

文章编号: 1006-2858(2011)11-0906-06

盐酸法舒地尔在大鼠体内的吸收与分布

张春红, 刘有平, 王鑫, 李秋影, 邱欣

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 研究雄性 Wistar 大鼠灌胃盐酸法舒地尔的吸收和分布特征, 为临床试验提供依据。方法 大鼠分别灌胃和静注给予 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 盐酸法舒地尔后, 采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定血浆和组织中法舒地尔和羟基法舒地尔的浓度, 用 DAS 2.1.1 软件计算主要药动学参数。结果 灌胃给药后, 大鼠血浆中法舒地尔和羟基法舒地尔的 $\rho_{\max}$ 分别为 (30.4 ± 17.9) 和 $(199 \pm 108) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max}$ 分别为 (0.3 ± 0.1) 和 $(0.7 \pm 0.7) \text{ h}$, AUC_{0-4} 分别为 (53.3 ± 13.7) 和 $(434 \pm 223) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ 分别为 (2.7 ± 1.6) 和 $(2.3 \pm 1.0) \text{ h}$, 法舒地尔的绝对生物利用度为 10.2%。组织分布试验表明, 给药后 0.25 h 大部分组织中法舒地尔和羟基法舒地尔的浓度即达到峰值, 6 h 后各组织中的药物浓度均显著下降, 法舒地尔主要分布在胃和小肠组织, 其次在肝、脾等组织, 羟基法舒地尔主要分布在肝组织, 其次在胃、肠、肾等组织。结论 大鼠灌胃盐酸法舒地尔后, 在胃肠道迅速被吸收, 并较快分布于全身各组织, 血浆和组织中羟基法舒地尔的浓度明显高于法舒地尔的浓度, 法舒地尔和羟基法舒地尔均没有组织蓄积现象。

关键词: 法舒地尔; 羟基法舒地尔; 大鼠; 吸收; 组织分布

中图分类号: R 969.1; R 971

文献标志码: A

法舒地尔(fasudil), 化学名为六氢-1-(5-磺酰基异喹啉)-1(H)-1,4-二氮杂卓, 属异喹啉磺胺衍生物, 是 1 种 Rho-激酶抑制剂, 它通过阻断 Rho 激酶对肌球蛋白轻链磷酸化酶(phosphorylated myosin light chain kinase, MLCP)的抑制作用, 抑制钙敏化效应, 介导血管平滑肌舒张, 有效扩张血管^[1-2]。长期口服盐酸法舒地尔可有效改善稳定型心绞痛患者的冠脉供血和运动耐量, 明显减少心绞痛发作频率和疼痛时间, 还可明显减弱硝酸甘油的耐药性^[3-5]。鉴于此, 目前国内外许多新药研究机构都在抓紧研制用于治疗稳定型心绞痛的口服法舒地尔制剂^[6-7]。在我国, 该项研究还处于临床前阶段。本文作者将对雄性 Wistar 大鼠灌胃给予盐酸法舒地尔后法舒地尔及其代谢物羟基法舒地尔的体内吸收和分布特征进行考察, 旨在为进一步的临床研究提供参考依据。

1 仪器与材料

TSQ Quantum Ultra 三重四极杆串联质谱仪(配备大气压化学电离, atmospheric pressure chemical ionization, APCI)源, Xcalibur 2.0.7SP1 数据采集软件, LCquan 2.5.6 定量处理软件, 美

国 Thermo 公司), BT25S 分析天平(德国 Sartorius 科学仪器北京有限公司), IKA 高速分散机 T10(德国 IKA 公司)。

盐酸法舒地尔对照品(批号: 100614-200401, 中国药品生物制品检定所), 盐酸羟基法舒地尔精制品(纯度质量分数 $\geq 98\%$, 天津红日药业股份有限公司), 盐酸法舒地尔原料药(天津红日药业股份有限公司)。

健康 Wistar 大鼠(SPF 级), 雄性, 体质量 $(200 \pm 20) \text{ g}$, 购于天津市山川红实验动物科技有限公司, 合格号: SCXK(津)2009-0001。

