

## HPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中替诺福韦艾拉酚胺及其代谢物替诺福韦的浓度和临床应用

胡伟<sup>1</sup>, 杨乐婷<sup>2</sup>, 蒋兴华<sup>1</sup>, 王凌<sup>1\*</sup>

(1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 成都凡微析医药科技有限公司, 成都 610031)

**摘要 目的:** 建立快速、灵敏的高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)方法同时测定人血浆中替诺福韦艾拉酚胺(TAF)及其活性代谢产物替诺福韦(TFV)的浓度,并研究该药物在人体内的药动学特征。**方法:** 采用 Capcell pake ADME 色谱柱(75 mm×2.1 mm, 5 μm),以 0.1% 甲酸水溶液-甲醇为流动相,梯度洗脱,流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 5 μL;采用多反应监测(MRM),选择质荷比(*m/z*)477.3/346.1(TAF)、288.2/176.0(TFV)、484.3/346.1(内标 1:TAF-*d*<sub>7</sub>)及 294.2/182.0(内标 2:TFV-*d*<sub>6</sub>)进行检测。**结果:** TAF 与 TFV 质量浓度分别在 0.1~400 ng·mL<sup>-1</sup>及 0.4~20 ng·mL<sup>-1</sup>范围内线性关系良好,定量下限分别为 0.100 0 ng·mL<sup>-1</sup>及 0.400 0 ng·mL<sup>-1</sup>,日内、日间精密度均小于 9.0%,准确度分别为 94.1%~99.2%和 95.5%~112.8%。健康中国人服用富马酸替诺福韦艾拉酚胺片 25 mg 后,TAF 主要药动学参数: $C_{\max}=(207.97 \pm 61.08) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{1/2}=(0.54 \pm 0.15) \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}=(126.07 \pm 42.67) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;TFV 主要药动学参数: $C_{\max}=(8.76 \pm 1.46) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $T_{1/2}=(29.47 \pm 4.16) \text{ h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}=(193.19 \pm 45.75) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。**结论:** 该方法适用于 TAF 及其代谢产物 TFV 的血药浓度检测,并提供药动学参数。

**关键词:** 替诺福韦艾拉酚胺;替诺福韦;核苷类逆转录酶抑制剂;抗病毒药物;活性代谢物;磷酸胺酯前体药物;血浆药物浓度;药动学;高效液相色谱串联质谱法

中图分类号: R 917      文献标识码: A      文章编号: 0254-1793(2019)07-1200-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.07.06

## Simultaneous quantitation of tenofovir alafenamide and its metabolite tenofovir in human plasma by HPLC-MS/MS and clinic application

HU Wei<sup>1</sup>, YANG Le-ting<sup>2</sup>, JIANG Xue-hua<sup>1</sup>, WANG Ling<sup>1\*</sup>

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Chengdu Finelyse Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Chengdu 610031, China)

**Abstract Objective:** To develop a selective and rapid HPLC-MS/MS method for simultaneously determination of tenofovir alafenamide(TAF) and its active metabolite, tenofovir(TFV), in human plasma, in order to study the pharmacokinetics in healthy volunteers. **Methods:** The fractionation of

