

[3-乙酰基-³H]3-乙酰乌头碱在小鼠的体内过程

王月娥 唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

夏锡清 (中国科学院上海原子核研究所, 上海 201849)

提要 小鼠 iv [³H]AAc 4.5 MBq/kg 后, 血药-时曲线呈三相指数函数关系, 符合开放型三房室模型。各组织中放射性分布以胆囊含量最高, 肝、肾和肺次之。少量药物能通过胎盘进入胎儿。iv 后排泄的主要途径是尿。³[H]AAc 经体内过程后, 大部分以代谢产物形式排出, 部分仍以原形物排出。

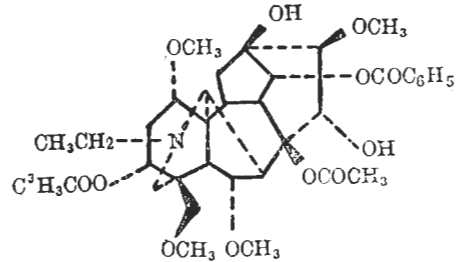
关键词 [3-乙酰基-³H]3-乙酰乌头碱; 纸色谱法; 薄层色谱法; 开放三室模型; 肠吸收; 组织分布; 药物排泄

乌头属伏毛铁棒锤 (*Aconitum flavum* Hand.-Mazz.) 块根是我国西北地区民间用于止痛的草药。我所与解放军第六医院合作, 从总碱中分离到新生物碱 3-乙酰乌头碱 (AAc)⁽¹⁾。它有较强的镇痛、抗炎、解热和局部麻醉作用^(2,3)。临床镇痛效果较好而持久, 无明显毒副作用。为临床用药提供实验数据, 本文进行了小鼠的吸收、分布、排泄及代谢研究。

材料和方法

[3-乙酰基-³H]AAc 的制备 以乌头碱为原料, 吡啶为溶剂, 在真空系统装置中移入 [³H]醋酐。进行乙酰化反应 24 h 后, 加 1 ml 水。在冰浴中缓慢加入 Na₂CO₃ 调至 pH 7, 用氯仿提取 3 次, 浓缩后点样于硅胶纸上。在乙酸乙酯:环己烷(1:1)溶剂中分离杂质, 得到纯品 [3-乙酰基-³H]3-乙酰乌头碱 ([³H]AAc)。纯品经正丁醇:乙醇:水(2:1:1)或石油醚:乙醚(1:10)溶剂展开。用 2π 气流式正比计数管进行放射扫描, 放射性纯度 > 95%。标准品经 uv 光谱测定, 比放射性为 20.1 GBq/mM。

[³H]AAc 的配制及组织样品的测定 标记的 [³H]AAc 为游离碱, 实验时用抗坏血酸按化学量 1:1.3 比例配制 (1 μg [³H]AAc 加 1.3 μg



抗坏血酸)。按文献⁽⁴⁾将组织样品经甲酸与过氧化氢加热消化后, 溶于 10 ml 闪烁液内, 放置过夜。放射性强度用 YSJ-78 型液闪仪测量。

血、尿样品中 [³H]AAc 的提取与分离

小鼠 iv [³H]AAc 后不同时间, 摘除眼球取血, 取肝素抗凝血浆(或尿), 用氨水调至 pH 10, 用 10 倍容量的 1,2-二氯乙烷提取 10 min, 离心取有机相, 提取 3 次, 合并有机液, 蒸干, 其残渣用少量 1,2-二氯乙烷溶解, 点样于硅胶层析滤纸上, 在正丁醇:乙醇:水(2:1:1)系统中扩展。层析后, 自原点至前沿每 0.5(纵) × 1 cm² 剪下, 进行液闪测定。从图 1 可见, 大鼠 iv [³H]AAc 后, 从血浆及尿中分离得到

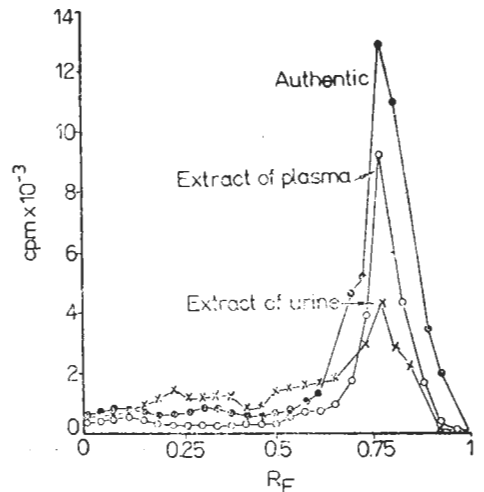


Fig 1. Segmental determinations of [³H]AAc by paper radiochromatograms.