2 方法

取盐酸法舒地尔原料药适量, 用适量生理盐水配制成浓度 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的药液(以碱基计)。

2.1 给药方案与样品采集

2.1.1 吸收动力学

健康雄性 Wistar 大鼠 12 只, 随机分为 2 组。给药前禁食 12 h, 自由饮水。分别以 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的盐酸法舒地尔灌胃和尾静脉注射, 于给药前(0 h)和给药后 0.033、0.083、0.250、0.500、0.750、1.000、2.000、3.000、4.000、6.000、8.000

收稿日期: 2011-05-25

基金项目: 国家十一五科技重大专项“辽宁省重大新药创制综合平台”(2009ZX09301-012)

作者简介: 张春红(1986-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士研究生, 主要从事药物代谢研究, E-mail: gege0204086@126.com。

和 12.000 h 经大鼠眼眶静脉采血约 0.4 mL, 置于涂有肝素的 EP 管中, 离心 10 min ($3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$), 分离血浆, 于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测^[8]。

2.1.2 组织分布

取健康雄性 Wistar 大鼠 20 只, 随机分成 4 个时间组。给药前禁食 12 h, 实验期间自由饮水。以 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸法舒地尔的剂量灌胃给药, 4 组大鼠分别于给药后 0.25、1.00、3.00 和 6.00 h 断头处死, 立即解剖采集心、肝、脾、肺、肾、脑、脂肪、骨骼肌、睾丸、胃、小肠等组织。用生理盐水冲洗组织表面残留血液及内容物后, 用滤纸吸干。称取 1.0 g 组织(不足 1.0 g 全取), 用生理盐水制成质量分数为 25% 的组织匀浆液, 离心 ($4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 5 min, 取上清液, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

2.2 血浆和组织中法舒地尔及羟基法舒地尔浓度测定

本文作者采用 LC-MS/MS 法测定大鼠血浆和组织中法舒地尔及羟基法舒地尔的浓度。采用迪马公司 Diamonsil C_{18} 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5

μm) 进行分离, 流动相: 甲醇-水-甲酸(体积比为 80:20:0.1), 流速: $0.6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。样品经乙酸乙酯萃取后, 采用大气压化学电离(APCI)源的正离子化方式, 碰撞诱导解离(collision-induced dissociation, CID)电压分别为 35 eV(法舒地尔和羟基法舒地尔)和 25 eV(苯海拉明)。以选择反应监测(select reaction monitoring, SRM)方式进行扫描定量, 用于定量分析的离子反应分别为 $m/z\ 292 \rightarrow m/z\ 99$ (法舒地尔)、 $m/z\ 308 \rightarrow m/z\ 99$ (羟基法舒地尔)和 $m/z\ 256 \rightarrow m/z\ 167$ (苯海拉明)^[9-11]。扫描时间: 0.3 s。

3 结果

3.1 分析方法确证

3.1.1 专属性

由图 1 和图 2 可见, 法舒地尔和羟基法舒地尔的保留时间约为 1.96 min, 内标苯海拉明的保留时间约为 2.01 min; 空白血浆和组织中内源性物质不干扰法舒地尔、羟基法舒地尔和内标苯海拉明的测定。