\* 通信作者 Tel:(028)85501370; E-mail: rebeccawang312@gmail.com

第一作者 Tel:(028)85501370; E-mail: sandyhwx@163.com

the plasma sample and determination of TAF/TFV was achieved using HPLC-MS/MS equipped with Capcell pake ADME column (75 mm × 2.1 mm, 5 μm), using 0.1% formic acid water solution and methanol as mobile phase, respectively, by a gradient elution at 0.4 mL · min<sup>-1</sup> flow rate. The mass was captured by multiple reactions monitoring (MRM), with *m/z* of 477.3/346.1 (TAF), 288.2/176.0 (TFV), 484.3/346.1 (internal standard 1: TAF-*d*<sub>7</sub>) and 294.2/182.0 (internal standard 2: TFV-*d*<sub>6</sub>) as the characteristic ion masses. **Results:** Under the concentration range 0.1–400 ng · mL<sup>-1</sup> for TAF and 0.4–20 ng · mL<sup>-1</sup> for TFV, good linearity was achieved with 0.100 0 ng · mL<sup>-1</sup> and 0.400 0 ng · mL<sup>-1</sup> as lower limit of quantification, respectively. Both inter- and intra-day precisions were below 9.0% and the accuracy was between 94.1%–99.2% for TAF and 95.5%–112.8% for TFV. The main pharmacokinetic parameters of TAF and TFV measured in healthy Chinese volunteers after oral administration TAF 25 mg were as follows: *C*<sub>max</sub> = (207.97 ± 61.08) ng · mL<sup>-1</sup>, (8.76 ± 1.46) ng · mL<sup>-1</sup>; *T*<sub>1/2</sub> = (0.54 ± 0.15) h, (29.47 ± 4.16) h; *AUC*<sub>0-∞</sub> = (126.07 ± 42.67) h · ng · mL<sup>-1</sup>, (193.19 ± 45.75) h · ng · mL<sup>-1</sup>.

**Conclusion:** The HPLC-MS/MS method is validated for application in quantification of TAF and its metabolite TFV, and proved adaptable for following pharmacokinetic studies.

**Keywords:** tenofovir alafenamide; tenofovir; nucleotide reverse transcriptase inhibitors; antiviral agents; active metabolite; phosphoramidate prodrug; drug plasma concentration; pharmacokinetic; HPLC-MS/MS

替诺福韦 (tenofovir, TFV, 图 1-A) 是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂, 为目前治疗乙型肝炎病毒感染和人类免疫缺陷病毒感染的一线抗病毒药物。相比以往的抗病毒药物, TFV 在有效性、安全性及耐受性等方面均有很大优势<sup>[1-3]</sup>。然而, 由于 TFV 结构中具有高极性的磷酸基团, 导致其生物利用度极差<sup>[4-5]</sup>。因此, 在最初 TFV 被开发为酯类前药—富马酸替诺福韦二吡唑酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF), 以提高其生物利用度, 从而用于临床的治疗。虽然 TDF 具有较高的口服生物利用度, 但是, 其在酯酶水解后迅速被降解为 TFV, 过早的水解导致 TFV 的全身暴露量偏高<sup>[6]</sup>, 引起非靶向性 TFV 的蓄积。该现象被认为是导致 TDF 具有长期治疗毒性 (肾毒性、骨密度降低等) 的主要原因<sup>[7]</sup>。为了解决该问题, 研发人员

重新设计了另一种磷酰胺酯前体药物——替诺福韦艾拉酚胺 (tenofovir alafenamide, TAF, 图 1-B), TAF 只对靶细胞中的特异性酶敏感, 如外周血单核细胞中的组织蛋白酶 A<sup>[8-9]</sup> 及肝细胞中的羧酯酶 1<sup>[10]</sup>。TAF 的非靶向稳定性有助于降低全身暴露量并提高靶细胞中 TFV<sup>[3,11]</sup> 的装载量, 从而提高该药物的安全性<sup>[12]</sup> 和有效性<sup>[3,13]</sup>。

相比上一代药物, TAF 的优点十分显著, 使得其快速成为治疗病毒感染的新一代明星药物, 但目前有关其血浆检测和药动学的研究报道较少<sup>[14-15]</sup>。本研究建立了一种简便、快速、准确并且能同时测定人血浆中 TAF 及其活性代谢物 TFV 浓度的高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 测定方法, 该方法可满足对 TAF 及其代谢产物 TFV 的临

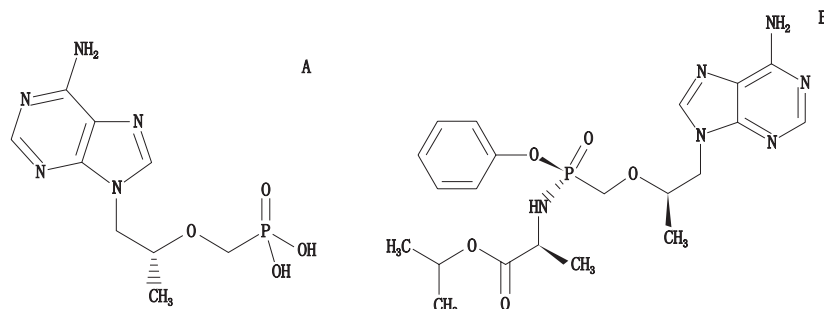


图 1 TFV (A) 和 TAF (B) 化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of TFV (A) and TAF (B)