[³H]AAc 的 R_F 值与标准品放射峰的 R_F 值基本一致; 亦与非放射性 AAc 的碘化铯钾显色斑点位置一致, 证明本法特异性较高。样品测定时, 取与非放射性 AAc 斑点位的层析滤纸 2 (纵) \times 1 cm^2 进行液闪测定。鉴于样品处理及层析条件, 使峰形较宽, 为减少样品测定时斑点取样误差, 曾用标准品的回收率测定进行校正。[³H]AAc 溶剂提取回收率为 $91 \pm 7\%$, 硅胶纸层析回收率为 48.5% 。

[³H]AAc 代谢产物的分离 小鼠 iv [³H]AAc 后, 收集 8 h 内尿。原尿浓缩后点样。层析后, 进行分段液闪测定。另取小鼠 iv [³H]AAc 后收集 2 h 与 12 h 尿, 经溶剂提取后, 再进行层析分离及液闪测定。

小鼠 iv 非标记 AAc 后, 收集 24 h 尿。碱化后, 用 2 倍容量氯仿提取 3 次, 合并氯仿液, 蒸干后点样于硅胶板上, 在环己烷: 二乙胺 (4: 1) 与苯: 乙酸乙酯: 二乙胺 (7: 2: 1) 为 (6: 4) 混合溶剂中扩展, 碘化铯钾试剂显色。

结 果

[³H]AAc iv 后的血药浓度 小鼠, 体重 $21.1 \pm \text{SD } 0.7 \text{ g}$, 尾 iv [³H] AAc 4.5 MBq/kg ($150 \mu\text{g/kg}$) 后, 不同时间取血, 取 0.25 ml 血浆, 经溶剂提取, 层析分离后, 测得 [³H]AAc 自血液内消失 (图 2)。经电子计算机分别以二室和三室模型拟合, 并经 AIC 和 F 检验⁽⁶⁾ 后, 表明 [³H]AAc 的药代动力学更适合开放三室模

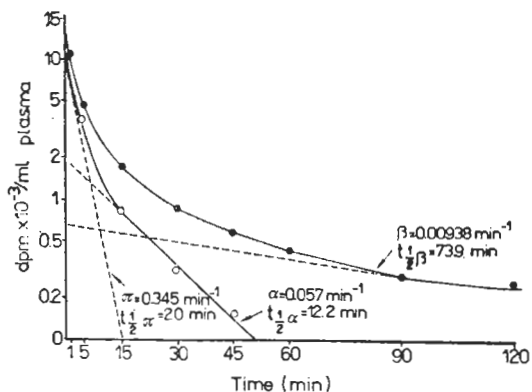


Fig 2. Disappearance of [³H]AAc from plasma after iv 4.5 MBq/kg in 3 mice.

型, 其中室药量符合 $X_c/X_0 = 0.843 e^{-0.345t} + 0.111 e^{-0.057t} + 0.046 e^{-0.009t}$ 。根据开放三室模型数学公式^(6,7), 算出 [³H]AAc iv 后的药代动力学参数 (表 1)。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of iv [³H]AAc to mice

$\pi = 0.345 \text{ min}^{-1}$	$V_3 = 2.04 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$
$\alpha = 0.057 \text{ min}^{-1}$	$V_d = 2.53 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$
$\beta = 0.009 \text{ min}^{-1}$	$K_{12} = 0.112 \text{ min}^{-1}$
$t_{1/2\pi} = 2.0 \text{ min}$	$K_{21} = 0.096 \text{ min}^{-1}$
$t_{1/2\alpha} = 12.2 \text{ min}$	$K_{13} = 0.078 \text{ min}^{-1}$
$t_{1/2\beta} = 73.9 \text{ min}$	$K_{31} = 0.018 \text{ min}^{-1}$
$V_c = 0.221 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$	$K_{10} = 0.108 \text{ min}^{-1}$
$V_2 = 0.287 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$	$D/AUC = 23.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$

[³H]AAc 放射性自小鼠胃肠道内消失

小鼠 12 只, 分成 4 组, 空腹 14 h 后 ig [³H]AAc 4.5 MBq/kg , 给药后不同时间处死, 取全部胃肠道内的内容物, 测定放射性含量, 计算不同时间放射性自胃肠道内消失。ig [³H]AAc 后 15 min 胃肠道放射性的回收率为 $65 \pm 12\%$, 3 h 和 8 h 的回收率分别为 $55 \pm 15\%$ 和 $31 \pm 6\%$ (即刻的回收率为 $93 \pm 10\%$)。