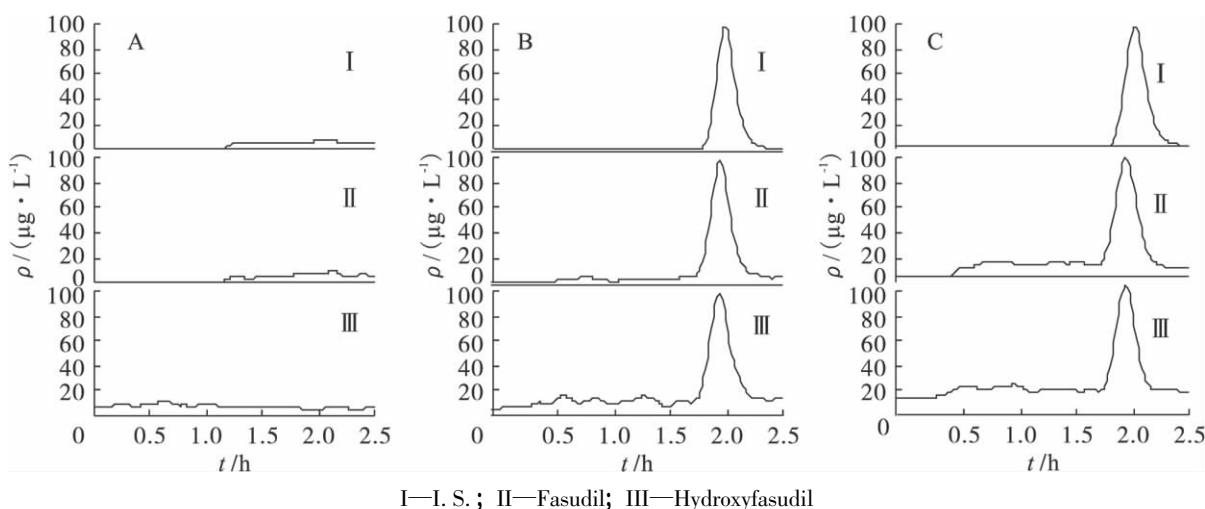


Fig. 1 Representative SRM chromatograms of fasudil, hydroxyfasudil and I. S. in a blank plasma (A); a blank plasma spiked with $0.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ fasudil, $0.500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ hydroxyfasudil and $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ I. S. (B); a plasma sample 8.0 h after an i. g. administration of $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ fasudil hydrochloride to a rat (C)

3.1.2 标准曲线、精密度、准确度和提取回收率

取空白血浆和组织, 加入法舒地尔和羟基法舒地尔的混合标准系列溶液, 制成含待测物浓度为 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 100.0, 400.0, 1 000.0 和 $2\,000\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列标准样品, 依法测定, 以待测物质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)为横坐标 X , 待测物与内标物的峰面积比值(A_s/A_i)为纵坐标 Y , 用加权最小二乘法^[12](权重系数: $1/X^2$)进行线性回归运算, 求得的线性回归方程即为标准曲线。

测定大鼠血浆及各组织中法舒地尔的标准曲线分别为:

血浆: $Y = 6.622 \times 10^{-4} + 3.394 \times 10^{-3} \times X$ ($r = 0.993\,4$);

心和胃组织: $Y = 9.116 \times 10^{-4} + 2.947 \times 10^{-3} \times X$ ($r = 0.995\,0$);

肠和肝组织: $Y = 1.963 \times 10^{-3} + 2.382 \times 10^{-3} \times X$ ($r = 0.993\,9$);