床血药浓度测定需要,为该药临床评价提供药动学参数。

## 1 仪器、样品和试剂

### 1.1 仪器

TRIPLE QUAD 5500™ LC-MS/MS 系统(应用生物系统公司);SHIMADZU LC-20AD 二元泵(岛津公司);SHIMADZU DGU-14A 脱气系统(岛津公司)。

### 1.2 样品和试剂

受试药物:富马酸替诺福韦拉酚胺片(成都倍特药业有限公司,规格 25 mg·片<sup>-1</sup>,批号 171102);参比药物:Vemlidy(美国吉利德科学公司,规格 25 mg·片<sup>-1</sup>,批号 011928。TAF 对照品(批号 TNL-001-062-1,含量 88.6%),TFV 对照品(批号 201507003,含量 96.8%),替诺福韦艾拉酚胺-d<sub>7</sub>(TAF-d<sub>7</sub>)对照品(内标,批号 TNL-032-094-3,含量 98.0%),替诺福韦对照品-d<sub>6</sub>(TFV-d<sub>6</sub>)对照品(内标,批号 TNL-032-091-3,含量 98.7%),均由成都倍特药业有限公司提供。甲醇(Sigma 公司)、乙腈(Sigma 公司)均为色谱级;甲酸(Dikma 公司)、三氯乙酸(天津化学试剂公司)均为分析纯;水为去离子水。空白血浆(Bioreclamation IVT 公司)由成都凡微析医药有限公司提供。

## 2 色谱与质谱条件

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Capcell pake ADME(75 mm×2.1 mm, 5 μm);流动相:0.1% 甲酸水溶液(A)-甲醇(B),梯度洗脱(0 min, 10%B; 0~0.10 min, 80%B; 0.11~1.50 min, 80%B; 1.51~3.50 min, 10%B);流速:0.4 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:40 ℃;进样量:5 μL。

### 2.2 质谱条件

离子源:电喷雾离子源;监测模式:阳离子模式监测;扫描方式:多反应监测(MRM);监测离子(*m/z*):TAF 477.3/346.1, TAF-d<sub>7</sub> 484.3/346.1, TFV 288.2/176.0, TFV-d<sub>6</sub> 294.2/182.0;离子喷射电压:5 500 V;温度:500 ℃。

## 3 系列混合对照品工作液及内标工作液的配制

精密称量 TAF 对照品 24 mg, TAF-d<sub>7</sub> 对照品 16 mg, 分别置于不同的 100 mL 量瓶中,用 80% 甲醇溶解并稀释到刻度,即得 TAF 质量浓度为 0.240 0 mg·mL<sup>-1</sup> 和 TAF-d<sub>7</sub>(内标)质量浓度为 0.160 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的

储备液;精密称量 TFV 对照品 24 mg, TFV-d<sub>6</sub> 对照品 20 mg, 分别置于不同的 100 mL 量瓶中,用 10% 甲醇溶解并稀释到刻度,即得 TFV 质量浓度为 0.240 0 mg·mL<sup>-1</sup> 和 TFV-d<sub>6</sub>(内标)质量浓度为 0.200 0 mg·mL<sup>-1</sup> 的储备液。储备液于 4 ℃ 保存备用。用 50% 甲醇稀释 TAF 储备液成质量浓度为 20.00、60.00、400.0、2 000、8 000、12 800、16 000 ng·mL<sup>-1</sup> 的系列 TAF 对照品工作液和 120.0、6 000、12 000 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TAF 质控工作液;用 50% 甲醇稀释 TFV 储备液成质量浓度为 16.00、32.00、64.00、160.0、400.0、640.0、800.0 ng·mL<sup>-1</sup> 的系列 TFV 对照品工作液和 48.00、300.0、600.0 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TFV 质控工作液,临用时将 TAF 与 TFV 的系列工作液一一对应地以 1:1 的比例混合均匀,得系列混合对照品工作液。用甲醇稀释相应内标储备液成质量浓度为 8 000 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TAF-d<sub>7</sub> 工作液及 400.0 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TFV-d<sub>6</sub> 工作液。

