

AN OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO TREATMENT, THREE SEQUENCE, THREE PERIOD, SINGLE DOSE, CROSS OVER, SEMI-REPLICATE, ORAL BIOEQUIVALENCE PIVOTAL STUDY OF TENOFOVIR 245 mg FILM COATED TABLETS AND TENOFOVIR(VIREAD)245 mg FILM COATED TABLETS IN HEALTHY, ADULT, HUMAN, MALE SUBJECTS UNDER FED CONDITIONS.

A dissertation submitted to

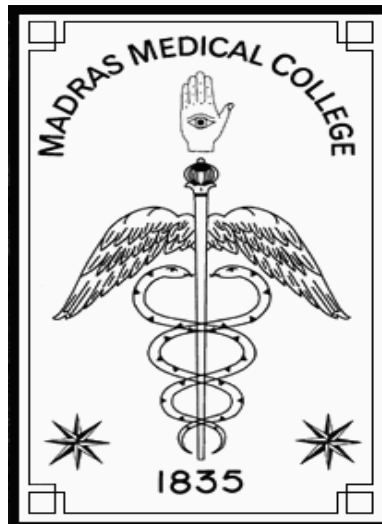
**THE TAMILNADU Dr. M.G.R. MEDICAL UNIVERSITY
CHENNAI – 600 032**

In partial fulfillment of the requirements for the award of degree of

**MASTER OF PHARMACY
IN
PHARMACOLOGY**

Submitted by

Reg.No:261226059



**INSTITUTE OF PHARMACOLOGY
MADRAS MEDICAL COLLEGE
CHENNAI – 600003**

APRIL–2014

CERTIFICATE

This is to certify that the dissertation entitled “**AN OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO TREATMENT, THREE SEQUENCE, THREE PERIOD, SINGLE DOSE, CROSS OVER, SEMI-REPLICATE, ORAL BIOEQUIVALENCE PIVOTAL STUDY OF TENOFOVIR 245 mg FILM COATED TABLETS AND TENOFOVIR (VIREAD) 245 mg FILM COATED TABLETS IN HEALTHY, ADULT, HUMAN, MALE SUBJECTS UNDER FED CONDITIONS**” submitted by **Registration No. 261226059**, in partial fulfilment of the requirements for the award of the degree of **Master of Pharmacy in Pharmacology** by The Tamil Nadu Dr. M.G.R. Medical University, Chennai is a bonafide record of work carried out by him in the Institute of Pharmacology, Madras Medical College, Chennai during the academic year 2012-2014.

The Dean,

Madras Medical College,

Chennai-600003.

CERTIFICATE

This is to certify that the dissertation entitled **“AN OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO TREATMENT, THREE SEQUENCE, THREE PERIOD, SINGLE DOSE, CROSS OVER, SEMI-REPLICATE, ORAL BIOEQUIVALENCE PIVOTAL STUDY OF TENOFOVIR 245mg FILM COATED TABLETS AND TENOFOVIR(VIREAD) 245mg FILM COATED TABLETS IN HEALTHY, ADULT, HUMAN, MALE SUBJECTS UNDER FED CONDITIONS.** Submitted by **Registration No. 261226059**, in partial fulfilment of the requirements for the award of the degree of **Master of Pharmacy in Pharmacology** by The Tamil Nadu Dr. M.G.R. Medical University, Chennai, is a bonafide record of work carried out by him in the Institute of Pharmacology, Madras Medical College, Chennai during the academic year 2012-2014.

Dr.R. Nandini, M.D.,

Director & Professor,
Institute of Pharmacology,
Madras Medical College,
Chennai-600003.

CERTIFICATE

This is to certify that the dissertation entitled “**AN OPEN LABEL, BALANCED, RANDOMIZED, TWO TREATMENT, THREE SEQUENCE, THREE PERIOD, SINGLE DOSE, CROSS OVER, SEMI-REPLICATE, ORAL BIOEQUIVALENCE PIVOTAL STUDY OF TENOFOVIR 245 mg FILM COATED TABLETS AND TENOFOVIR(VIREAD) 245 mg FILM COATED TABLETS IN HEALTHY, ADULT, HUMAN, MALE SUBJECTS UNDER FED CONDITIONS.** Submitted by **Registration No. 261226059**, in partial fulfilment of the requirements for the award of the degree of **Master of Pharmacy in Pharmacology** by The Tamil Nadu Dr. M.G.R. Medical University, Chennai, is a bonafide record of work carried out by him under my guidance in Institute of Pharmacology, Madras Medical College, Chennai during the academic year 2012-2014.

Dr.R. Nandini, M.D.,

Director & Professor,
Institute of Pharmacology,
Madras Medical College,
Chennai-600003.

ACKNOWLEDGEMENT

I humbly present this work to the **ALMIGHTY GOD**. Indeed my project is a small work done with the help of primitive persons at heart. So it is my bounded duty to promulgate them individually.

I whole heartedly express my high esteem and deep sense of gratitude to the respectable Dean **Dr.R.Vimala, M.D.**, Madras Medical College, Chennai-03, for providing me all facilities and support during the period of academic course work.

I sincerely express my deep sense of gratitude to **Dr.R.Nandini, M.D.**, Director and Professor, Institute of Pharmacology, Madras Medical College for her memorable guidance, constructive suggestions and precise sense of language contributed to the final copy. This thesis would not have been possible without her kind support the trenchant critiques, and probing questions.

I would also like to express my heartfelt thanks and admiration to **Dr.S.Gunasakaran, M.D.**, Head-clinical Research and Medical Affairs, principle investigator, Aziduslaboratory Ltd., Vandalur, Chennai for his guidance for doing my dissertation work.

My Sincere thanks to **Mr.P.Murugan, M.Pharm.**, Project Manager, Head – pharmacokinetic, Azidus Laboratory Ltd., Vandalur, Chennai, helping me through my research work.

I owe my special thanks to **Dr.B.Vasanthi, M.D.**, and **Dr.B.Kalaiselvi, M.D.**, Professors, Institute of Pharmacology, Madras Medical College for constant support and contribution my project work.

I owe my special thanks to **Dr.K.M.Sudha M.D.**, and **Dr.A.SugunaBai, M.D.**, Associate Professors, Institute of Pharmacology, and Madras Medical College for constant support and contribution my project work.

My sincere thanks to **Dr.G. Chenthamarai, M.D.**, **Dr.R.Malathi, M.D.**, **Dr.Deepa , M.D.**, and **Dr.VijayaRani, M.D.**, Assistant professors, Institute of Pharmacology, Madras Medical College, who had helped me in successful completion of my dissertation work.

I record my thanks to **Dr.A.C.Yegneshwaran,M.D.**, Tutor in clinical Pharmacology, institute of Pharmacology, Madras Medical college for hisvaluable suggestions to complete my project.

My Heartfelt thanks to **Mrs.R. Indumathi, M.Pharm.**, and **Mrs. M.SakthiAbirami, M.Pharm.**, Tutors, Institute of Pharmacology, Madras Medical College for their constant support and encouragement throughout my project.

A special word of thanks goes to **the non-teaching staff members and Lab Technicians** ofInstitute of Pharmacology, Madras Medical College, Chennai-03.

I also extend my sincere thanks to all **staff members of Azidus Laboratory Ltd.** for continuous support throughout the study.

My sincere thanks to my dear friends **Mr.J.Sivaraman** and **Mr.S.Ganesh**, for their constant support and encouragement throughout my project.

My special thanks to **Mr.G.Maheshkumar, Mr.M.Kumar, Mr.K.Bakkiyaraj, Mr.Thiyagarajan, Mr.G.Arunkumar, Mr.K.Prabakaran, Mr.Arunkumar, Mr.V.Sundarraaj, Mr.R.V.Sivasubramani, Mr.M.Pasupathiraja, Ms.K.Abirami, Mrs.Devi, Mrs.G.Geethapriya, Ms.L.Abhayadav** and **Ms.N.Ramya**, College of Pharmacy, Madras Medical College, for their encouragement and support.

Finally, I would like to thank my brother **Mr.C.Kumaresan, M.Sc., B.Ed.**, and my friends for their timely help to complete the project.

THANKS TO ONE AND ALL

CONTENTS

S.NO	TITLE	PAGE NO
1	INTRODUCTION	1
2	REVIEW OF LITERATURE	4
3	OBJECTIVES	25
4	MATERIALS AND METHODS	26
5	RESULT	54
6	DISCUSSION	70
7	CONCLUSION	73
8	REFERENCES	74
9	ANNEXURES a) List of abbreviations. b) IEC Approval. c) Informed consent form.	

INTRODUCTION

The fundamental principle of pharmacology is that a relationship exists between the concentration of a drug at its site of action and its beneficial or toxic action.¹ The availability of a drug substance to the biologic system formulated into a pharmaceutical product, is integral to the goals of dosage form design and paramount to the effectiveness of the medication.² In the majority of cases, substances are intended to exhibit a systemic therapeutic effect in the general circulation in exchange with the substance at the site of action.³

Variations from one individual to another in absorption, metabolic conservation and excretion of the drug along with its excipients and simultaneous use of other drugs can affect or alter the action of the prescribed drug. Such factors may greatly influence the therapeutic effect obtained from drug products. The therapeutic effect of a drug product is assumed to be a function of the concentration of the active ingredient in the systemic circulation and thus related to its bioavailability.⁴

The concept of bioavailability and bioequivalence plays an important role in drug research and development, especially in generic-drug industry. Generic drug makers do not develop a drug from initial stage. Therefore generic drugs are less expensive than branded drugs. The studies of bioavailability and bioequivalence provide an objective means of critically assessing the possibility of alternate use of drugs in different formulations. When a major formulation change occurs or a generic equivalent of an originator formulation desire market approval, a clinical comparative study is the most obvious to show bioequivalence.⁵

This circumstantial growth of generic pharmaceutical industry and the abundance of multisource products have prompted some questions among healthy professionals and scientists regarding the therapeutic equivalency of these products. Inherent in the

currently accepted guidelines for product substitution is the assumption that a generic drug considered to be equivalent to a brand name drug would elicit the same clinical effect.⁴

However for most nominally equivalent pharmaceutical products(including solid oral dosage forms), a demonstration of therapeutic equivalence can and should be carried out, and such assessment should be included in the documentation for marketing authorization.

This Bioavailability and Bioequivalence refers to the marketing of pharmaceutical products that are intended to be therapeutically equivalent, and thus interchangeable, but produced by different manufacturers

Bioavailability

Bioavailability is the term used to indicate the fractional extent to which a dose of drug reaches its site of action or a biological fluid from which the drug has access to its site of action.⁷

Bioavailability is defined as the rate and extent of absorption of drug from a dosage form as determined by its concentration – time curve in blood or excretion in urine. It is a measure of fraction of administered dose that reaches systemic circulation in unchanged form⁶.

Bioequivalence

Two pharmaceutically equivalent drug are considered to be bioequivalent when the rate and extent of the active ingredient in the two products are not significantly different under suitable test conditions⁸

Oral formulations of a drug from different manufacturer or different batches from same manufacturer may have the same amount of drug but may not yield same blood levels and are biologically inequivalent.⁸

Basically bioequivalence testing is performed to see, if the products are pharmaceutically in equivalent and pharmacokinetics in terms of exposure time profile so as to ensure same therapeutic outcome.

Tenofovir

Tenofovir belongs to class of antiretroviral drugs known as nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs), which block reverse transcriptase, an enzyme crucial to viral production in HIV-infected people. Now it has been developed active against Hepatitis B virus DNA polymerase in Hepatitis B infected people.⁹

Tenofovir dipivoxil fumarate (9-[(R)-2-[[bis(pivaloyloxymethoxy)phosphinoyl] methoxy propyl]) is a novel ester prodrug of tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarate is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate, Tenofovir requires initial diester hydrolysis for conversion to Tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate, This form not only improves bioavailability and increases intracellular passage of active form.¹⁰

The purpose of this study was to compare the pharmacokinetic parameters of Tenofovir 245 mg (test) tablet of one company with that of the reference product Tenofovir 245 mg (viread[®]) tablet. In addition, the bioavailability and bioequivalence was evaluated in healthy male human volunteers under fed conditions in a single comparatively equivalent dose.