肾和脾组织: $Y = 2.384 \times 10^{-3} + 4.836 \times$

$$10^{-3} \times X (r=0.9951);$$

$$\text{肌肉和脑组织: } Y = 2.481 \times 10^{-3} + 2.408 \times$$

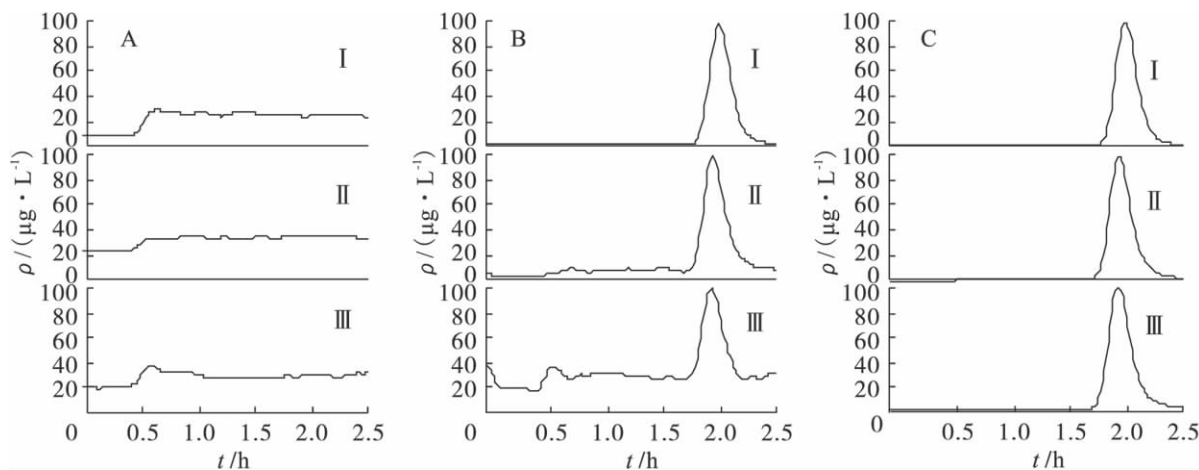
$$10^{-3} \times X (r=0.9947);$$

$$\text{肺和脂肪组织: } Y = 5.207 \times 10^{-4} + 2.862 \times$$

$$10^{-3} \times X (r=0.9919);$$

$$\text{睾丸组织: } Y = 1.670 \times 10^{-4} + 2.722 \times 10^{-3} \times$$

$$X (r=0.9928)。$$



I—I. S.; II—Fasudil; III—Hydroxyfasudil

Fig. 2 Representative SRM chromatograms of fasudil, hydroxyfasudil and I. S. in a blank rat liver (A); a blank liver spiked with $1.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ fasudil, $1.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ hydroxyfasudil and $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ I. S. (B); a liver sample 6 h after an i. g. administration of $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ fasudil hydrochloride to a rat (C)

大鼠血浆及各组织中羟基法舒地尔的标准曲线分别为:

$$\text{血浆: } Y = 3.442 \times 10^{-4} + 1.934 \times 10^{-3} \times X (r=0.9940);$$

$$\text{心和胃组织: } Y = 1.135 \times 10^{-3} + 1.919 \times 10^{-3} \times X (r=0.9976);$$

$$\text{肠和肝组织: } Y = 6.663 \times 10^{-4} + 1.387 \times 10^{-3} \times X (r=0.9949);$$

$$\text{肾和脾组织: } Y = 1.102 \times 10^{-3} + 2.641 \times 10^{-3} \times X (r=0.9932);$$

$$\text{肌肉和脑组织: } Y = 2.781 \times 10^{-4} + 1.322 \times 10^{-3} \times X (r=0.9927);$$

$$\text{肺和脂肪组织: } Y = 1.668 \times 10^{-3} + 1.135 \times 10^{-3} \times X (r=0.9933);$$

$$\text{睾丸组织: } Y = 4.900 \times 10^{-4} + 1.971 \times 10^{-3} \times X (r=0.9931)。$$

由上述标准曲线可见,法舒地尔及羟基法舒地尔的线性均为 $0.5 \sim 2000.0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,定量下限均为 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。法舒地尔和羟基法舒地尔的提取回收率分别为 $57.2\% \sim 65.1\%$ 和 $54.6\% \sim 60.4\%$,日内、日间精密度分别为 $2.1\% \sim 13.7\%$ 和 $3.9\% \sim 9.5\%$,准确度分别为 $95.3\% \sim 101.1\%$ 和 $99.6\% \sim 106.2\%$ 。

3.2 吸收动力学

大鼠灌胃和静脉给予 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸法舒地尔后不同时刻血浆中法舒地尔和羟基法舒地尔的平均血药浓度-时间曲线见图 3。