## 4 血浆样品处理

精密移取空白血浆 95 μL,加入混合对照品工作液及内标工作液各 5 μL,涡旋 30 s,精密加入乙腈(含 1% 三氯乙酸)300 μL,涡旋 3 min,4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清液 200 μL 于 96 孔板中,涡旋 1 min 后将 96 孔板置于自动进样器中,进样 5 μL,进行 HPLC-MS/MS 分析。

## 5 方法学考察

### 5.1 专属性考察

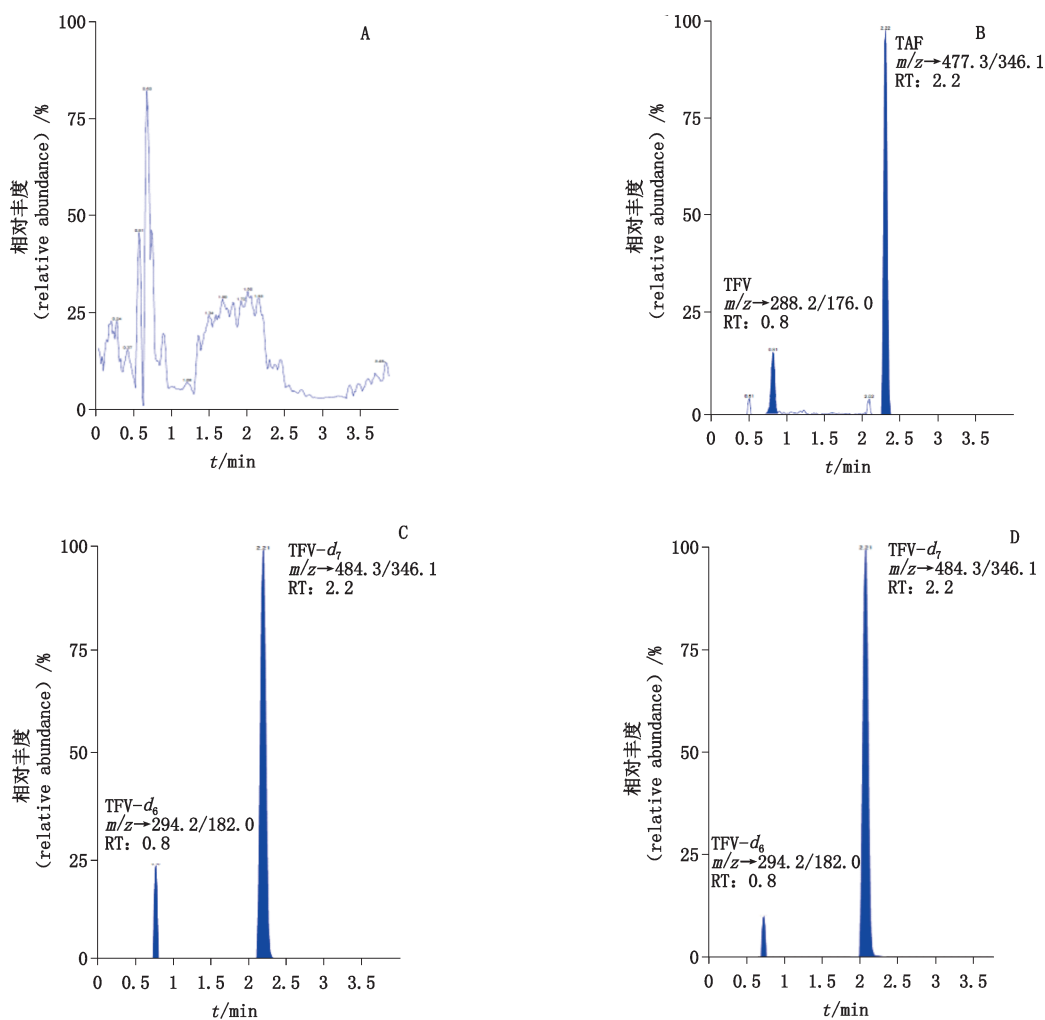
按“2.1”项下色谱条件,对处理后的空白血浆、空白血浆+混合对照品、空白血浆+内标及受试者用药后血浆样品进行测定,结果见图 2。在本实验条件下,TAF、TFV、TAF-d<sub>7</sub> 和 TFV-d<sub>6</sub> 的保留时间分别为 2.2、0.8、2.2、0.8 min,分离良好,说明该方法的专属性较高,其他内源性物质不干扰检测。