组织分布 结果见图 3。小鼠 iv [³H]AAc 4.5 MBq/kg 给药后 5 min 胆囊放射性含量

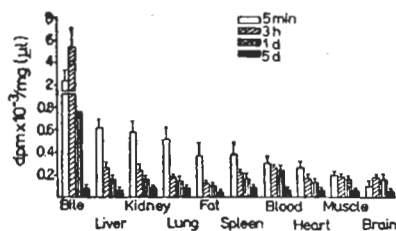


Fig 3. Distribution of radioactivity in 3 mice after iv [³H]AAc 4.5 MBq/kg ($\bar{x} \pm \text{SD}$).

最高, 依次是肝、肾、肺和脾, 心脏和脑最低。注射后 3 h 胆囊含量明显升高, 约为 5 min 时含量的 2.3 倍。除肝、肾和肺放射性量有较明显降低外, 其他脏器的放射性含量降低不明显, 脑内放射性稍有升高, 给药 24 h 后胆囊放射性有明显降低, 而其他组织中放射性含量降低均不明显。给药后 5 d, 各组织中仍有一定量放射性。直至给药后 7 d 脏器的放射性才接近

痕量。

怀孕小鼠 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 3.6 MBq/kg 后 30 min 解剖, 测得母体血放射性为 210 ± 15 dpm/ μl , 胎盘和胎鼠分别为 162 ± 22 和 120 ± 25 dpm/mg。表明 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 能通过胎盘屏障进入胎儿。

排泄 小鼠 3 只 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 0.0045 GBq/kg, 于给药后 1, 2, 3, 5 及 7 d 收集尿和粪, 测定其放射性总量。iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 后 7 d, 尿和粪放射性累积排出量分别为剂量的 $43 \pm 4\%$ 和 $18 \pm 4\%$, 前 3 d 排出量占尿和粪排出总量的 $72 \pm 10\%$ 和 $74.7 \pm 0.8\%$ 。

另取小鼠 3 只, iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 4.5 MBq/kg 后 30 min、12 和 24 h 分别收集尿液, 取部分测定放射性, 计算不同时间内自尿排出的放射性总量; 另部分分别用有机溶剂提取, 层析分离后得到 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 原形物, 结果见图 4。小鼠 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 后 30 min, 尿内已有放射性排出, 占注入剂量的 $6.6 \pm 1.5\%$, 其中 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 原形物占剂量的 $2.3 \pm 1.3\%$ 。随着收尿时间延长, 尿内放射性累积排泄量逐渐增多, 12 和 24 h 分别为 $22 \pm 5\%$ 和 $27 \pm 4\%$; $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 排出分别为 $5.2 \pm 1.0\%$ 和 $6.2 \pm 1.0\%$ 。

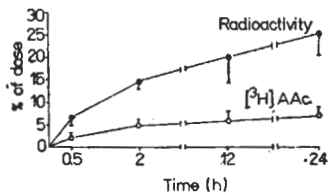


Fig 4. Cumulative excretion of radioactivity and $[^3\text{H}] \text{AAc}$ in urine after iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 4.5 MBq/kg in 3 mice ($\bar{x} \pm \text{SD}$).

$[^3\text{H}] \text{AAc}$ 与血浆蛋白的结合 取肝素抗凝小鼠血浆 2 ml, 放于半透膜袋内, 袋外放 10 ml 0.2 M pH 7.4 磷酸缓冲液, 内加 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 4.5×10^5 cpm, 于 37°C 水浴内平衡透析 24 h 后, 分别测定袋内、外放射性量。结果表明 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 与血浆蛋白的结合率为 $28.5 \pm 2.5\%$ 。

$[^3\text{H}] \text{AAc}$ 的代谢 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 后 8 h 尿

液, 层析分离后, 测得在 R_F 0.77 位有一放射峰(峰 I), 与 AAc 斑点位置基本一致; 另在 R_F 0.21 位亦有一放射峰(峰 II), 其放射性含量约为前峰的 1.5 倍。尿液经溶剂提取, 层析分离后, 同样测得在峰 I 与峰 II 位各有一放射峰。I 与 II 峰放射量的比例, 随着收尿时间不同而变化, 给药后 2 h 时, 峰的放射量为 $I > II$, 两者比例约为 2:1; 给药 12 h 时峰放射量为 $I < II$, 两者比例为 0.3:1。另外, 经溶剂反复提取后的尿液, 其放射量随着收尿时间延长而增多。表明 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 经体内过程后逐渐进行代谢分解。实验表明 iv $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 经代谢后初步得到 3 个组分: R_F 0.77 位的原形物, R_F 0.21 位的代谢分解物, 以及未能被溶剂提取的水溶产物。