REVIEW OF LITERATURE

Pharmacokinetic concepts are used during drug development to determine the optimal formulation of a drug, dose (along with effect data), and dosing frequency. A drug's pharmacokinetic profile has important clinical significance beyond its use in drug development. Even the most promising pharmacologic therapies will fail in clinical trials if the drug is unable to reach its target organ at a concentration (fraction) sufficient to have a therapeutic effect.¹¹

Bioavailability (designated as F) is defined as the fraction of administered drug reaching the systemic circulation as intact drug.¹² Bioavailability is highly dependent on both the route of administration and the drug formulation.¹¹

Different routes of administration vary or reduce bioavailability as in case of drugs administered as subcutaneous, oral, rectal and other extravascular routes as in these routes the drugs should be absorbed whereas, when given as intravenous formulation the bioavailability always remains 100%.¹³ This property of a dosage form has historically been identified as physiologic availability, biologic availability or bioavailability.³ Bioavailability captures two essential features, namely how fast the drug enters the systemic circulation (rate of absorption) and how much of the nominal strength enter the body (extent of absorption).³

Factors influencing bioavailability:

Various physiological factors reduce the availability of drugs prior to their entry in to the systemic circulation.¹⁴

- **Physical properties of the drug**
- **Drug formulation**

- **Drug administered with or without food**
- **Gastric emptying rate**
- **Circadian differences**
- **Enzyme induction/inhibition by other drugs/foods.**
- **Disease state (poor renal function)**

Each of these factors may vary from individual to individual (inter-individual variation), and indeed in the same individual over time (intra-individual variation).

Types of bioavailability:^{11, 14}

❖ **Absolute Bioavailability (F):**

When the systemic availability of a drug administered orally is determined in comparison to its intravenous administration, it is called as absolute bioavailability.

❖ **Comparative Bioavailability (F):**

When the systemic availability of a drug after oral administration is compared with that of an oral standard of the same drug (such as an aqueous or non-aqueous solution or a suspension) it is referred as relative or comparative bioavailability.

❖ **Supra Bioavailability:**⁴

Suprabioavailability is a term used when a test product displays larger bioavailability than the reference product. Such formulations are usually not to be accepted as therapeutically equivalent to the existing reference product.

❖ **Measurements of bioavailability:** ¹⁴

The methods useful in quantitative evaluation of bioavailability can be divided into 2 categories.

1. Pharmacokinetic methods(indirect method)
 - A. Plasma level-time studies.
 - B. Urinary excretion studies.
2. Pharmacodynamic methods(direct method)
 - A. Acute pharmacological response.
 - B. Therapeutic response.

Pharmacokinetic Parameters:¹⁵

The main pharmacokinetic parameters that are used in determining the bioavailability of a drug from a drug product is defined by measuring time of peak plasma concentration (T_{max}), peak plasma concentration (C_{max}), area under the plasma concentration time curve (AUC).

The first two parameters are simple indicators for rate of absorption. An increased rate means a higher peak at a shorter time. In contrast, the third parameter AUC reflects the extent of absorption. It denotes the total amount of drug absorbed into the circulation in a specified period. For a product to be considered bioequivalent, all the three parameters should not be significantly different. The quantitative evaluation of bioavailability of any oral dosage form can be done by comparing the AUC obtained after oral administration of a single dose with that obtained when the same drug in the same dose is given as intravenous formulation.¹⁴

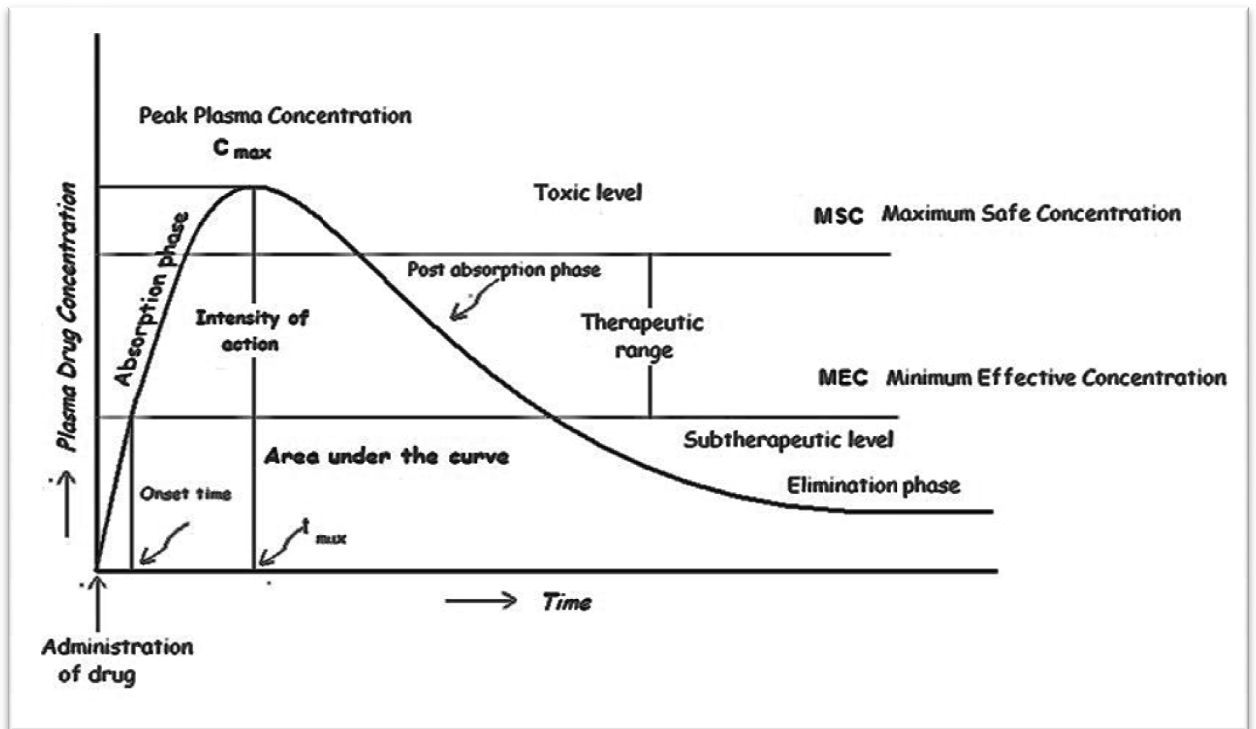


Fig 2.1-Plasma- concentration time profile showing pharmacokinetic parameters

AUC_{0-t}: The area under the plasma concentration versus time curve, from time zero to the last measurable concentration, as calculated by the linear trapezoidal method.¹⁵

AUC_{0-infinity}: The area under the plasma concentration versus time curve, from time zero to infinity. AUC_{0-inf} is calculated as the sum of AUC_{0-t} plus the ratio of the last measurable plasma concentration to the elimination

rate constant.^{12, 15}

Cmax: Maximum concentration measured in the blood.^{12, 15}

Tmax: Time of the maximum measured plasma concentration. If the maximum value occurs at more than one time point, Tmax is defined as the first time point with this value.¹⁵

Kel: Apparent first-order terminal elimination rate constant calculated from a semi-log plot of the plasma concentration versus time curve.

T1/2: The apparent first-order terminal elimination half-life will be calculated as $0.693/K_{el}$.

Objectives of bioavailability studies:¹⁵

- ❖ Primary stages of development of a suitable dosage form for a new drug entity to obtain evidence of its therapeutic utility.
- ❖ Determination of influence of excipients, patient related factors and possible interaction with other drugs on the efficiency of absorption.
- ❖ Development of new formulation of the existing drugs.
- ❖ Control of quality of a drug product during the early stages of marketing in order to determine the influence of processing factors, storage and stability on drug absorption.
- ❖ Comparison of availability of a drug substance from different dosage forms or from the same dosage form produced by different manufacturers.

BIOEQUIVALENCE:¹⁶

Bioequivalence is defined as the absence of significant difference in the rate and extent to which active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalent or pharmaceutical alternative become available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study.

Factors influencing bioequivalence:¹⁶

- Delayed gastric emptying.
- Stimulation of bile flow
- Change in gastrointestinal (GI) pH.
- Increase splanchnic blood flow.
- Change in luminal metabolism of a drug substance.
- Physical or chemical interaction with a dosage form or a drug substance.

Food can change the BA of a drug and hence can influence the BE between test and reference products.

Types of bioequivalence:

Chemical equivalence:^{14,2}

It indicates that two or more drug products contain the same labelled chemical substance as an active ingredient in the same amount.

Pharmaceutical equivalence:

It is a relative term which denotes that the drug substances in two or more forms are identical in strength, quality, purity, content uniformity, disintegration and dissolution characteristics. They may however differ in containing different excipients.

Therapeutic equivalence:

It indicates that two or more drug products that contain the same therapeutically active ingredient elicit identical pharmacological effects and can control the disease to the same extent.

Types of Bioequivalence studies:⁴

- In vivo studies.
- In vitro studies.

In Vivo Studies:

The following points are used in assessing the need for in vivo studies:

- ❖ Oral immediate –release products with systemic action.
- ❖ Indicate for serious conditions requiring assured response.
- ❖ Narrow therapeutic margin.
- ❖ Pharmacokinetics complicated by absorption lesser than 70% or nonlinear kinetics, pre-systemic elimination greater than 70%.
- ❖ Unfavorable physiochemical properties like low solubility, metastable conditions.
- ❖ Non-oral immediate release products.
- ❖ Modified release products with systemic action.

In Vitro Studies: ⁴

If none of the above criteria is applicable, comparative in vitro dissolution studies will suffice. In vitro studies are conducted in cases where.

- ❖ The product is intended for topical administration. (Cream, ointment gel) for local effect.

- ❖ The product is for oral administration but not intended to be absorbed (antacid or radio opaque medium).
- ❖ The product is administered by inhalation as a gas or vapor.

STUDY DESIGN¹⁷

Bioequivalence Experimental design:⁴

The various types of test designs that are usually employed in clinical trial, bioavailability and bioequivalence studies.

- ❖ Completely randomized design.
- ❖ Randomized block designs.
- ❖ Replicated measures cross over and carry over designs.
- ❖ Latin cross over designs.
- ❖ Replicated cross over designs.
 - 2×2 crossover design.
 - Four-sequence and two –period design.
 - Two –sequence and four –period design.
 - Four –sequence and four-period design.
 - Two –sequence and three-period design.
 - Crossover design for three medications (Williams’ design)
 - Crossover design for four medications (Williams’ design)

Basically two types of design are possible, those is parallel and cross over design. The major difference between these designs is the way they deal with intersubject variability. Intersubject variability is a measure of the difference between subjects. Both types of variability are present in each trial, but in the cross over design the intersubject

variability is eliminated. The subjects function as his or hers own control and a difference between formulations within one person is only influenced by the (non) random variability. This makes the cross over much more efficient in terms of sample size.

At the same time when there are two formulations, then the trial is also a two period trial. In the first period, 50% of the volunteers receive product A or reference and 50% will receive product B or test. In the second period, the order is reversed

Significance of Bioequivalence studies:

If a new product is intended to be a substitute for an approved medicinal product as a pharmaceutical equivalent or alternative, the equivalence with this product should be shown or justified. In order to ensure clinical performance of such products, bioequivalence studies should be performed.

Bioequivalence studies are conducted if there is a risk of bio-in equivalence or risk of pharmacotherapeutic failure or diminished clinical safety. Bioequivalence studies compare both the rate and extent of absorption of various multisource drug formulations with the innovator product on the basis that if two formulations exhibit similar drug concentration –time profiles in the blood/plasma, they should exhibit similar therapeutic effects.

The situations where bioequivalence studies are required are when the proposed marketed dosage form is the different from that used in pivotal clinical trials, when significant change are made in the manufacturer of the marketed formulation and when a new generic formulation is tested against the innovator's marketed product.