### 5.2 线性关系考察和定量下限测定

精密移取相应浓度系列混合对照品工作液 5 μL,分别置于 95 μL 人空白血浆中,制得不同浓度的标准含药血浆样品,按“4”项方法操作,进行分析。以对照品与内标峰面积的比值(*Y*)为纵坐标、对照品浓度(*X*)为横坐标进行线性回归,权重系数 1/*X*<sup>2</sup>。TAF、TFV 的线性回归方程分别为:

$$Y=0.005\ 26X+0.000\ 312\quad r=0.998\ 9$$

$$Y=0.125X+0.076\ 2\quad r=0.998\ 3$$



A. 空白血浆 (blank plasma) B. 空白血浆 +TAF 和 TFV 对照品 (blank plasma spiked with TAF and TFV reference substances without IS) C. 空白血浆 +TAF- $d_7$  和 TFV- $d_6$  内标 (blank plasma spiked with TAF- $d_7$  and TFV- $d_6$  IS) D. 受试者用药后 1 h 血浆样品、内标 (volunteer plasma sample spiked with IS)

图 2 TAF、TFV 和内标色谱图

Fig. 2 Chromatograms of TAF, TFV and IS

结果表明 TAF 与 TFV 的血药浓度分别在  $0.1\sim 400\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  及  $0.4\sim 20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  范围内线性良好, 定量下限分别为  $0.1000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  及  $0.4000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

### 5.3 准确度与精密度试验

精密移取人空白血浆  $95\ \mu\text{L}$ , 加入质控工作液  $5\ \mu\text{L}$ , 分别配成 TAF 低、中、高质量浓度 ( $3.000$ 、 $150.0$  和  $300.0\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的质控样品各 6 份, 以及 TFV 低、中、高质量浓度 ( $1.200$ 、 $7.500$  和  $15.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的质控样品各 6 份, 按“4”项方法操作, 进行 HPLC-MS/MS 分析。连续测定 3 d, 计算准确度及日内、日间精密度。结果见表 1。

表 1 准确度及精密度试验结果

Tab. 1 Analyzing of the accuracy and precision

化合物 (compound)	$C/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	准确度 (accuracy) / % (n=6)	精密度 (precision), RSD/%	
			日内 (intra-day) (n=6)	日间 (inter-day) (n=18)
TAF	3.000	94.1	5.6	5.0
	150.0	99.2	7.4	4.2
	300.0	95.2	8.2	5.6
TFV	1.200	112.8	6.1	6.6
	7.500	100.3	3.9	8.1
	15.00	95.5	4.2	3.6

## 5.4 提取回收率和基质效应试验

**5.4.1 提取回收率** 按“5.3”项方法分别配制 TAF 和 TFV 的低、中、高浓度质控样品,每个浓度平行配制 6 份,按“4”项方法操作,进行 HPLC-MS/MS 分析,记录 TAF 和 TFV 峰面积( $A$ );另取空白血浆样品,按“4”项方法(不加对照品和内标)操作,在离心后得到的空白上清液中分别精密加入相应体积的质控工作液及内标工作液,涡旋混匀后进行 HPLC-MS/MS 分析,记录 TAF 和 TFV 峰面积( $A_0$ ),  $A/A_0 \times 100\%$  即为提取回收率。结果见表 2。

表 2 提取回收率试验结果 ( $n=6$ )