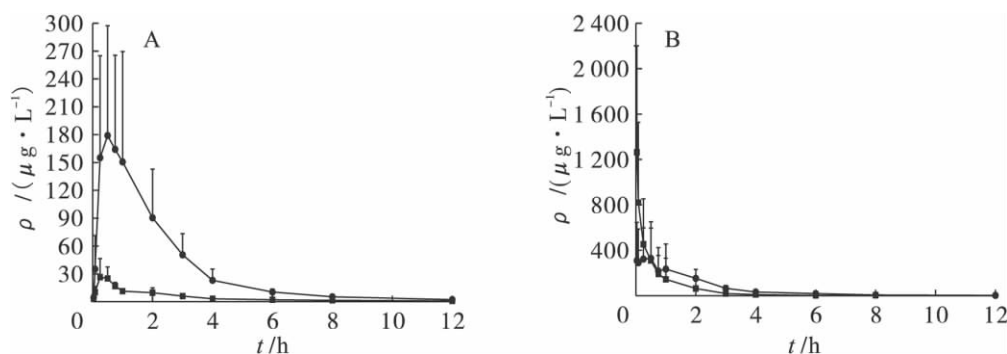


Fig. 3 Mean plasma concentration - time profiles of fasudil and hydroxyfasudil after an i. g. and i. v. administration of $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ of fasudil hydrochloride to rats. an i. g. administration of $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ fasudil hydrochloride (A); an i. v. administration of $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ fasudil hydrochloride (B)

采用 DAS 2. 1. 1 数据处理软件按非房室模型计算主要药代动力学参数,其中 $t_{\max}$ 和 $\rho_{\max}$ 均采用实测值, AUC_{0-4} 和 $AUC_{0-\infty}$ 采用梯形法计算,以血药

浓度对时间制作半对数图,以消除相末端点进行线性拟合,求算消除半衰期 $t_{1/2}$,数据见表 1。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of fasudil and hydroxyfasudil in six rats following an i. g. and i. v. administration of fasudil hydrochloride

Parameters	I. g.		I. v.	
	Fasudil	Hydroxyfasudil	Fasudil	Hydroxyfasudil
$t_{1/2}$ /h	2. 7 $\pm$ 1. 6	2. 3 $\pm$ 1. 0	0. 6 $\pm$ 0. 3	1. 8 $\pm$ 0. 5
V_z / (L $\cdot$ kg ⁻¹)	267 $\pm$ 97	41. 5 $\pm$ 33. 1	12. 7 $\pm$ 12. 9	20. 6 $\pm$ 14. 4
CL _z / (L $\cdot$ h ⁻¹ $\cdot$ kg ⁻¹)	76. 3 $\pm$ 27. 3	10. 9 $\pm$ 4. 8	18. 2 $\pm$ 15. 9	7. 69 $\pm$ 4. 87
AUC_{0-4} / (μ g $\cdot$ h $\cdot$ L ⁻¹)	53. 3 $\pm$ 13. 7	434 $\pm$ 223	563 $\pm$ 560	726 $\pm$ 438
$AUC_{0-\infty}$ / (μ g $\cdot$ h $\cdot$ L ⁻¹)	57. 6 $\pm$ 17. 1	441 $\pm$ 217	564 $\pm$ 561	731 $\pm$ 436
MRT ₀₋₄ /h	2. 5 $\pm$ 0. 8	2. 3 $\pm$ 0. 6	0. 6 $\pm$ 0. 4	2. 1 $\pm$ 0. 6
$t_{\max}$ /h	0. 3 $\pm$ 0. 1	0. 7 $\pm$ 0. 7		
$\rho_{\max}$ / (μ g $\cdot$ L ⁻¹)	30. 4 $\pm$ 17. 9	199 $\pm$ 108		

按计算,法舒地尔的绝对生物利用度为 10. 2%。对灌胃和静脉给药后法舒地尔和羟基法舒地尔在大鼠体内的动力学过程进行了房室模型拟合,以 AIC 值作为判断标准,结果均符合一室模型。

3. 3 组织分布

大鼠灌胃 4 mg $\cdot$ kg⁻¹ 盐酸法舒地尔后不同时刻各组织中法舒地尔和羟基法舒地尔的分布棒状图见图 4 和图 5。结果表明,给药后 0. 25 h 时,各