IMPORTANCE OF BA/BE STUDIES¹⁸

- No clinical studies have been performed in patients with the Generic Product to support its Efficacy and Safety.
- With data to support similar in vivo performance (=Bioequivalence) Efficacy and safety data can be extrapolated from the innovator product to the generic product.
- Keeping in view the health-care cost, the pharmaceutical companies are manufacturing and marketing cheaper generic drug products.
- It is vital for the regulatory authorities of every country to ensure the efficacy and safety of these generic formulations.
- Carefully planned and designed bioequivalence studies are the only way to ensure uniformity in standards of quality, efficacy and safety of pharmaceutical products.
- The concept of bioequivalence forms the basis for approval of generic application, but it may also be applicable to hybrid application, extensions and variation applications, and to different formulations used during the development of a new medicinal product containing a new chemical entity.
- Hybrid applications rely on the results of preclinical tests and clinical trials of an approved reference medicinal product and include new data. These new data may include bioequivalence or comparative bioavailability data.
- Applications for extensions such as additional dosage forms, new strengths, new routes of administration often need support of bioequivalence in order to bridge data from the authorized reference medicinal product.
- During development of New Chemical Entity (NCE), the principle of bioequivalence may be applied in order to bridge data between different formulations e.g., between a formulation used in the pivotal clinical studies and the to-be-marketed formulation.

- Variations for a change in comparison or for significant manufacturing changes, which may affect drug bioavailability, may also require support of bioequivalence studies.
- Not only oral dosage forms such as tablets, capsules, and liquids, generic versions of other dosage forms, such as injections patches, inhalers, and others must also meet a bioequivalence standard.
- Sometimes, the form that was originally tested is modified for commercial reasons. For example, tablets may need to be made sturdier, flavoring or coloring may be added or changed, or inactive ingredients may be changed to increase consumer acceptance

DRUG PROFILE

TENOFOVIR

Tenofovir belongs to a class of antiretroviral drugs known as nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs), which block reverse transcriptase, an enzyme crucial to viral production in HIV-people and now it has been developed highly active against Hepatitis B virus.^{10, 19}

Tenofovir dipivoxil fumarate is a prodrug of Tenofovir, Its chemically (9-[(R)-[[bis(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate

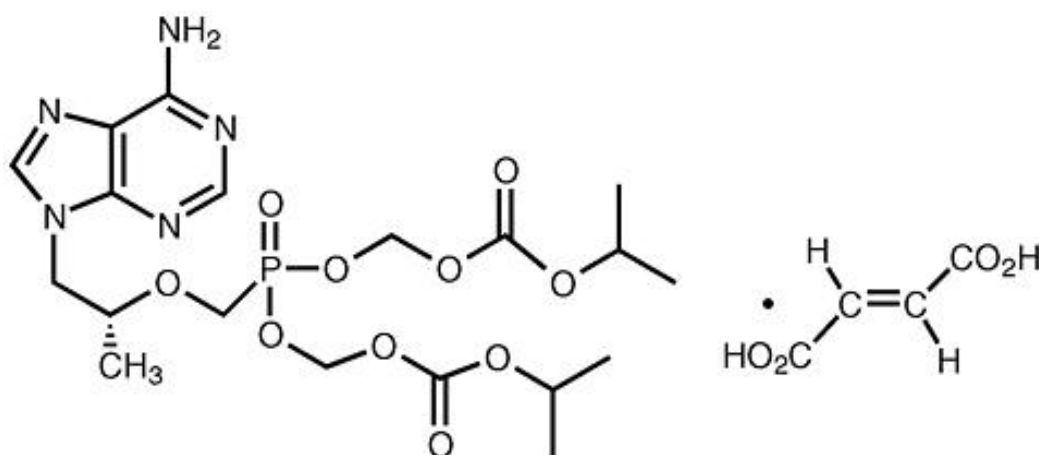
Molecular Weight:

635.52.

Molecular Formula:

$C_{19} H_{30} N_5 O_{10} P.C_4 H_4 O_4$

Structural Formula:



Physical properties:

Tenofovir disoproxil fumarate is a white to off white crystalline powder with a melting point 113-115°C and it is soluble in water.

Formulation:

Oral or enteral route is the most commonly employed route for drug administration as it is convenient, and economical. Tablets, pills, capsules, film coated, enteric coated and modified release formulations are some of the commonly available solid oral dosage forms designed according to its purpose.

Film coated tablet:²⁰

- ✓ Film coated tablets were developed as an alternative procedure to preparation of coated tablets.
- ✓ Film coated tablets better mechanical strength of the coating based on elasticity and flexibility, it is improve the disintegration time.
- ✓ To mask the taste odor (or) color of the drugs.
- ✓ To provide physical and chemical protection for the drugs.
- ✓ To avoid chemical incompatibilities

Tenofovir Pathway¹⁹

Tenofovir is taken up into the cell and is subsequently phosphorylated first by adenylate kinases and then by nucleoside diphosphate kinases into tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate is an analogue of deoxyadenosine triphosphate (dATP) and competes with dATP for binding to the viral DNA polymerase and subsequent incorporation into the growing DNA strand. Once incorporated into the DNA, tenofovir causes chain termination, thus preventing viral replication

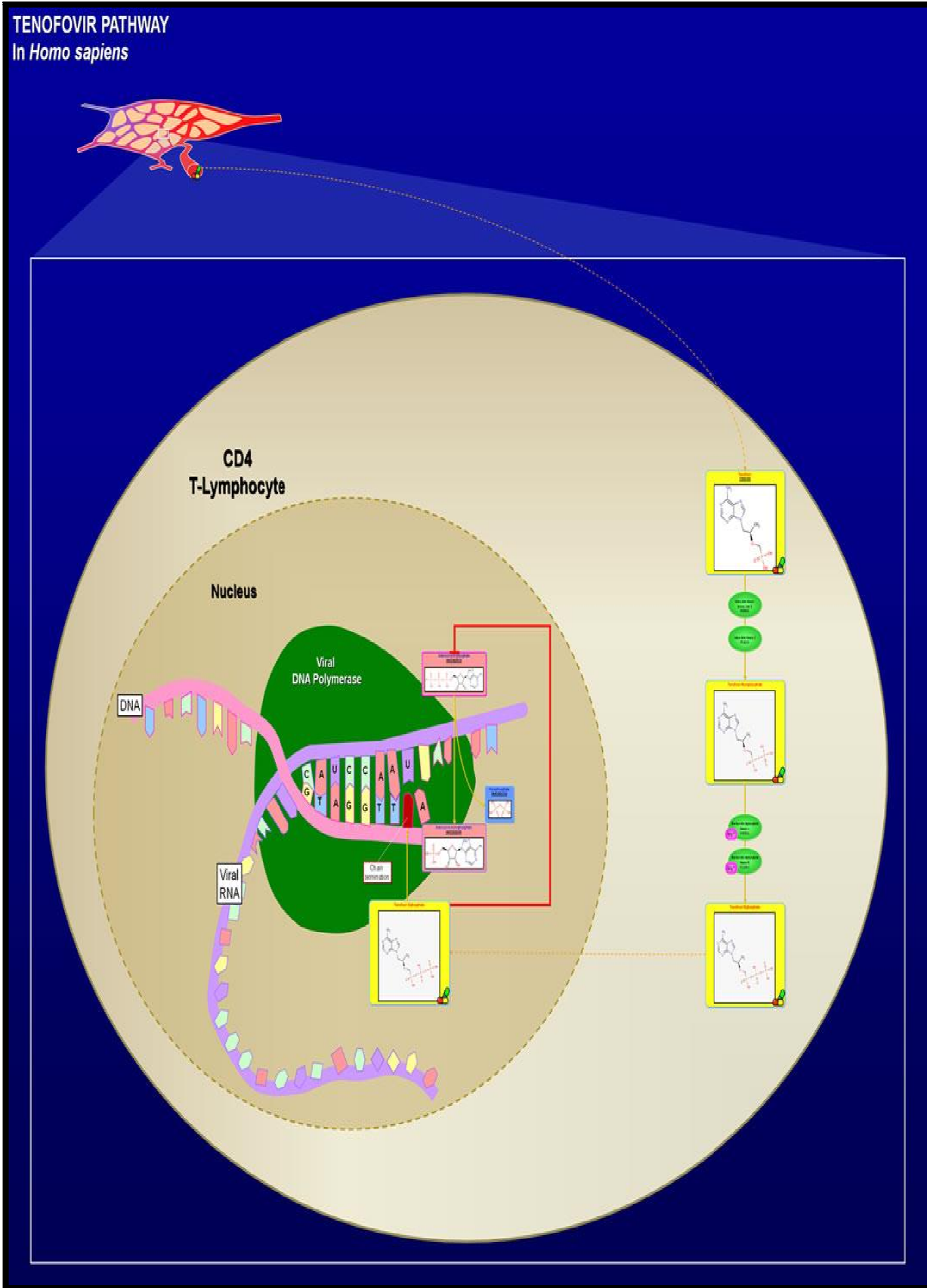


Fig-2.2 Tenofovir pathway SMP00419

Pharmacodynamic properties:

Tenofovir disoproxil fumarate is an oral prodrug of tenofovir, and an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α, β , and mitochondrial DNA polymerase γ .⁹

Mechanism of action:^{9,10}

Tenofovir disoproxil fumarate is an oral prodrug after conversion of Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Specifically, the drugs are analogues of the naturally occurring deoxynucleotides needed to synthesize the viral DNA and they compete with the natural deoxynucleotides for incorporation into the growing viral DNA chain. However, unlike the natural deoxynucleotides substrates, NRTIs and NtRTIs (Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors) lack a 3'-hydroxyl group on the deoxyribose moiety. As a result, following incorporation of an NRTI or an NtRTI, the next incoming deoxynucleotide cannot form the next 5'3' phosphodiester bond needed to the DNA chain. Thus, when an NRTI or NtRTI is incorporated, viral DNA synthesis is halted, a process known as chain termination. All NRTI and NtRTIs are classified as competitive substrate inhibitors.

Data pertaining to HIV:

HIV antiviral activity in vitro: The concentration of tenofovir required for 50% inhibition (EC₅₀) of the wild-type laboratory strain HIV-1 IIIB is 1-6 µmol/l in lymphoid cell lines and 1.1 µmol/l against primary HIV-1 subtype B isolates in PBMCs. Tenofovir is also active against HIV-1 subtypes A, C, D, E, F, G and O and against HIVBaL in primary monocyte/macrophage cells. Tenofovir shows activity against HIV-2, with EC₅₀ of 4.9 µmol/l in MT cells.

Data pertaining to HBV:

HBV antiviral activity in vitro: The in vitro antiviral activity against HBV was assessed in the HepG 2.2.15 cell line. The EC₅₀ values for tenofovir were in the range of 0.14 to 1.5 µmol/l with CC₅₀ (50% cytotoxicity concentration) values >100 µmol/l.

Pharmacokinetic properties:

Absorption:

Following oral administration of tenofovir disoproxil fumarate to HIV infected patients, tenofovir disoproxil fumarate is rapidly absorbed and converted to tenofovir. Administration of multiple doses of tenofovir disoproxil fumarate with a meal to HIV infected patients resulted in mean (%CV) tenofovir C_{max}, AUC_{0-∞}, and C_{min} values of 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml and 64.4 (39.4%) ng/ml, respectively. Maximum tenofovir concentrations are observed in serum within one hour of dosing in the fasted state and within two hours when taken with food. The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil fumarate in fasted patients was approximately 25%. Administration of tenofovir disoproxil fumarate with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in tenofovir AUC by approximately 40% and C_{max} by approximately 14%. Following the first dose of tenofovir disoproxil fumarate in fed patients, the

median C_{max} in serum ranged from 213 to 375 ng/ml. However, administration of tenofovir disoproxil fumarate with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir.²¹

Distribution:

Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of tenofovir was estimated to be approximately 800 ml/kg. After oral administration of tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir is distributed to most tissues with the highest concentrations occurring in the kidney, liver and the intestinal contents (preclinical studies). In vitro protein binding of tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 µg/ml.²²

Tenofovir disoproxil fumarate (DF) at a dose of 300 mg has a volume of distribution of 0.813 L/kg

Metabolism:

In vitro studies have determined that neither tenofovir disoproxil fumarate nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes. Moreover, at concentrations substantially higher (approximately 300-fold) than those observed in vivo, tenofovir did not inhibit in vitro drug metabolism mediated by any of the major human CYP450 isoforms involved in drug biotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarate at a concentration of 100 µmol/l had no effect on any of the CYP450 isoforms, except CYP1A1/2, where a small (6%) but statistically significant reduction in metabolism of CYP1A1/2 substrate was observed. Based on these data, it is unlikely that clinically significant interactions involving tenofovir disoproxil fumarate and medicinal products metabolised by CYP450 would occur.