**Tab. 2 Analyzing of the extraction recovery**

化合物 (compound)	$C/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	回收率(recovery)/%	RSD/%
TAF	3.000	$83.00 \pm 3.88$	1.5
	150.0	$82.65 \pm 4.15$	0.86
	300.0	$85.15 \pm 5.02$	1.0
TFV	1.200	$101.91 \pm 5.79$	3.7
	7.500	$91.58 \pm 1.98$	1.5
	15.00	$99.33 \pm 2.80$	1.2
TAF- $d_7$	8 000	$81.97 \pm 5.44$	3.5
TFV- $d_6$	400.0	$88.98 \pm 10.45$	1.6

**5.4.2 基质效应** 移取空白血浆,按“4”项方法(不加对照品和内标)操作,选择 6 个不同来源的空

白血浆处理得到空白上清液,在空白上清液中分别精密加入质控工作液及内标工作液,涡旋混合,得到 TAF 和 TFV 的低、高浓度含基质样品各 6 份,进行 HPLC-MS/MS 分析,记录 TAF 和 TFV 峰面积( $A_x$ );另制备相应浓度的 TAF 与 TFV 质控工作液直接进行 HPLC-MS/MS 分析,并记录 TAF 和 TFV 峰面积( $A_s$ ),  $A_x/A_s \times 100\%$  即为基质效应。TAF 低、高浓度的绝对基质效应均值分别为 101.4% 和 100.6%,内标归一化基质效应因子分别为 0.92 和 0.92,相对基质效应分别为 6.02% 和 5.23%。TFV 低、高浓度的绝对基质效应均值分别为 92.3% 和 80.2%,内标归一化基质效应因子分别为 1.12 和 1.17,相对基质效应分别为 3.84% 和 3.76%。故采用本文方法,TAF、TFV 和内标的测定均不受基质效应干扰。

## 5.5 稳定性试验

按“5.3”项方法操作,配制 TAF 和 TFV 的低、高浓度质控样品,每个浓度平行配制 6 份( $n=6$ ),分别考察室温稳定性,将样品室温放置 8 h;长期稳定性,将样品于  $-70^\circ\text{C}$  放置 30 d;冻融稳定性,将样品在  $-70^\circ\text{C}$  和室温下反复冻融 4 次,每次至少间隔 12 h;处理后稳定性,将处理后样品置于进样器( $4^\circ\text{C}$ ) 48 h。稳定性质控样品按上述条件分别放置一段时间后,按“4”项方法操作,比较其测定值与 0 h 质控样品测定值的偏差。考察结果(表 3)表明,TAF 和 TFV 在以上条件下保持稳定。

表 3 稳定性试验结果 ( $n=6$ )

**Tab. 3 Results of stability test**

化合物 (compound)	$C/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	同 0 h 质控样品浓度偏差(bias)/%			
		室温放置 8 h (room-temperature for 8 h before sample processing)	进样器 $4^\circ\text{C}$ 放置 48 h (autosampler at $4^\circ\text{C}$ for 48 h)	反复冻融 4 次 (4-freeze thaw cycle)	$-70^\circ\text{C}$ 放置 30 d ( $-70^\circ\text{C}$ for 30 d)
TAF	3.000	4.21	3.61	11.20	9.08
	300.0	5.61	6.58	8.09	7.72
TFV	1.200	7.37	6.71	6.56	7.88
	15.00	9.51	6.29	9.50	5.52

## 6 药动学研究

### 6.1 受试对象

入组健康受试者 12 例,其中男性 11 例,女性 1 例,平均年龄 31.8 岁,平均体质量 58.6 kg,体重指数 ( $21.3 \pm 1.3$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。实验前体检心、肝、肾等均正常,实验前 2 周及试验期间未用过任何其他药物,并

