PKGene: A knowledge-based research tool for analysing the impact of genetics on drug exposure. *Hum. Genom.* 2011; 5: 506-515.
- 4) Grover I, Singh I, and Bakshi I. Quantitative structure-property relationships in pharmaceutical research—Part 1. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2000; 3: 28-35.
- 5) Grover I, Singh I, and Bakshi I. Quantitative structure-property relationships in pharmaceutical research—Part 2. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2000; 3: 50-57.
- 6) Hirono S, Nakagome I, Hirano H, et al. Non-congeneric structure—Pharmacokinetic property correlation studies using fuzzy adaptive least-squares: Volume of distribution. *Biol. Pharm. Bull.* 1994; 17: 686-690.
- 7) Fabjan E, Hulzebos E, Mennes W, et al. A category approach for reproductive effects of phthalates. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006; 36: 695-726.
- 8) Ball GL, McLellan CJ, and Bhat VS. Toxicological review and oral risk assessment of terephthalic acid (TPA) and its esters: A category approach. *Crit. Rev. Toxicol.* 2012; 42: 28-67.
- 9) Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, et al. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer. *Ann. Intern. Med.* 1977; 86: 738-741.
- 10) Ohtani M, Shibuya F, Kotaki H, et al. Quantitative determination of buprenorphine and its active metabolite, norbuprenorphine, in human plasma by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 1989; 487: 469-475.
- 11) Osborne R, Joel S, Trew D, et al. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: Demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 12-19.
- 12) Campanero MA, Calahorra B, Valle M, et al. Enantiomeric separation of tramadol and its active metabolite in human plasma by chiral high-performance liquid chromatography: Application to pharmacokinetic studies. *Chirality* 1999; 11: 272-279.
- 13) Ammon S, Hofmann U, Griese EU, et al. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 317-322.
- 14) Liu HC, Liu TJ, Yang YY, et al. Pharmacokinetics of enantiomers of *trans*-tramadol and its active metabolite, *trans*-*O*-demethyltramadol, in human subjects. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001; 22: 91-96.
- 15) Hajda JP, Jähnchen E, Oie S, et al. Sequential first-pass metabolism of nortilidine: The active metabolite of the synthetic opioid drug tilidine. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1257-1261.
- 16) Patel BN, Sharma N, Sanyal M, et al. An accurate, rapid and sensitive determination of tramadol and its active metabolite *O*-desmethyltramadol in human plasma by LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009; 49: 354-366.
- 17) Zha W and Shum L. Simultaneous determination of oxymorphone and its active metabolite 6-OH-oxymorphone in human plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2012; 902: 116-121.
- 18) Loew GH and Berkowitz DS. Quantum chemical studies of morphine-like opiate narcotics. Effect of N-substituent variations. *J. Med. Chem.* 1975; 18: 656-662.
- 19) Cometta-Morini C, Maguire PA, and Loew GH. Molecular determinants of mu receptor recognition for the fentanyl class of compounds. *Mol. Pharmacol.* 1992; 41: 185-196.
- 20) Weltrowska G, Chung NN, Lemieux C, et al. "Carba"—Analogues of fentanyl are opioid receptor agonists. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 2875-2881.

## Volume of Distribution in Opioids Estimated by Electric Charge under Biological pH Conditions

Yoshihiro UESAWA and Hajime KAGAYA

Department of Clinical Pharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University,  
2-522-1, Noshio, Kiyose 204-8588, Japan

**Abstract:** Understanding the relationships between physicochemical properties and steady-state volume of distribution ( $V_{dss}$ ) in opioids gives useful information to estimate opioids without pharmacokinetic knowledge. Therefore, the physicochemical properties of a variety of opioids were calculated based on chemical structures, and significant properties related to  $V_{dss}$  were researched to construct  $V_{dss}$ -prediction models. Twenty-six kinds of  $V_{dss}$ -known opioids were investigated. Many physicochemical properties were estimated by computational techniques based on the chemical structures of opioids, and then relationships to  $V_{dss}$  were investigated. A result was that properties of electric charges under biological conditions were found to significantly correlate with  $V_{dss}$ . This finding will be useful to predict  $V_{dss}$  in opioids without pharmacokinetic information such as new-medication candidates, active metabolites of opioids, and illegal narcotic drugs.

**Key words:** opioid, pharmacokinetics, volume of distribution, quantitative structure-pharmacokinetic relationship, electric charge