Elimination

Tenofovir is primarily excreted by the kidney by both filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 230 ml/h/kg (approximately 300 ml/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/h/kg (approximately 210 ml/min), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4).

Adverse Effects:¹⁹

Assessment of adverse reaction for tenofovir disoproxil fumarate is based on safety data from clinical studies and post marketing experience.

❖ HIV-clinical study data is based on ,

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis.

Reduced Bone Mineral Density- Clinical trials in HIV-1 infected children .

❖ Hepatitis B –clinical study data is based on chronic condition exacerbations of hepatitis

❖ Gastrointestinal (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea)

Clinical uses of Tenofovir:

HIV-1 infection:

Tenofovir is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infected in adults and paediatric patients 2 years of age and older.

Tenofovir used to treat HIV-1 infected person as combination therapy according to NACO second line drugs (TENOFIVIR+ABACAVIR)and it is effective in lamivudine resistant cases.

Chronic Hepatitis B

Tenofovir is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults and paediatric patients 12 years of age and older.

Compensated liver disease, with evidence of active viral replication, persistently elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels and histological evidence of active inflammation and/or fibrosis

Finally, the purpose of BA/BE studies is to find whether the test formulation gives a blood profile identical to the reference standard product or not. Due to the limitation in sampling techniques the resultant blood-levels curve is influenced by both the number and duration of blood samples obtained in any study. Unfortunately, due to biological and experimental variations, some differences always exist and it is necessary to ascertain whether these differences are occurrences or due to actual differences in treatment administration to the subjects. Statistical methods are used to evaluate the data on order to identify the different sources of variation and if possible to measure the contribution of each identified variable and isolate the specific observation

The conclusion is that clinical studies are not the optimum choice for comparison of formulations and an alternative method had to be developed, which is the pharmacokinetic approach. The advantage of a pharmacokinetic approach is the definition of the plasma/serum concentration of the drug. These bioequivalence studies solve many of the problems encountered with clinical testing and they lead to the development of more advantageous clinical trials benefiting the manufacturer and the patient.

STUDIES PERFORMED IN TENOFOVIR

1. Single dose Bioequivalence of a new fixed –dose combination tablet containing Tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine, bioequivalence study was conducted by Feleder Ethel et al. This study a randomized, single centre, open label, single dose two way crossover bioequivalence study in 40 healthy adults subjects was conducted. In this study plasma levels of tenofovir and lamivudine were determined by a validated HPLC/Fluorescence assay and validated HPLC/UV assay. The study indicated that the test preparation was bioequivalent to the reference product.²¹
2. Pharmacokinetic study of Tenofovir Disoproxil Fumarate combined with Rifampin in healthy volunteers, this study was conducted by J.A.H. Droste. Tenofovir was studied in combination with rifampin in 24 healthy subjects in a multiple –dose, open label, single –group two period study. According to this study co – administration of rifampin and tenofovir did not result in changes in the values of the tenofovir pharmacokinetic parameters and it was found that the test and the reference products were bioequivalent.²²

3. Manish Yadav et al. investigated the selective determination of antiretroviral agents Tenofovir, Emtricitabine , and lamivudine in human plasma by a LC-MS-MS method for a Bioequivalence study in healthy Indian subjects . The method is fully validated for its sensitivity, selectivity, accuracy, and precision. It is successfully applied to a bioequivalence study of [300(TFV) +200(FTC) + 300(3TC)] mg tablet formulation in 43 healthy human subjects under fasting conditions. The study indicated that the test preparation was bioequivalent to the reference preparation.²³

4. Kumar pradeep et al validated HPTLC method for the determination of tenofovir as bulk drug and pharmacokinetics dosage form. This method was validated according to various ICH parameter like linearity, accuracy, precision, limits of detection and limits of quantification. The test and reference products were found to be a chemically equivalent²⁴

OBJECTIVES

1. To compare the bioavailability of tenofovir film coated tablets with the conventional dosage form given in equivalent doses.
2. To estimate the serum concentration of film coated tablet of tenofovir (test) and conventional tenofovir (reference) through bio-analytical method validation using LC-MS/MS.
3. To monitor the adverse events and ensure safety of the subjects.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at Azidus Laboratories Ltd., located at Rathnamangalam, vandalur, Chennai-48 in collaboration with Institute of Pharmacology, Madras Medical College Chennai.

Study Design:

An open label, balanced, randomized, two treatment, three sequence, three period, single dose, cross over, Semi-replicate, oral bioequivalence pivotal study under fed conditions.

Study Type:

Prospective Bioequivalence study

Study centre:

Azidus Laboratories Ltd., located at Rathnamangalam, vandalur, Chennai-48 in collaboration with Institute of Pharmacology, Madras Medical College Chennai.

Sample Size: 36.

Study Population:

Healthy adult, male subjects

Study Period:

03 period-minimum washout period 7 days

Study Duration:

6 months.

Ethical consideration:

The protocol was prepared and submitted to the Independent Ethical Committee, Azidus Laboratories Ltd, Chennai and approval was obtained.

The volunteers were intimated by the word of mouth and were asked to come to Azidus laboratories screening room. They were explained about the study procedure and purpose. Written informed consent was obtained from those who were willing to participate in the study. Then, they underwent screening by medical history, clinical examination and laboratory investigations.

Inclusion Criteria:

- ❖ Age: 20-45 years.
- ❖ Gender: Healthy adult male subjects.
- ❖ Body Mass Index: 18.50 – 30.00 Kg/m²
- ❖ Subject should be non-vegetarian
- ❖ Subject with no evidence of any disease during screening.
- ❖ Subject with screening laboratory values in normal limits.
- ❖ Negative alcohol breath analysis(to be performed on day of check in during each period and during ambulatory)

Exclusion Criteria:

- ❖ Subject incapable of understanding the informed consent.
- ❖ History of any major surgical procedure in the past 3 months.
- ❖ History of diabetes mellitus, tuberculosis and systemic hypertension.
- ❖ History of dysphagia.
- ❖ Vegetarian.
- ❖ History of any medical disorder that is of significance in the investigator's opinion.
- ❖ History of hypersensitivity to Tenofovir and related drugs or excipients in the formulation (if the excipients are known).
- ❖ History of allergy to vegetables and / or food substances and / or any other manifestations suggestive of hypersensitivity reactions
- ❖ Present or past history of intake of drugs* which potentially modify kinetics / dynamics of Tenofovir or any other medication judged to be clinically significant by the investigator.
- ❖ Consumption of grapefruit / its products within 10 days prior to the start of study.
- ❖ Intake of any prescription drug or over-the counter (OTC) drugs within 4 weeks prior to study and / or intake of any drug* in the past that could affect the kinetics or dynamics of Tenofovir in view of investigator.
- ❖ Subject with clinically significant abnormal values of laboratory parameters.
- ❖ Subject who had participated in any other clinical study during the last 3 months

- ❖ Subject who had bled in the past 3 months from the date of start of study either for blood donation or for any other reason.
- ❖ History of habituation to coffee, tea or other xanthine containing products and inability to withhold the intake during the - in house - stay.

*Hepatic microsomal enzyme inducers (which can reduce the systemic bioavailability) Barbiturates, carbamazepine, Ethanol, inhalational anesthetics, Griseofulvin, phenytoin, primidone, Rifampicin,

SCREENING LABORATORY TEST

The following laboratory investigations were performed at screening.

Screening Laboratory tests

Biochemistry

- ❖ Blood Sugar-Random
- ❖ Serum Urea
- ❖ Creatinine
- ❖ Total Cholesterol
- ❖ Triglycerides(non-fasting)
- ❖ Serum Bilirubin (Total)
- ❖ Serum Bilirubin (Direct)
- ❖ Serum Bilirubin(Indirect)
- ❖ Uric acid
- ❖ ALT
- ❖ AST
- ❖ Alkaline Phosphatas
- ❖ Total Protein
- ❖ Albumin
- ❖ Globulin
- ❖ A/G Ratio
- ❖ LDH
- ❖ Gamma GlutamylTransferase
- ❖ Sodium
- ❖ Potassium
- ❖ Chloride
- ❖ Calcium
- ❖ Beta-HCG (serum pregnancy test)
(in case of females)

Serology

- ❖ HIV 1 & 2
- ❖ Hepatitis B surface antigen
- ❖ Hepatitis C antibody
- ❖ Syphilis

Haematology

- ❖ Total W.B.C. count
- ❖ Differential leukocyte count
- ❖ Total R.B.C. count
- ❖ Haemoglobin
- ❖ Haematocrit (PCV)
- ❖ Platelets count
- ❖ ESR (1st Hour)
- ❖ Blood Grouping & Rh Typing

Urine (routine analysis)

- ❖ Turbidity
- ❖ Colour
- ❖ RBCs
- ❖ Bilirubin
- ❖ Urobilinogen
- ❖ Ketone
- ❖ Protein
- ❖ Nitrite
- ❖ Glucose
- ❖ pH
- ❖ Specific Gravity
- ❖ Microscopic Examination
(Leucocytes & Epithelial cells)

Others

- ❖ Chest X ray PA view
- ❖ ECG in 12 leads
- ❖ Urine drugs of abuse*
- ❖ Alcohol breath analysis test
- ❖ Urine pregnancy test (in case of females)

STUDY PROCEDUE:

The study was conducted after obtaining approval from the Independent Ethics Committee (IEC). Prospective volunteers were explained about the study procedure and purpose. After obtaining written informed consent from willing participants, they were subjected to screening by history, clinical examination and laboratory investigations.

HOUSING:

In all periods, the subjects were housed in the clinical facility, minimum 12 hours prior to dosing until 48 hours post dose. All subjects were maintained in a fasting state for a minimum 8 hours prior to dosing.

- ✓ Subjects were admitted at least 12 hours before the proposed time of drug administration.
- ✓ After drug administration, subjects had to stay for atleast 48 hrs. The duration of stay in each period (from subject check-in to check-out) was 60hrs, spreading over a period of 4 days.

DIET& WATER:

- ✓ After check-in, subjects will receive standard dinner after which they will be required to fast overnight for at least 8 hours.
- ✓ .Being a fed study, subjects will be served a high fat, high calorie breakfast 30 minutes prior to dosing
- ✓ The subjects are required to consume all the food served in the high fat, high calorie breakfast.

- ✓ The subjects will receive standard food approximately at 04.00, 08.00, 12.00, 24.00, 28.00, 32.00 and 36.00 hrs post dose
- ✓ Drinking water will not be permitted one hour before dosing and until one hour post-dose, at all other times drinking water will be permitted ad libitum.

RANDOMIZATION:

Study subjects will receive any of the two investigational products in each of the study periods. The order of receiving the test and reference product for each subject will be according to the randomization schedule. The randomization schedule will be generated by using SAS®. Each study subject will be randomly assigned to one of the following dosing sequences.

	Period I	Period II	Period III
Sequence I	T	R	R
Sequence II	R	T	R
Sequence III	R	R	T

* T- Test

* R- Reference

PERIOD I:

Pre-Dosing Day:

The subjects who fulfilled the selection criteria were enrolled in the study. The subjects were asked to come one day prior to the study for admission. On admission the vital parameter were recorded. They were provided with standard food throughout the study period. The subjects were made of fast for 8 hours prior to dosing.

Fed Breakfast Menu:

S. No.	Session	Meal Menu Items with unit	
1	Break fast	Toasted Bread + butter	2 slices + 20g butter
		Fried Egg	2 No.s (70g)
		French Potato fries	75 g
		Milk with Sugar 1 tsp	240 ml
		Fried Chicken	100g

Dosing Day:

At 8 0' clock in the morning on the dosing day, blood sample was taken from the anterior cubital vein of the forearm for estimating the pre dose concentration. Being a fed study, subjects will be served a high fat, high calorie breakfast 30 minutes prior to dosing. At 9 0' clock dosing was done as per randomization schedule for 36 subjects with two minute intervals between the subjects.