且试验期间统一饮食,禁烟、酒及含咖啡因的饮料。试验方案经伦理委员会批准。受试者签署知情同意书。

### 6.2 给药方案

受试者第 1 周期试验前 1 天清淡晚餐后禁食,次日晨服药前和后 1 h 禁水,服药 4 h 后进食统一的

标准营养午餐。试验当日早晨空腹服受试药物或参比药物(25 mg·片<sup>-1</sup>)1片,240 mL温开水送服。给药前0 h(给药前1 h内),给药后5、10、20、30、45 min及1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72 h,取上肢静脉含药血约4 mL至预先标记的K<sub>2</sub>-EDTA抗凝剂真空采血管中,于2~8℃离心机中离心(3 500 r·min<sup>-1</sup>,10 min),分离血浆。血浆样品及时储存于(-30±5)℃冰箱,采血结束后将样本转移至

(-75±15)℃冰箱保存待测。

### 6.3 药动学参数

12例志愿者口服受试药物和参比药物25 mg后的平均血药浓度-时间曲线见图3,根据血浆中药物浓度计算药动学参数。经Phoenix WinNonlin 7.0统计软件对血药浓度经时数据进行处理,得单剂量口服受试药物与参比药物后的其他药动学参数,见表4。

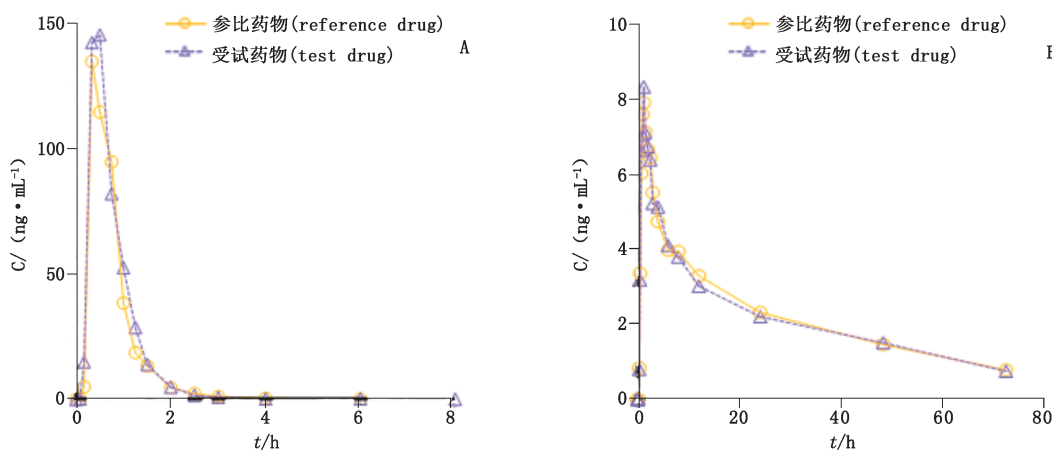


图3 12名受试者单剂量口服TAF 25 mg后TAF(A)与TFV(B)平均药-时曲线图

Fig. 3 The mean concentration-time curves of TAF (A) and TFV (B) in the plasma of 12 subjects after single oral administration of 25 mg TAF tablets

表4 受试者口服TAF 25 mg后的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Tab. 4 Main pharmacokinetic features of oral administration of 25 mg TAF

参数(parameter)	TAF		TFV	
	受试药物(test drug)	参比药物(reference drug)	受试药物(test drug)	参比药物(reference drug)
$F_{0-1}/\%$	131.11 ± 68.00	/	97.67 ± 12.71	/
$F_{0-\infty}/\%$	130.98 ± 67.81	/	96.32 ± 15.73	/
$C_{max}/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	207.97 ± 61.08	190.49 ± 96.59	8.76 ± 1.46	8.59 ± 2.04
$T_{max}/\text{h}$	0.50 ± 0.30	0.52 ± 0.24	1.25 ± 0.27	1.21 ± 0.19
$\text{AUC}_{0-1}/(\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	125.85 ± 42.65	112.23 ± 54.15	159.43 ± 36.68	165.76 ± 46.78
$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	126.07 ± 42.67	112.43 ± 54.08	193.19 ± 45.75	208.26 ± 75.09
$T_{1/2}/\text{h}$	0.54 ± 0.15	0.55 ± 0.21	29.47 ± 4.16	31.86 ± 9.21