组织中法舒地尔浓度排序为: 小肠 > 胃 > 脾 > 肝 > 肌肉 > 睾丸 > 脑 > 肾 > 心,其他组织没有分布,羟基法舒地尔浓度排序为: 肝 > 肾 > 小肠 > 胃 > 肺 > 脾 > 心 > 肌肉 > 脂肪 > 脑 > 睾丸; 给药后 6 h 时,各组织中法舒地尔浓度排序为: 小肠 > 肝 > 肌肉 > 心 > 脾 > 睾丸 > 肾,其他组织均已消除,羟基法舒地尔浓度排序为: 肝 > 小肠 > 肾 > 胃 > 肺 > 睾丸 > 心 > 肌肉 > 脾 > 脂肪 > 脑。

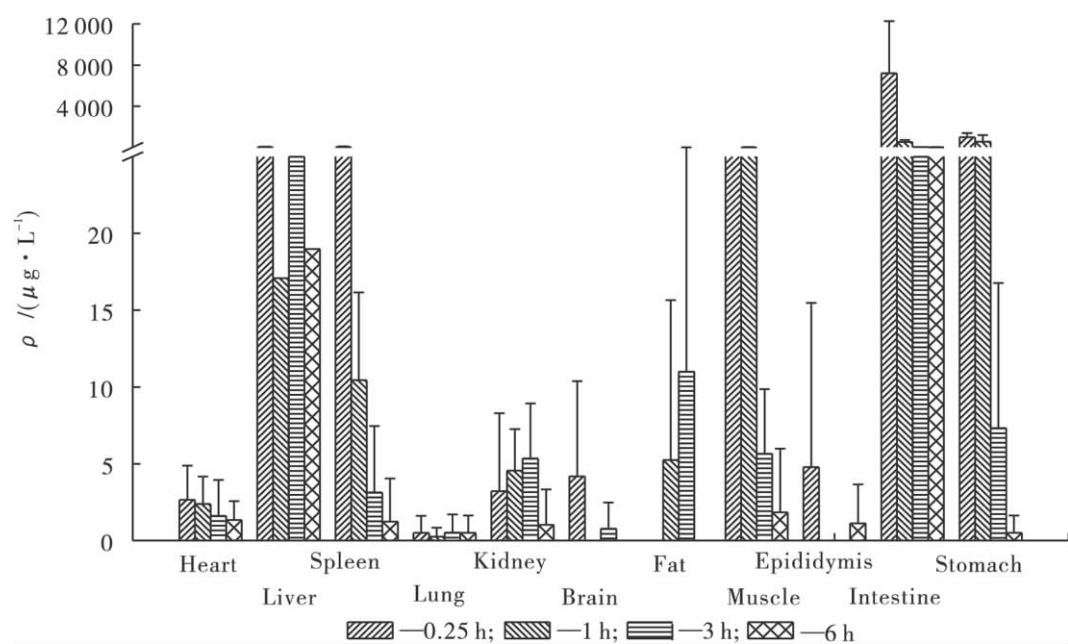


Fig. 4 Distribution of fasudil at 0. 25 , 1. 00 , 3. 00 and 6. 00 h following i. g. administration of fasudil hydrochloride to five rats