During dosing, tablet were given orally as a single dose of Test product (T) or Reference product (R) will be administered to subjects in sitting posture at fixed time points starting from 09.00 AM, in each period as per the randomization schedule. Study medication will be administered with 240 ± 02 ml of water, at ambient temperature in each period by trained personnel in the presence of Investigator/study physician. This activity will be followed by mouth check to assess the compliance to dosing. The subjects were asked to be sitting posture for first four hours following drug administration and were asked not to do any activity. Subjects were enquired for their well-being after drug administration by a questionnaire. Vitals signs were checked at 0, 2,4,6,12,and 24 hours post dose. Adverse events were monitored according to its severity. At the end of 60 hours, the volunteers were discharged. They were asked to come again for admission after a 07 day washout period for period II.

Washout period: 7 days.

PERIOD II:

Per-dosing day:

- ✓ The subjects enrolled were instructed to come one day prior to the study day for admission.
- ✓ On admission, the vital signs were recorded.
- ✓ Dinner was provided and the subjects fasted overnight for at least 8 hours prior dosing.

Dosing Day:

- ✓ 8 AM an intravenous cannula was inserted in forearm vein for blood collection and pre-dose blood sample was collected for estimating the pre-dose concentration. Vital signs were recorded.
- ✓ Being a fed study, subjects will be served a high fat, high calorie breakfast 30 minutes prior to dosing.
- ✓ 9 AM Dosing was done as per randomization schedule. One tablet of Tenofovir 245 mg either test or reference was administered with 240 ml of water under direct observation
- ✓ The remaining procedure were followed as same period I
- ✓ At the end of 48 hours, the volunteers were discharged.

PERIOD III :

- ✓ After completion of the second period, the subjects were asked to come again for admission after 7-days wash out period. The remaining procedures were followed in the same way as in period I.
- ✓ After completion of the study, blood samples were collected for drug analysis to confirm that the drug has been eliminated completely from the physiological system.
- ✓ The laboratory post study values were compared with per-study laboratory test values. If any clinically significant changes were seen, the subjects were followed up and appropriate medical treatment provided.

METHODS OF BLOOD SAMPLE COLLECTION

Before dosing:

Blood samples were collected through an indwelling cannula placed in forearm vein. If there was difficulty in obtaining through intravenous cannula, blood samples were obtained by direct venous puncture.

While collecting blood sample, after insertion of the cannula and after withdrawal of every sample of blood, 0.5 ml of heparinised saline (10 IU/ml) was injected to maintain the potency of cannula. After discarding the initial 0.5 ml of blood, the required volume of blood was collected. Blood samples were collected using pre-labelled vials containing K₃ EDTA.

In each period 21 samples were collected from each subject as per the following schedule. The pre-dose samples were collected within 01 hour prior to drug dosing.

The post-dose samples were collected at 00.00 hour (pre-dose), 00.25, 00.50, 00.67, 01.00, 01.25, 01.50, 01.75, 02.00, 02.25, 02.50, 02.75, 03.00, 04.00, 06.00, 08.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 and 72.00 hours post dose (Total of 22 samples - 4 ml each). First 21 samples will be collected as in-house samples and 72.00 hr sample will be collected as ambulatory sample. First 19 blood samples will be collected through an indwelling cannula placed in a forearm / arm and remaining 3 blood samples will be collected through direct vein puncture. The post-dose samples will be collected within 2 minutes of the scheduled time where the end time of collection to the nearest minute would be recorded. Any deviations above two minutes would be recorded as blood sampling deviation.

Total Blood Withdrawn

The total volume of blood draw from each subject during the study will not exceed 308.5 ml. [22x4mlx3 = 264 ml] + [0.5 ml discarded for first 19 blood draws 19x0.5mlx3 = 28.5 ml] + [screening =10 ml] + [post study safety evaluation = 6 ml] = 308.5 ml.

Sample Handling and Processing:

Blood samples collected during the study will be kept for 30 minutes under room temperature and then centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes at $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Serum will be separated into double aliquots and stored at about -20°C or colder in Clinical unit. The first aliquot will have 1.0 ml of serum and the second aliquot, the remaining serum.

Post study procedure:

Following tests were performed at the end of period III,

1. Hematology — Hemoglobin in %, Platelet Count, PCV.
2. Liver functions— SGOT, SGPT
3. Serum Chemistry — Random Blood Sugar, Urea, Creatinine.

Physical examination, vital parameter assessment and wellbeing assessment were performed to all study subjects during each period & during check-out, to ensure safety of the study.

The laboratory post study values were compared with pre-study laboratory test values. If any clinically significant deviations were seen, the subjects were followed up and appropriate medical care was provided.

BIOANALYTICAL METHODOLOGY^{25,26}

A validated Liquid Chromatography and Mass Spectroscopy (LC-MS/MS) method was employed for the estimation of Tenofovir in serum. Samples with drug concentration greater than upper limit of the validated range of the analysis were diluted using the appropriate drug free biological fluid and reanalysed by dilution integrity testing.

Incurred sample analysis was carried out for a minimum 10% of total study samples. Samples, which were below the lower limit of quantification (LLOQ) was reported as below limit of quantification (BLQ).

As first 36 subjects completed all the three periods of the study Standby subjects were not considered for Bioanalysis, Pharmacokinetic and Statistical Analysis as per the approved protocol.

INSTRUMENT

Mass Spectrometric Conditions

Agilent Infinity 1290-Binary Pump, Auto Sampler, Degasser, Agilent 6460 Triple Quad LC/MS.

S.No	Parameter	
1	Ion Source	ESI+Agilent Jet Stream
2	Polarity	Positive
3	Gas Temp (°C)	300
4	Gas Flow (l/min)	5
5	Nebulizer (psi)	45
6	Sheath Gas Temp (°C)	350
7	Sheath Gas Flow (l/min)	11
8	Capillary (V)	4000
9	Nozzle Voltage (V)	500

Multiple Reacting Mode Conditions

S. No.	Parameter	Tenofovir	AdefovirDipivoxil
1	Precursor Ion	288.1	274.1
2	Product Ion	176.1	162
3	Fragmentor (V)	105	100
4	Collision Energy (V)	25.00	30.00

Chromatographic Conditions:

S.No.	Parameters	
1	Column	Synergi Polar-RP, 150x2mm, 4 μ
2	Mobile Phase	0.2% of Formic Acid in water: Methanol/95:5(v/v)
3	Flow Rate	0.3 mL/minute
4	Autosampler Temperature	5°C
5	Column Oven Temperature	30°C
6	Injection volume	2 μ L
7	Run Time	4mins

VALIDATION METHOD OF TENOFOVIR:

Bioanalytical procedure:

Materials Required:

- ❖ Tenofovir (Working Standard)
- ❖ Adefovir (Internal Standard)
- ❖ Sodium Carbonate (General Reagent)
- ❖ Methanol (HPLC Grade)
- ❖ Formic Acid (General Reagent)
- ❖ Milli-Q water(Type I)
- ❖ Cartridge MAX 30mg/1cc

Preparation of Reagents and Solutions

Preparation of Diluent : [Methanol: Water / 50:50 (v/v)] :

Transfer 50 mL of Methanol and 50mL of Type I Milli-Q water into 100 mL reagent bottle, mix well and sonicate it for 5 minutes.

Preparation of 50 mM Sodium Carbonate:

Weigh exactly 0.5299 gm of Sodium Carbonate transfer into a 100mL reagent bottle. Add 100 mL of Type 1 milli Q water and filter through 0.2 µm membrane filter sonicate for 10 minutes.

Preparation of 2% Formic acid in Methanol:

Transfer 2mL of Formic acid into 100mL of Reagent bottle which containing 98 mL of Methanol. Mix well the reagent bottle and sonicate for 5 minutes.

Preparation of 0.2% of Formic Acid in water:

Transfer 2mL of Formic Acid into 1000mL of Reagent bottle which containing 998ml of Water. Mix well the reagent bottle and sonicate for 5 minutes.

Preparation of Mobile phase [0.2% of Formic Acid in water:Methanol/95:5(v/v)] :

Transfer 950mL of above solution A in clean 1000mL reagent bottle and add 50mL of Methanol. Mix well and sonicate for 5 minutes.

Preparation of Needle Wash: (Water: Methanol/ 90:10(v/v)):

Transfer the 900ml of Water in 1000ml of reagent bottle containing 100ml of Methanol and mix well the reagent bottle.

STOCK SOLUTION PREPARATION:

Preparation of Tenofovir Stock Solution:

Weigh accurately about 10 mg of Tenofovir and transfer into a 10mL volumetric flask.

Dissolve it in Type I Milli-Q Water and make up the volume with the same to produce a solution of 1mg/mL strength of Tenofovir.

Preparation of AdefovirDipivoxil (IS) Stock Solution:

Weigh accurately about 10mg of AdefovirDipivoxil and transfer into a 10 mL volumetric flask. Dissolve it in Type I Milli-Q Water and make up the volume with the same to produce a solution of 1mg/mL strength of AdefovirDipivoxil.

Note: Actual concentration of Stock Solutions may vary depending upon the amount of compound weighed and the purity of the compound

Preparation of Tenofovir CC Samples Stock Dilutions:

From Tenofovir stock solution, diluents ranging from 472.7268 ng/mL- 43290.00ng/ML with (methanol : water/ 50:50), v/v provided in the Table No.1 were prepared.

Table No. 1 - Stock Dilution for Tenofovir Calibration Standards

Initial Stock Conc. (ng/ml)	Volume stock taken(mL)	Volume Diluent added(mL)	Total volume of solution(mL)	Final stock Conc (ng/ml)
962000.0000	0.45	9.55	10.000	43290.0000
43290.0000	8.00	2.00	10.000	34632.0000
34632.0000	6.50	3.50	10.000	22510.8000
22510.8000	6.00	4.00	10.000	13506.4800
13506.4800	4.00	6.00	10.000	5402.5920
5402.5920	5.00	5.00	10.000	2701.2960
2701.2960	3.50	6.50	10.000	945.4536
945.4536	5.00	5.00	10.000	472.7268

PREPARATION OF CALIBRATION STANDARDS AND QUALITY CONTROL SAMPLES

Tenofovir Calibration Standards in Human Serum:

From Tenofovir CC Stock Dilutions made as per Section 5.4.2, prepare Calibration Standards in Human Serum by ranging from 9.4545ng/mL – 865.8000 ng/mL, as provided in the Table No.2.

Note: Stock concentrations may vary depending upon the amount of compound weighed and the purity of the compound

Table No.2 Tenofovir calibration standards in Human serum

S.No	Initial Solution ID	Initial Stock Conc. (ng/mL)	Volume of Stock taken (mL)	Volume of Serum added (mL)	Total Volume of Final Solution (mL)	Final Stock Conc. (ng/mL)	Final solution ID
1	SS1	43290.0000	0.200	9.800	10.000	865.8000	STD-8
2	SS2	34632.0000	0.200	9.800	10.000	692.6400	STD-7
3	SS3	22510.8000	0.200	9.800	10.000	450.2160	STD-6
4	SS4	13506.4800	0.200	9.800	10.000	270.1296	STD-5
5	SS5	5402.5920	0.200	9.800	10.000	108.0518	STD-4
6	SS6	2701.2960	0.200	9.800	10.000	54.0259	STD-3
7	SS7	945.4536	0.200	9.800	10.000	18.9091	STD-2
8	SS8	472.7268	0.200	9.800	10.000	9.4545	STD-1

Stock concentrations may vary depending upon the amount of compound weighed and the purity of the compound, but it should not be less than 9.4545 ng/mL and not more than 865.800 ng/mL.

Preparation of AdefovirDipivoxil (IS) Stock Solution:

Weigh accurately about 10mg of AdefovirDipivoxil and transfer into a 10 mL volumetric flask. Dissolve it in Type I Milli-Q Water and make up the volume with the same to produce a solution of 1mg/mL strength of AdefovirDipivoxil. Fill the respective 'SOP Forms' and label the solution as per relevant SOP.

Note: Actual concentration of Stock Solutions may vary depending upon the amount of compound weighed and the purity of the compound.

Preparation of AdefovirDipivoxil (IS) Stock Dilutions:

From AdefovirDipivoxil Stock Solution, as per Section 5.3.2, prepare Working Concentration of the

Table No. 3 – Stock Dilution for AdefovirDipivoxil

Initial Solution ID	Initial Stock Conc. (µg/mL)	Volume Taken (mL)	Volume of Diluent (mL)	Total Volume of Final Solution (mL)	Final Stock Conc. (µg/mL)	Final solution ID
STOCK A	1000.0000	0.500	9.500	10.0000	50.0000	STOCK B

Internal Standard Solution (about 50 µg/mL) as provided in the Table No.4.