收集 iv AAc 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bid 后 24 h 尿, 经溶剂提取层析分离和生物碱试剂显色后, 得到 2 个显色斑点, 其 R_F 值分别为 0.69 和 0.46, 与 AAc 和乌头碱标准品斑点相一致。

讨 论

$[^3\text{H}] \text{AAc}$ iv 后药代动力学 $t_{1/2\alpha} = 2.0$ min, 表明药物 iv 后很快从中央室分布到周边组织, 这与临床镇痛效果较迅速相一致; $t_{1/2\beta} = 73.9$ min 表明药物体内消除速度较快, 提示临床重复用药不会产生蓄积作用。临床也观察到病人连用 80-120 d, 未见有蓄积作用。至于各组织中长时间测得较高的放射性含量, 以及尿和粪放射性延滞排出, 推测可能是代谢中脱落的 $[^3\text{H}]$ 乙酰基参与体内过程, 因而使放射性的排出较为缓慢, 导致放射性有一定的滞留, 而不是 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 原形药物的滞留。

$[^3\text{H}] \text{AAc}$ 进入体内后发生代谢分解, 以多种形式存在, 有 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 原形物、乌头碱、乌头类生物碱以及 $[^3\text{H}]$ 乙酰基产物, 表明 $[^3\text{H}] \text{AAc}$ 进入体内后并非立即发生全部 3 位脱乙酰基转化为乌头碱。根据 AAc 的治疗指数比乌头碱大⁽²⁾, 临床应用证实 AAc 有较好的止痛抗炎作用, 且有报道乌头碱极不稳定, 易分

解为活性很低的乌头类生物碱，它的治疗剂量实际上就是毒性剂量⁽⁸⁾等资料分析，推论发生治疗效果的应是AAc本身的作用。由于 $[^3\text{H}]\text{AAc}$ 的标记部位在 CH_3CO 基，在胃肠道内有可能产生水解脱落，而以氘标记的 CH_3COOH 形式吸收，但从动物灌服AAc同样有很好的镇痛与抗炎作用⁽⁹⁾，及本文证实尿内仍有原形物排出等结果，可排除ig $[^3\text{H}]\text{AAc}$ 后放射性全部以 CH_3COOH 形式较快被胃肠道吸收。因此，AAc在临床用于长期服药治疗的慢性疼痛等疾患时，可以考虑口服途径用药。

药物能通过胎盘屏障进入胎儿，提示临床对妊娠妇女需慎用。

致谢 朱梅英、冯洁 参加部分技术工作。

参 考 文 献

- 1 畅行若、王洪诚、刘力敏、朱元龙、朱任宏. 药学报 1981; 6: 474
- 2 唐希灿、冯洁. 中国药理学报 1981; 2: 82
- 3 唐希灿、林志共、蔡文、陈年、沈丽. 同上 1984; 5: 85
- 4 唐希灿、王月娥、冯洁、张雨龙、庄道玲. 同上 1982; 3: 64
- 5 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6: 165
- 6 Nagashima R, Levy G. O'Reilly RA. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1888
- 7 Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*; vol 1. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975: 89-96
- 8 Sollmann T. *A manual of pharmacology*. 8th ed. London: Saunders, 1957: 673-6

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4): 221-224

PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF $[3\text{-ACETYL-}^3\text{H}]3\text{-ACETYL-ACONITINE}$ IN MICE

WANG Yue-e, TANG Xi-can

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

XIA Xi-qing

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)

ABSTRACT The concentration-time curve of $[3\text{-acetyl-}^3\text{H}]3\text{-acetylaconitine}$ (AAc) of iv bolus 4.5 MBq/kg in mice was found to be a triexponential model. The pharmacokinetic parameters calculated according to 3-compartment open model were: $\pi = 0.345 \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 0.057 \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.009 \text{ min}^{-1}$, $t_{+\pi} = 2.0 \text{ min}$, $t_{+\alpha} = 12.2 \text{ min}$, $t_{+\beta} = 73.9 \text{ min}$, $K_{12} = 0.112 \text{ min}^{-1}$, $K_{21} = 0.096 \text{ min}^{-1}$, $K_{13} = 0.078 \text{ min}^{-1}$, $K_{31} = 0.018 \text{ min}^{-1}$, $K_{10} = 0.108 \text{ min}^{-1}$, the central volume (V_c) = 0.221 l·kg⁻¹, clearance (D/AUC) = 23.8 ml·min⁻¹·kg⁻¹.