## 7 讨论

本试验采用HPLC-MS/MS同时检测人血浆中TAF及其活性代谢产物TFV,具有测定时间较短,专属性好,准确度高等特点,并将该方法成功地应用于健康人体内的药动学研究。曾对沉淀剂进行筛选,本试验选择含1%三氯乙酸乙腈蛋白沉淀法,相较于简单乙腈沉淀,能较好地提高TFV的响应,并增强极性化合物TFV在色谱柱上的保留,该方法可简化样品

处理步骤,缩短分析时间,在成批处理上有极大优势。

同TDF相比,富马酸替诺福韦艾拉酚胺中TFV半衰期明显延长,且TAF所需剂量仅约为TDF的1/10,对肾脏的负担较TDF小。目前,国内文献尚无TAF 25 mg单剂量下的药动学报道,本试验报道了TAF片在中国受试者体内25 mg单剂量口服后TAF及其活性代谢物TFV药动学特征,TAF达峰时间为0.5 h左右,达峰时间快,半衰期短,TFV达峰时间较

TAF 晚, 半衰期长, 可以为临床用药治疗及使用安全性提供理论依据。

#### 参考文献

- [ 1 ] LOVETT GC, NGUYEN T, ISER DM, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir in chronic hepatitis B: Australian real world experience [ J ]. *World J Hepatol*, 2017, 9( 1 ): 48
- [ 2 ] PHUNG BC, SOGNI P, LAUNAY O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection [ J ]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20( 46 ): 17360
- [ 3 ] RUANE PJ, DEJESUS E, BERGER D, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults [ J ]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63( 4 ): 449
- [ 4 ] CUNDY KC, SUEOKA C, LYNCH GR, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of the anti-human immunodeficiency virus nucleotide analog 9-[( R )-2-( phosphonmethoxy ) propyl ] adenine ( PMPA ) in dogs [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42( 3 ): 687
- [ 5 ] SHAW JP, SUEOKO CM, OLIYAI R, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of novel oral prodrugs of 9-[( R )-2-( phosphonmethoxy ) propyl ] adenine ( PMPA ) in dogs [ J ]. *Pharm Res*, 1997, 14( 12 ): 1824
- [ 6 ] KEARNEY BP, FLAHERTY JF, SHAH J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics [ J ]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43( 9 ): 595
- [ 7 ] MCCOMSEY GA, KITCH D, DAAR ES, *et al.* Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG [ J ]. *J Infect Dis*, 2011, 203( 12 ): 1791
- [ 8 ] BIRKUS G, KUTTY N, HE GX, *et al.* Activation of 9-[( R )-2-[[ ( S )-[[ ( S )-1-( isopropoxycarbonyl ) ethyl ] amino ] phenoxyphosphinyl ]-methoxy ] propyl ] adenine ( GS-7340 ) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases [ J ]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74( 1 ): 92
- [ 9 ] BIRKUS G, WANG R, LIU X, *et al.* Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131 [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51( 2 ): 543
- [ 10 ] MURAKAMI E, WANG T, PARK Y, *et al.* Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide ( GS-7340 ) for hepatitis B virus therapy [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59( 6 ): 3563
- [ 11 ] CALLEBAUT C, STEPAN G, TIAN Y, *et al.* *In vitro* virology profile of Tenofovir alafenamide, a novel oral prodrug of tenofovir with improved antiviral activity compared to that of tenofovir disoproxil fumarate [ J ]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59( 10 ): 5909
- [ 12 ] SAX PE, ZOLOPA A, BRAR I, *et al.* Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study [ J ]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67( 1 ): 52
- [ 13 ] AGARWAL K, FUNG SK, NGUYEN TT, *et al.* Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection [ J ]. *J Hepatol*, 2015, 62( 3 ): 533
- [ 14 ] OCQUE AJ, HAGLER CE, MORSE GD, *et al.* Development and validation of an LC-MS/MS assay for tenofovir and tenofovir alafenamide in human plasma and cerebrospinal fluid [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 163
- [ 15 ] HUMMERT P, PARSONS TL, ENSIGN LM, *et al.* Validation and implementation of liquid chromatographic-mass spectrometric ( LC-MS ) methods for the quantification of tenofovir prodrugs [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 152: 248

( 本文于 2018 年 12 月 27 日收到 )