QUALITY CONTROL (QC) SAMPLES:**Preparation of Tenofovir QC Samples Dilutions:**

From Tenofovir Stock Solution made as per Section 5.3.1, prepare Stock Dilutions ranging from 490.2352ng/mL –33670.0000 ng/mL with (Methanol: Water / 50:50), as provided in the Table No.4.

Table No. 4 - Stock Dilution Tenofovir Quality Control Samples:

S.No	Initial Solution ID	Initial Stock Conc. (ng/mL)	Volume of Stock taken (mL)	Volume of Diluent added (mL)	Total Volume of Final Solution (mL)	Final Stock Conc. (ng/mL)	Final solution ID
1	QC STD 1	962000.0000	0.35	9.65	10.000	33670.0000	QC1
2	QC1	33670.0000	5.20	4.80	10.000	17508.4000	QC2
3	QC2	17508.4000	4.00	6.00	10.000	7003.3600	QC3
4	QC3	7003.3600	2.00	8.00	10.000	1400.6720	QC4
5	QC4	1400.6720	3.50	6.50	10.000	490.2352	QC5

PREPARATION OF TENOFOVIR QUALITY CONTROL SAMPLES

IN HUMAN SERUM:

Tenofovir Quality Control Samples in Human Serum: From Tenofovir QC Stock

Dilutions made as per Section 5.4.3, prepare Quality Control samples in Human Serum

ranging from, 9.8047ng/mL – 673.4000ng /mL as provided in the Table No.5

Table No. 5-Tenofovir Quality Control samples in Human Serum

S.No	Initial Solution ID	Initial Stock Conc. (ng/mL)	Volume of Stock taken (mL)	Volume of Serum added (mL)	Total Volume of Final Solution (mL)	Final Stock Conc. (ng/mL)	Final solution ID
1	QC 1	33670.0000	0.200	9.800	10.000	673.4000	HQC
2	QC 2	17508.4000	0.200	9.800	10.000	350.1680	MQC
3	QC 4	1400.6720	0.200	9.800	10.000	28.0134	LQC
4	QC 5	490.2352	0.200	9.800	10.000	9.8047	LOQQC

SAMPLE PREPARATION

Extraction Type – Liquid - Liquid Extraction²⁷

- ❖ Withdraw the CC/QC samples from intended storage area and keep for thawing at room temperature.
- ❖ Aliquot 100 µL of sample to labeled RIA vials
- ❖ Add 50 µL of internal standard (AdefovirDipivoxil 50µg /mL) into all the samples except blank and vortex.
- ❖ Conditioning: Condition the cartridge (Oasis MAX 30mg/1cc) with 1 mL of methanol.
- ❖ Equilibration: Equilibrate the cartridge with 1 mL of Type I MilliQ Water.
- ❖ Loading: Load the Sample into Cartridge.
- ❖ Washing I: wash the cartridge with 1 mL of 50 mM Sodium Carbonate.
- ❖ Washing II: wash the cartridge with 1 mL of 100% Methanol.
- ❖ Dry the cartridge 5-10 minutes.
- ❖ Elution: Elute 2times with 300µl of elution solvent (2% formic acid inMethanol).
- ❖ Evaporate the eluent at 40° C by using Low Volume Evaporator at 15 psi.
- ❖ Reconstitute the dried residue with 0.2 mL of Mobile phase [0.2% of Formic Acid in water:Methanol/95:5(v/v)].
- ❖ Transfer the sample into appropriately labeled auto sampler vials and load the samples into LCMS/MS.

Tenofovir-Analytical Data Processing

The concentration of unknown is calculated from the following equation by utilizing linear regression with $1/x^2$ as weighting factor.

$$Y = mX + b$$

Where, Y = Peak area ratio of Tenofovir.

X = Concentration of Tenofovir.

m = Slope of the Calibration Curve.

b = Intercept of the Calibration Curve

PHARMACOKINETIC ANALYSIS

Pharmacokinetic analysis was done by Non- compartmental method of analysis using the WinNonlin® Version 5.3.

The following pharmacokinetic parameters were calculated–

Primary pharmacokinetic parameters:

C_{max} :

Maximum measured plasma concentration over the time span specified.

AUC_{0-t}:

The area under the plasma concentration versus time curve, from time zero to the last time point with measurable concentration, calculated by the linear trapezoidal method.

AUC_{0-∞}:

The area under the plasma concentration versus time curve, from time zero to time infinity. AUC_{0-∞} is calculated as the sum of the AUC_{0-t} plus the ratio of the last measurable concentration to the elimination rate constant.

Secondary Pharmacokinetic parameters:

T_{max}:

Time of maximum measured plasma concentration. If the maximum value occurs at more than one point, T_{max} is defined as the first point with this value in each period.

K_{el}:

Apparent first order elimination or terminal rate constant calculated from a semi-log plot of the plasma concentration versus time curve.

T_{1/2}:

Time required for the plasma drug concentration to decrease by one half of the drug. If pre-dose concentration was found to be less than or equal to 5% of mean C_{max}, the value was considered as such for calculation. If the pre-dose concentration of a subject is more than 5% of C_{max}, the respective subject will be dropped from bioequivalence analysis.

While Pharmacokinetic data is reported, the number of points of the terminal log-linear phase used to estimate the terminal rate constant (K_{el}) will be reported.

AUC_{0-t} shall cover at least 80% of AUC_{0-∞}. Subjects will not be excluded from the statistical analysis if AUC_{0-t} covers less than 80% of AUC_{0-∞}.

STATISTICAL ANALYSIS

The descriptive statistics such as mean, standard deviation, geometric mean and coefficient of variation were reported for the relevant pharmacokinetic parameters, C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ and secondary parameters, T_{max} , $t_{1/2}$ and K_{el} were estimated for both Test and Reference products.

Analysis of variance (ANOVA):^{28, 29}

ANOVA was performed using the SAS® statistical software (version: 9.2) General linear model (GLM) procedure. The Ln-transformed pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$) were analysed using an ANOVA model with the main effects of treatment, period and sequence as fixed effects and subjects nested within sequence as random

A separate ANOVA model was used to analyse each of the parameters. The sequence effect was tested at the 0.10 level of significance using the subjects nested within the sequence mean square from the ANOVA as the error term. As other main effects were tested at the 0.05 level of significance against the residual error (mean square error) from the ANOVA as the residual error.

Sum of squares (Type III) was reported and probability values (P) were derived from it. For all analyses, effects were considered statistically significant, if the probability associated with “F” was less than 0.05.

90 % Confidence Intervals(CI):

Consistent with the two one-sided tests for bioequivalence, 90% confidence intervals for the difference between the test and reference means was calculated for the untransformed data and log transformed data.

The confidence limits were expressed as percentages of the least square mean (LSM) of the reference product. Using the confidence limits of the above CI and the LSM of the reference product, an approximate 90% CI for the ratio of the test and reference product means was calculated.

Intra-subject variability:

The intra-subject variability for each of the pharmacokinetic parameters reflect the residual variability after accounting for the difference between the subjects, periods, and treatments and was reported in terms of the overall co-efficient of variation (CV%), and separately, from the ANOVA results using both untransformed and log-transformed data using the formula,

$$\text{Untransformed data} = 100 * (\text{EMSE} - 1)^{1/2}$$

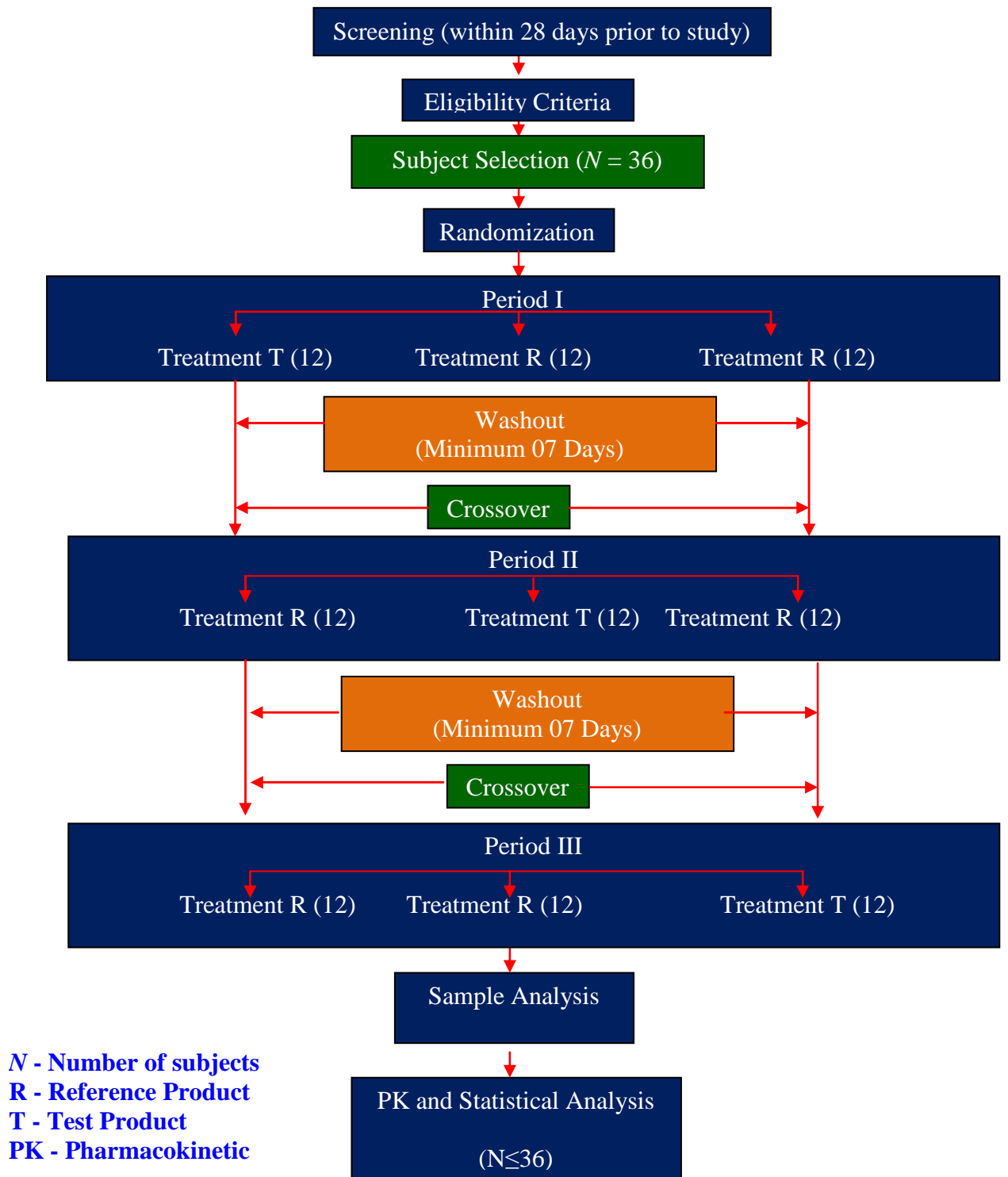
Where, MSE is mean square error

Bioequivalence criteria:

Based on the statistical results of 90% confidence intervals of the ratios of the means (Test/Reference) for Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{\max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, conclusion was drawn to find whether the test product is bioequivalent to the reference product or not.

Bioequivalence was concluded, if the Test to Reference (T/R) ratios and the 90% confidence interval for the ratios for the means fall within the acceptance range of 80% - 125% for the pharmacokinetic parameters, C_{\max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$.

STUDY FLOW CHART



RESULTS

This single oral dose comparative Bioavailability and Bioequivalence study was undertaken to evaluate the bioequivalence and also, to monitor the adverse events of test product Tenofovir 245mg tablets in healthy subjects.

The study was designed to evaluate and compare the relative bioavailability of test and reference products of Tenofovir.

In this three period three way cross over study, 36 subjects who met the study inclusion and exclusion criteria were enrolled.

There was a washout period of 7 days between each of the three periods. The overall duration of the study was 19 days including the wash out period. Blood samples were collected at the predetermined time points to elicit the pharmacokinetic profiles of Tenofovir.