The radioactivities of AAc iv revealed that the highest level in the bile, moderate in the liver, kidney and lungs, lower in the heart and the lowest in brain. In pregnant mice, the small amounts of radioactivity was shown in the fetus after iv AAc.

Absorption of AAc from gastrointestinal tract was found to be fairly rapid, 35.4% of the dose was absorbed in 15 min after administration.

In 7 d after iv AAc, 43.9% of the radioactivity was excreted in urine and 17.6% in feces.

The drug-plasma binding rate was found to be 28.5%. Paper radiochromatograms and ion-pair thin-layer chromatography of urine after iv AAc revealed that the drug was excreted partially in prototype and its metabolite respectively.

KEY WORDS $[3\text{-acetyl-}^3\text{H}]3\text{-acetylaconitine}$; paper chromatography; thin layer chromatography; 3-compartment open model; intestinal absorption; tissue distribution; drug excretion

解为活性很低的乌头类生物碱，它的治疗剂量实际上就是毒性剂量⁽⁸⁾等资料分析，推论发生治疗效果的应是AAc本身的作用。由于 $[^3\text{H}]\text{AAc}$ 的标记部位在 CH_3CO 基，在胃肠道内有可能产生水解脱落，而以氘标记的 CH_3COOH 形式吸收，但从动物灌服AAc同样有很好的镇痛与抗炎作用⁽⁹⁾，及本文证实尿内仍有原形物排出等结果，可排除ig $[^3\text{H}]\text{AAc}$ 后放射性全部以 CH_3COOH 形式较快被胃肠道吸收。因此，AAc在临床用于长期服药治疗的慢性疼痛等疾患时，可以考虑口服途径用药。

药物能通过胎盘屏障进入胎儿，提示临床对妊娠妇女需慎用。

致谢 朱梅英、冯洁 参加部分技术工作。

参 考 文 献

- 1 畅行若、王洪诚、刘力敏、朱元龙、朱任宏. 药学报 1981; 6: 474
- 2 唐希灿、冯洁. 中国药理学报 1981; 2: 82
- 3 唐希灿、林志共、蔡文、陈年、沈丽. 同上 1984; 5: 85
- 4 唐希灿、王月娥、冯洁、张雨龙、庄道玲. 同上 1982; 3: 64
- 5 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6: 165
- 6 Nagashima R, Levy G. O'Reilly RA. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1888
- 7 Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*; vol 1. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975: 89-96
- 8 Sollmann T. *A manual of pharmacology*. 8th ed. London: Saunders, 1957: 673-6

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4): 221-224

PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF $[^3\text{-ACETYL-}^3\text{H}]\text{3-ACETYL-ACONITINE}$ IN MICE

WANG Yue-e, TANG Xi-can

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

XIA Xi-qing

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)

ABSTRACT The concentration-time curve of $[^3\text{-acetyl-}^3\text{H}]\text{3-acetylaconitine}$ (AAc) of iv bolus 4.5 MBq/kg in mice was found to be a triexponential model. The pharmacokinetic parameters calculated according to 3-compartment open model were: $\pi = 0.345 \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 0.057 \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.009 \text{ min}^{-1}$, $t_{+\pi} = 2.0 \text{ min}$, $t_{+\alpha} = 12.2 \text{ min}$, $t_{+\beta} = 73.9 \text{ min}$, $K_{12} = 0.112 \text{ min}^{-1}$, $K_{21} = 0.096 \text{ min}^{-1}$, $K_{13} = 0.078 \text{ min}^{-1}$, $K_{31} = 0.018 \text{ min}^{-1}$, $K_{10} = 0.108 \text{ min}^{-1}$, the central volume (V_c) = 0.221 $\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}$, clearance (D/AUC) = 23.8 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$.

The radioactivities of AAc iv revealed that the highest level in the bile, moderate in the liver, kidney and lungs, lower in the heart and the lowest in brain. In pregnant mice, the small amounts of radioactivity was shown in the fetus after iv AAc.

Absorption of AAc from gastrointestinal tract was found to be fairly rapid, 35.4% of the dose was absorbed in 15 min after administration.