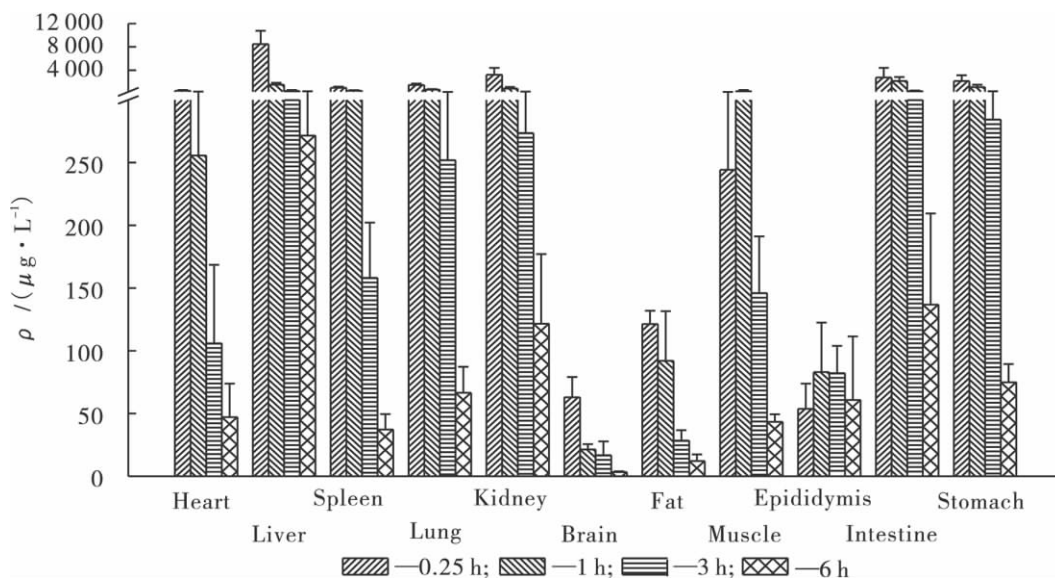


Fig. 5 Distribution of hydroxyfasudil at 0.25, 1.00, 3.00 and 6.00 h following i. g. administration of fasudil hydrochloride to five rats

4 讨论

本研究中,作者采用 LC-MS/MS 法测定大鼠血浆和组织中法舒地尔及羟基法舒地尔的浓度。该方法灵敏度高,线性范围宽 ($0.5 \sim 2000 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),内源性物质不干扰药物测定,能够满足大鼠灌胃给药后血浆和组织样品的测定。

吸收动力学试验结果表明,大鼠灌胃给予盐酸法舒地尔后,在胃肠道中被迅速吸收并立即代谢成羟基法舒地尔,且血浆中羟基法舒地尔的浓度明显高于法舒地尔的浓度,但法舒地尔与羟基法舒地尔与羟基法舒地尔几乎以相同的速率自体内清除($t_{1/2}$ 为 $2 \sim 3 \text{ h}$)。大鼠灌胃给予 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸法舒地尔后法舒地尔和羟基法舒地尔的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 57.6 和 $441 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$,二者的比值 R ($R = \text{AUC}_{0-\infty}(\text{Fa}) / \text{AUC}_{0-\infty}(\text{Hfa})$) 为 0.13 ,而大鼠静脉给予 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸法舒地尔后法舒地尔和羟基法舒地尔 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的比值为 0.77 ,造成这一差异的原因可能是由于盐酸法舒地尔在肝和胃肠道中经历了首过代谢。由于法舒地尔发生首过代谢生成的活性代谢物羟基法舒地尔仍可被机体利用,故法舒地尔的实际生物利用度远高于 10.2% 。

组织分布试验结果表明,给药后 0.25 h 大部分组织中法舒地尔和羟基法舒地尔的浓度即达到峰值, 6 h 后各组织中药物浓度均显著下降。大鼠灌胃给予盐酸法舒地尔后 0.25 h 和 1 h 时,法舒地尔主要分布在胃和小肠组织,其次在肝、脾等

组织,羟基法舒地尔主要分布在肝组织,其次是在肾、胃、小肠等组织。法舒地尔和羟基法舒地尔在脑中亦有分布,说明二者可透过血脑屏障。各组织中羟基法舒地尔的浓度显著高于法舒地尔的浓度,给药后 0.25 h ,以肝、肾和胃组织为例,这些组织中羟基法舒地尔的浓度分别为法舒地尔浓度的 142 , 1008 和 2.16 倍。说明盐酸法舒地尔灌胃给予大鼠后的药效作用主要依赖于法舒地尔的活性代谢物羟基法舒地尔。由给药后 0.25 h 时羟基法舒地尔在肝、肾、胃和小肠中的浓度明显高于其他组织,推测法舒地尔主要在肝、胃和小肠中代谢,羟基法舒地尔主要经肾排泄。

盐酸法舒地尔在大鼠体内的吸收分布较快,药物入血后法舒地尔和羟基法舒地尔很快分布到体内各个组织中,尤其羟基法舒地尔在血流丰富的组织中具有较高的浓度,药物自各组织的消除也较快,基本上无组织蓄积现象(心组织中法舒地尔和睾丸中羟基法舒地尔未见明显的快速消除趋势,药物在这两个组织中有无蓄积还需进一步验证)。