In this study, Test and Reference product containing Tenofovir were evaluated for the safety upon single dose administration to normal healthy adult male subjects under fed conditions.

Vital parameters measured at the scheduled time intervals were normal and within the acceptable range for all study subjects.

There was no death or serious adverse event reported in this study.

The Serum concentration level of Tenofovir was determined by a validated LC-MS/MS method.

Pharmacokinetic analysis of test and reference products were evaluated based on measured Serum concentration of the drugs using Non compartmental Model of WinNonlin[®] v 5.3. Primary pharmacokinetic parameters like C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and secondary pharmacokinetic parameters like T_{max} , K_{el} , and $T_{1/2}$ were calculated.

The statistical analysis was performed using the SAS[®] statistical software (version: 9.2)

Pharmacokinetic Parameters

The pharmacokinetic parameters were estimated by using WinNonlin Software version 5

TABLE-6: Mean values of various pharmacokinetic parameters for Tenofovir

Parameters (Units)	Tenofovir (Mean \pm SD)	
	Test	Reference
C_{max} (ng/ml)	396.477 \pm 162.352	428.78 \pm 161.184
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	3233.891\pm 900.866	3348.358 \pm 923.034
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	3619.509 \pm 987.754	3755.528 \pm 989.920
T_{max} (hr)	1.941\pm1.134	1.856 \pm 1.002
K_{el} (hr ⁻¹)	0.041\pm 0.011	0.038\pm 0.011
$T_{1/2}$ (hr)	18.168\pm 4.610	19.922\pm 6.248
$AUC_{\%Extrap_obs}$	10.732 \pm 4.250	11.074 \pm 4.355

Tenofovir: **C_{\max} --Peak or maximal serum concentration (C_{\max}):**

Mean values (\pm SD) of C_{\max} for Tenofovir, treatment Test was 396.477 ± 162.352 ng/ml & for Reference was 428.78 ± 161.184 ng/ml.

The Test / Reference (T/R) ratio of least square mean of log transformed C_{\max} was found to be 92.12% with 90% confidence interval LCL=83.71 % and UCL= 101.38 % therefore, 90% CI lies within the 80-125% window.

 AUC_{0-t} --Area under the concentration-time curve:

Mean values (\pm SD) of AUC_{0-t} for Tenofovir, treatment T was 3233.891 ± 900.866 ng.h/ml & for Reference was 3348.358 ± 923.034 ng.h/ml.

The geometric mean ratio (AUC_T/AUC_R) was found to be 96.21 and the Confidence Interval for AUC_{0-t} (Test versus Reference) of Tenofovir was found to be 91.62% to 101.03% therefore, 90% CI lies within the 80-125% window.

 $AUC_{0-\infty}$ --Area under the Concentration-Time curve:

Mean values (\pm SD) of $AUC_{0-\infty}$ for Tenofovir, treatment T was 3619.509 ± 987.754 ng.h/ml & for Reference was 3755.528 ± 989.920 ng.h/ml.

The geometric mean ratio (AUC_T/AUC_R) was found to be 108.18 % and the Confidence Interval for $AUC_{0-\infty}$ (Test versus Reference) of Tenofovir was found to be 105.63 % to 110.80 % therefore, 90% CI lies within the 80-125% window.

 T_{\max} :

Mean values (\pm SD) of T_{\max} for Tenofovir, treatment Test was 1.941 ± 1.134 hr & for Reference 1.856 ± 1.002 hr.

Kel(hr-1):

Mean values (\pm SD) of Kel for Tenofovir, treatment Test was 0.041 ± 0.011 & for Treatment Reference was 0.038 ± 0.011 .

T_{1/2}(hr):

Mean values (\pm SD) of T_{1/2} for Tenofovir, treatment Test was 18.168 ± 4.610 & for treatment Reference was 19.922 ± 6.248 .

AUC_%Extrap_obs:

Mean values (\pm SD) of AUC_%Extrap_obs for for Tenofovir, treatment Test was 10.732 ± 4.250 & for treatment Reference was 11.074 ± 4.355 .

MAXIMUM SERUM CONCENTRATION (C_{\max}):**TABLE 7- LATIN SQUARE DESIGN: ANOVA TABLE**

PK Parameter	Source	DF	Denominator df¹	F Value	Pr > F
Ln C_{\max}	FORMULATION	1	32.6	2.10	0.1565
	SEQUENCE	2	31	1.15	0.3292
	PERIOD	2	64.4	3.19	0.0476

Table-7 shows the Latin square design using ANOVA for C_{\max} . The period effect show statistically significant difference between the test and reference products. The sequence effect and formulation effect does not show any statistically significant difference between the test and reference products.

Formulation effects was Non-significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for C_{\max} of Tenofovir.

Sequence effects was Non-significant (at 10 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for C_{\max} of Tenofovir.

Period effects was significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for C_{\max} of Tenofovir.

TABLE 8-Maximum Concentration (C_{max})

	Mean	SD	Min	Max
Test	396.477	162.352	158.44	743.75
Reference	428.782	161.184	178.03	789.46

Table 8 shows maximum, minimum, mean and SD values of C_{max} for both Test and Reference products.

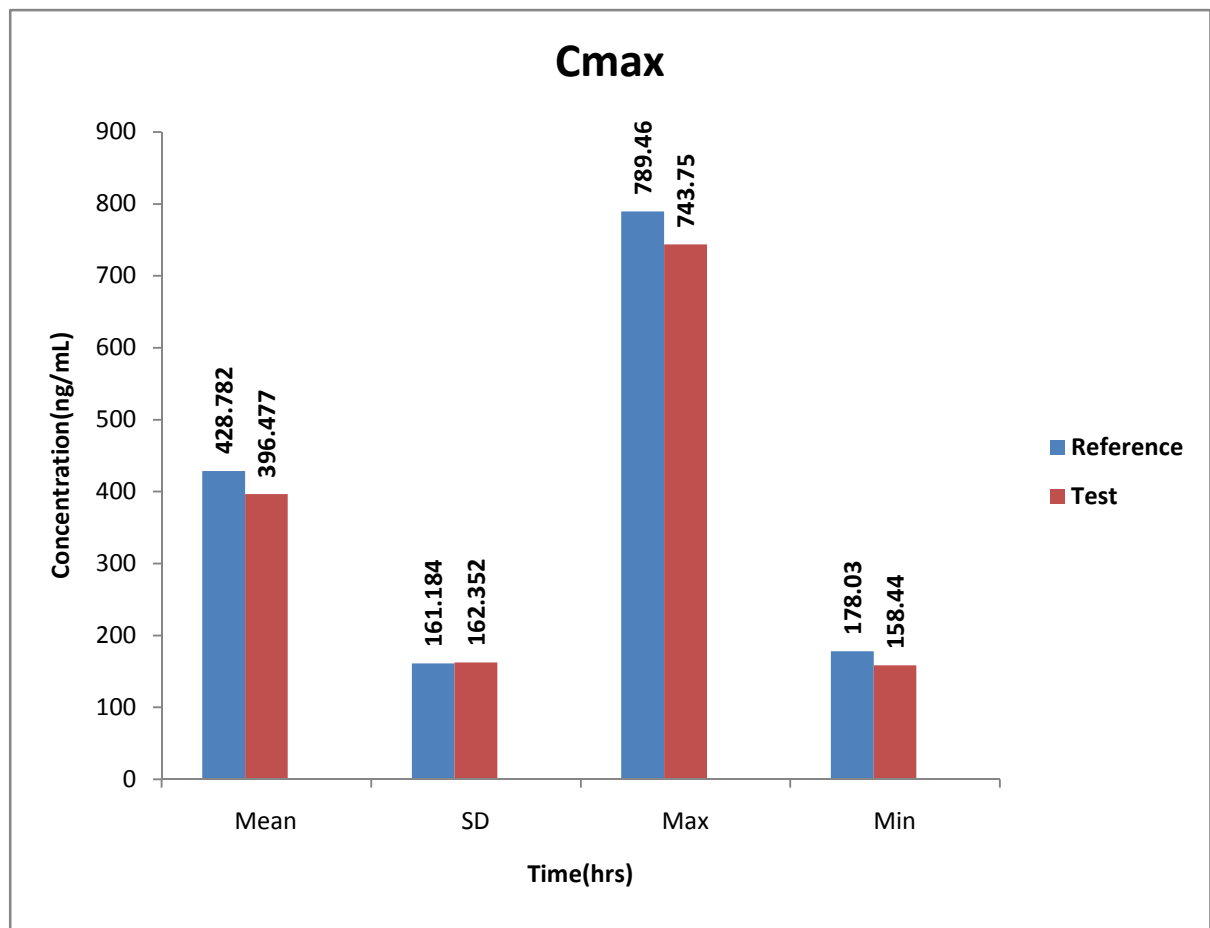
**Figure 5.1**

Figure 5.1 is the graphical representation of table-8.

AREA UNDER THE CURVE (AUC_{0-t}):**TABLE 9- LATIN SQUARE DESIGN: ANOVA TABLE**

PK Parameter	Source	DF	Denominat or df¹	F Value	Pr > F
Ln AUC_{0-t}	FORMULATION	1	31.7	1.79	0.1903
	SEQUENCE	2	31	2.50	0.0985
	PERIOD	2	64.1	0.21	0.8142

Table-9 shows the Latin square design using ANOVA for AUC_{0-t}. The period effect, formulation effect show statistically significant difference between the test and reference products. Sequence effect does not show any statistically significant difference between the test and reference products.

Formulation effects was non-significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} of Tenofovir.

Sequence effects was significant (at 10 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} of Tenofovir.

Period effects was non-Significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} of Tenofovir.

TABLE 10-Maximum Concentration (AUC_{0-t})

	Mean	SD	Min	Max
Test	3233.891	900.866	1416.84	4877.86
Reference	3348.358	923.034	1635.59	5003.7

Table 10 shows maximum, minimum, mean and SD values of AUC_{0-t} for both Test and Reference products.

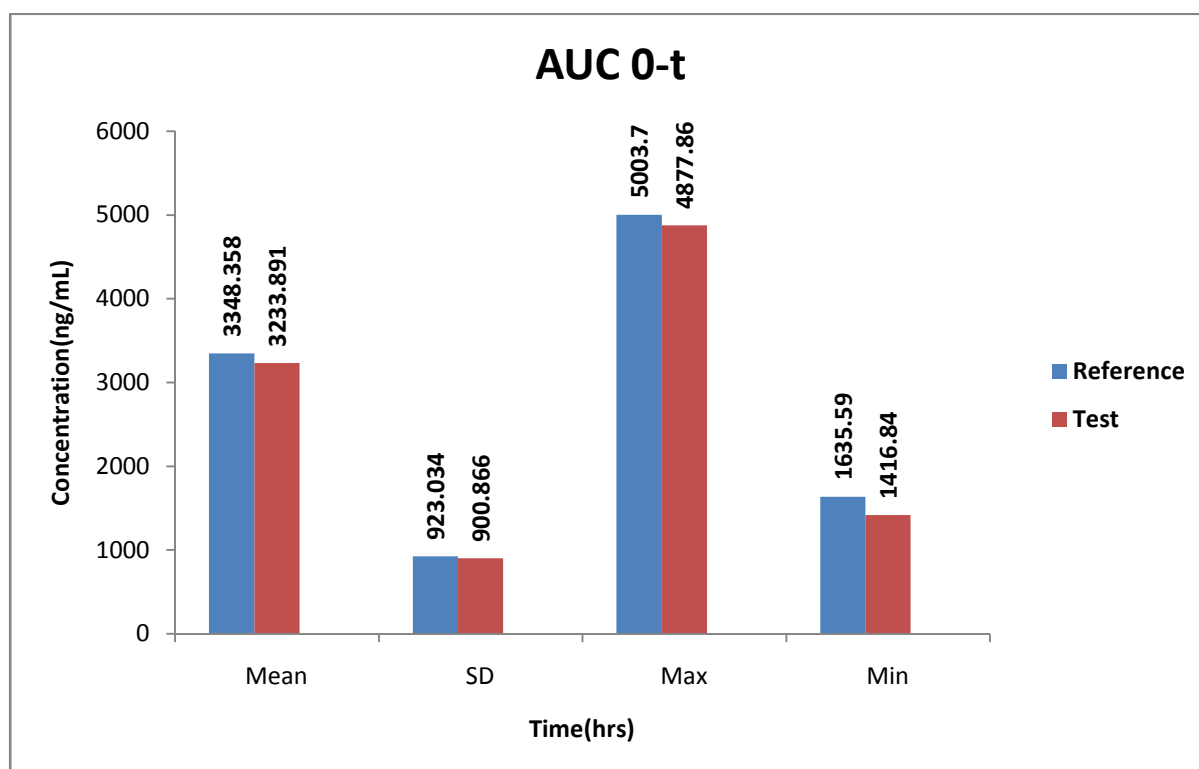
**Figure 5.2**

Figure 5.2 is the graphical representation of table 10

AREA UNDER THE CURVE (AUC_{0-∞}):**TABLE 11- LATIN SQUARE DESIGN: ANOVA TABLE**

PK Parameter	Source	DF	Denominator df¹	F Value	Pr > F
Ln AUC_{0-∞}	FORMULATION	1	32.6	1.97	0.1893
	SEQUENCE	2	33	1.55	0.1985
	PERIOD	2	61.7	3.23	0.8142

Table-11 shows the Latin square design using ANOVA for AUC_{0-∞}. The period effect, formulation effect show statistically significant difference between the test and reference products. Sequence effect does not show any statistically significant difference between the test and reference products.