In 7 d after iv AAc, 43.9% of the radioactivity was excreted in urine and 17.6% in feces.

The drug-plasma binding rate was found to be 28.5%. Paper radiochromatograms and ion-pair thin-layer chromatography of urine after iv AAc revealed that the drug was excreted partially in prototype and its metabolite respectively.

KEY WORDS $[^3\text{-acetyl-}^3\text{H}]\text{3-acetylaconitine}$; paper chromatography; thin layer chromatography; 3-compartment open model; intestinal absorption; tissue distribution; drug excretion

解为活性很低的乌头类生物碱，它的治疗剂量实际上就是毒性剂量⁽⁸⁾等资料分析，推论发生治疗效果的应是AAc本身的作用。由于 $[^3\text{H}]$ AAc的标记部位在 CH_3CO 基，在胃肠道内有可能产生水解脱落，而以氘标记的 CH_3COOH 形式吸收，但从动物灌服AAc同样有很好的镇痛与抗炎作用⁽³⁾，及本文证实尿内仍有原形物排出等结果，可排除ig $[^3\text{H}]$ AAc后放射性全部以 CH_3COOH 形式较快被胃肠道吸收。因此，AAc在临床用于长期服药治疗的慢性疼痛等疾患时，可以考虑口服途径用药。

药物能通过胎盘屏障进入胎儿，提示临床对妊娠妇女需慎用。

致谢 朱梅英、冯洁 参加部分技术工作。

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4) : 221-224

PHYSIOLOGICAL DISPOSITION OF $[3\text{-ACETYL-}^3\text{H}]3\text{-ACETYL-ACONITINE}$ IN MICE

WANG Yue-e, TANG Xi-can

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

XIA Xi-qing

(Shanghai Institute of Nuclear Research, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201849)

ABSTRACT The concentration-time curve of $[3\text{-acetyl-}^3\text{H}]3\text{-acetylaconitine}$ (AAc) of iv bolus 4.5 MBq/kg in mice was found to be a triexponential model. The pharmacokinetic parameters calculated according to 3-compartment open model were: $\pi = 0.345 \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 0.057 \text{ min}^{-1}$, $\beta = 0.009 \text{ min}^{-1}$, $t_{4\pi} = 2.0 \text{ min}$, $t_{4\alpha} = 12.2 \text{ min}$, $t_{4\beta} = 73.9 \text{ min}$, $K_{12} = 0.112 \text{ min}^{-1}$, $K_{21} = 0.096 \text{ min}^{-1}$, $K_{13} = 0.078 \text{ min}^{-1}$, $K_{31} = 0.018 \text{ min}^{-1}$, $K_{10} = 0.108 \text{ min}^{-1}$, the central volume (V_c) = $0.221 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$, clearance (D/AUC) = $23.8 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$.

The radioactivities of AAc iv revealed that the highest level in the bile, moderate in the liver, kidney and lungs, lower in the heart and the lowest in brain. In pregnant mice, the small amounts of radioactivity was shown in the fetus after iv AAc.

参 考 文 献

- 1 畅行若、王洪诚、刘力敏、朱元龙、朱任宏. 药学报 1981; 6: 474
- 2 唐希灿、冯洁. 中国药理学报 1981; 2: 82
- 3 唐希灿、林志共、蔡文、陈年、沈丽. 同上 1984; 5: 85
- 4 唐希灿、王月娥、冯洁、张雨龙、庄道玲. 同上 1982; 3: 64
- 5 Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6: 165
- 6 Nagashima R, Levy G, O'Reilly RA. *J Pharm Sci* 1968; 57: 1888
- 7 Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Swarbrick J, ed. *Drug and the pharmaceutical sciences*; vol 1. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1975: 89-96
- 8 Sollmann T. *A manual of pharmacology*. 8th ed. London: Saunders, 1957: 673-6

Absorption of AAc from gastrointestinal tract was found to be fairly rapid. 35.4% of the dose was absorbed in 15 min after administration.

In 7 d after iv AAc, 43.9% of the radioactivity was excreted in urine and 17.6% in feces.

The drug-plasma binding rate was found to be 28.5%. Paper radiochromatograms and ion-pair thin-layer chromatography of urine after iv AAc revealed that the drug was excreted partially in prototype and its metabolite respectively.

KEY WORDS $[3\text{-acetyl-}^3\text{H}]3\text{-acetylaconitine}$; paper chromatography; thin layer chromatography; 3-compartment open model; intestinal absorption; tissue distribution; drug excretion