总之,对于盐酸法舒地尔口服用药的研究还有待于进一步深入,通过对新给药途径给药后的体内过程研究,一方面为临床的合理用药提供依据,另一方面为药物制剂的设计提供思路。

参考文献:

- [1] 张明,孙晓川. 法舒地尔的药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(4):

- 369 – 373.
- [2] 郝春华, 王维亨, 赵专友, 等. 法舒地尔对心脑血管疾病的药理作用及临床应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 411 – 416.
- [3] DONG M, YAN B P, LIAO J K, et al. Rho-kinase inhibition: a novel therapeutic target for the treatment of cardio vascular diseases [J]. Drug Discovery Today, 2010, 8, 15(15/16): 622 – 629.
- [4] HIROAKI S, KATSUHIKO H, HIROYUKI I, et al. Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: a multicenter study [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40: 751 – 761.
- [5] 刘艳艳. 法舒地尔的药理作用及其临床应用 [J]. 中国城乡企业卫生, 2010. 10, 139: 43 – 45.
- [6] 旭化成株式会社. 法舒地尔盐酸盐缓释口服制剂: 中国, 1307476A [P]. 2000 – 12 – 28.
- [7] 姚小青. 一种盐酸法舒地尔口服制剂: 中国, 1813762A [P]. 2006 – 08 – 09.
- [8] 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则. [J] GPT5 – 1, 2005. 3.
- [9] CHEN Hua-ying, LIN Yang, HAN Min, et al. Simultaneous quantitative analysis of fasudil and its active metabolite in human plasma by liquid chromatography electro-spray tandem mass spectrometry [J]. J Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 52: 242 – 248.
- [10] 韩敏, 陈华英, 林阳, 等. 单次静滴法舒地尔的药理学 [J]. Chin Pharm J, 2011, 46(4): 292 – 296.
- [11] 刘袁媛, 邱欣, 孙毓庆. 法舒地尔和安非他酮的药物动力学研究 [D]. 中国优秀硕士论文全文数据库. 2011: S2.
- [12] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题 [J]. 药物分析杂志, 1996, 16(5): 343 – 346.

Absorption and distribution of fasudil and hydroxy-fasudil after intragastric administration of fasudil hydrochloride to male Wistar rats

ZHANG Chun-hong, LIU You-ping, WANG Xin, LI Qiu-ying, DI Xin
(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To study absorption and tissue distribution of fasudil and hydroxyfasudil after intragastric administration of fasudil hydrochloride to Wistar rats. **Methods** Fasudil hydrochloride (4 mg · kg⁻¹) was administrated by an i. g. and i. v. administration to Wistar rats. The concentration of fasudil and its active metabolite of hydroxyfasudil in rat plasma and tissues were detected by LC-MS/MS, the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2. 1. 1. **Results** The $\rho_{\max}$ of both analytes were (30. 4 ± 17. 9) and (199 ± 108) μg · L⁻¹, $t_{\max}$ were (0. 3 ± 0. 1) and (0. 7 ± 0. 7) h, AUC₀₋₄ were (53. 3 ± 13. 7) and (434 ± 223) μg · h · L⁻¹, $t_{1/2}$ were (2. 7 ± 1. 6) and (2. 3 ± 1. 0) h, respectively. The absolute bioavailability of fasudil was 10. 2%. The concentration of fasudil and hydroxyfasudil in tissues were markedly after 0. 25 h following i. g. administration, and they were eliminated out after 6 h. Fasudil was mainly distributed in stomach and intestine, secondly were in liver and spleen. Hydroxyfasudil was mainly distributed in liver, secondly were in stomach, intestine, kidney and so on. **Conclusions** Fasudil and hydroxyfasudil are immediately absorption and distribution after i. g. administration to rat, especially in the tissues with affluent blood. The concentration of fasudil and hydroxyfasudil are much higher than that of fasudil in plasma and tissues, and no accumulation is found.

Key words: fasudil; hydroxyfasudil; rat; absorption; tissue distribution