Formulation effects was non- significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} Tenofovir.

Sequence effects was non-significant (at 10 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} of Tenofovir.

Period effects was non-significant (at 5 % level of significance), when ANOVA was applied on Ln-transformed data for AUC_{0-t} of Tenofovir.

TABLE 12-TIME OF MAXIMUM MEASURED SERUM CONCENTRATION**(AUC_{0-∞}):**

	Mean	SD	Min	Max
Test	3619.509	987.754	1563.73	6052.91
Reference	3755.528	989.92	1865.99	6165.28

The above Table-12 shows the maximum, minimum, mean and SD values of AUC_{0-∞} for both Test and Reference products.

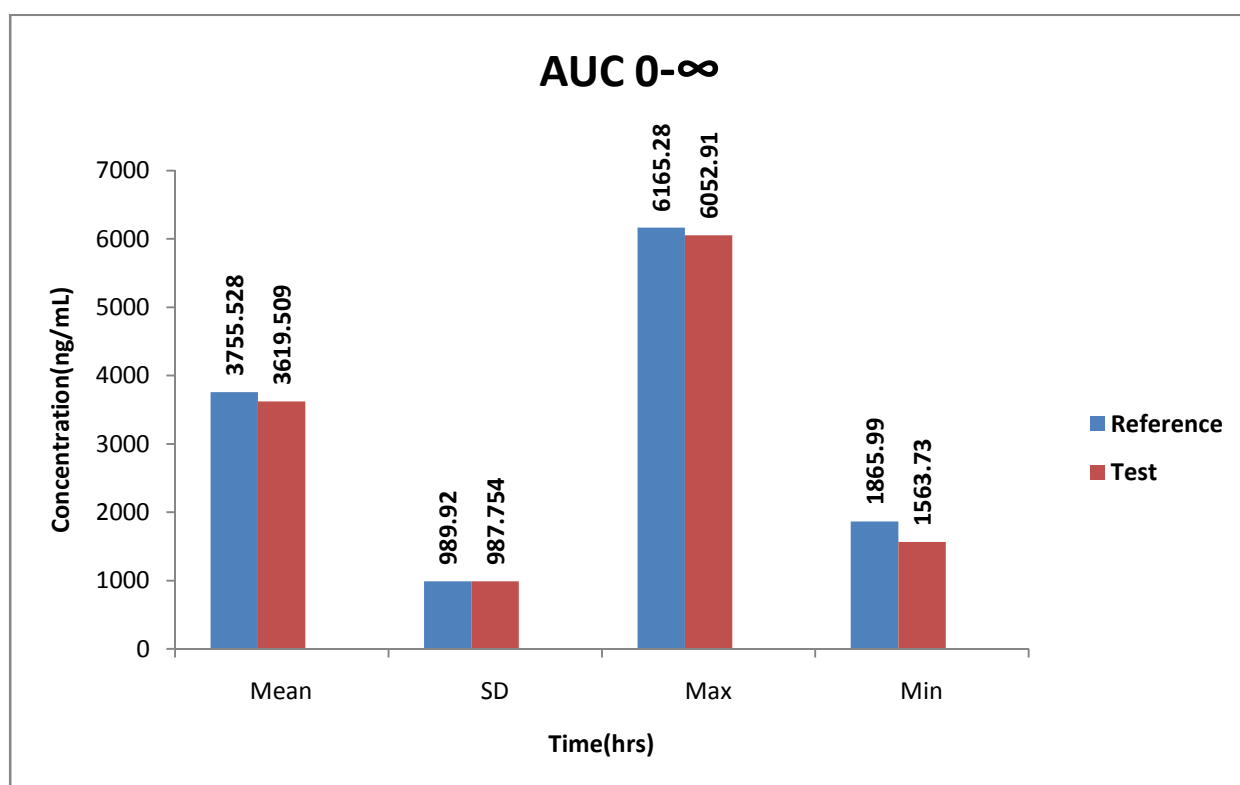
**Figure 5.3**

Figure 5.3 is the graphical representation of table 12.

TABLE 13-TIME OF MAXIMUM MEASURED SERUM CONCENTRATION**(T_{max}):**

	Mean	SD	Min	Max
Test	1.941	1.134	0.5	4
Reference	1.856	1.002	0.5	4

The above Table-13 shows the maximum, minimum, mean and SD values of T_{max} for both Test and Reference products.

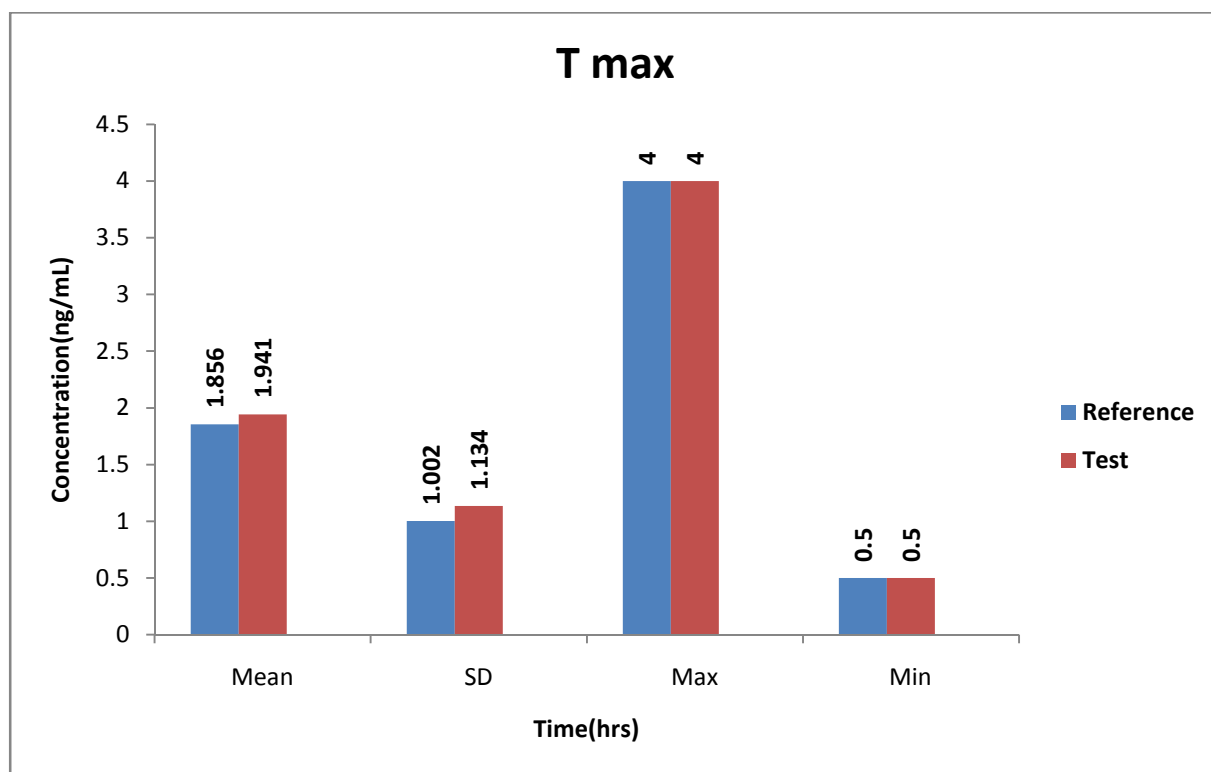
**Figure 5.4**

Figure 5.4 is the graphical representation of table 13.

TABLE 14-APPARENT FIRST ORDER ELIMINATION OR TERMINAL RATE CONSTANT (Kel)

	Mean	SD	Min	Max
Test	0.041	0.011	0.02	0.08
Reference	0.038	0.011	0.02	0.07

The above table- 14 shows the maximum, minimum, mean and SD values of Kel for both Test and Reference products.

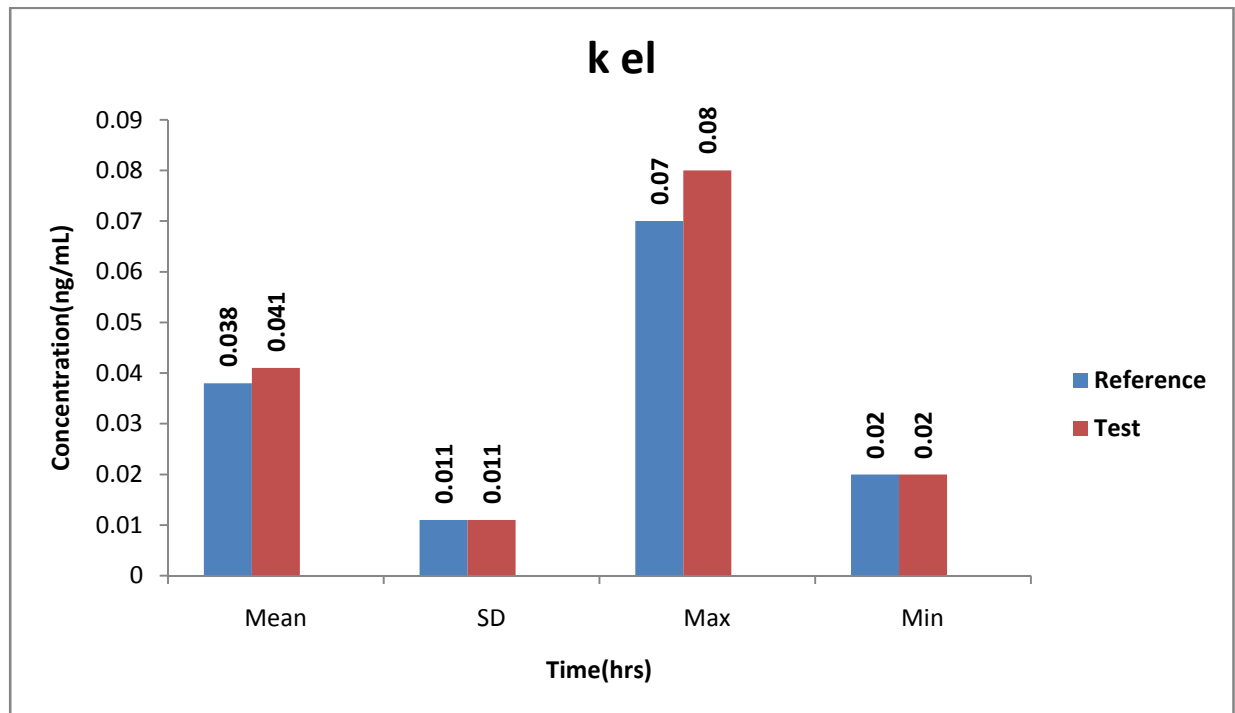


Figure 5.5

Figure 5.5 is the graphical representation of table 14.

TABLE 15- HALF LIFE ($t_{1/2}$):

	Mean	SD	Min	Max
Test	18.168	4.61	9.01	33.69
Reference	19.922	6.248	9.49	42.36

The above table 15-shows the maximum, minimum, mean and SD values of $T_{1/2}$ for both Test and Reference products.

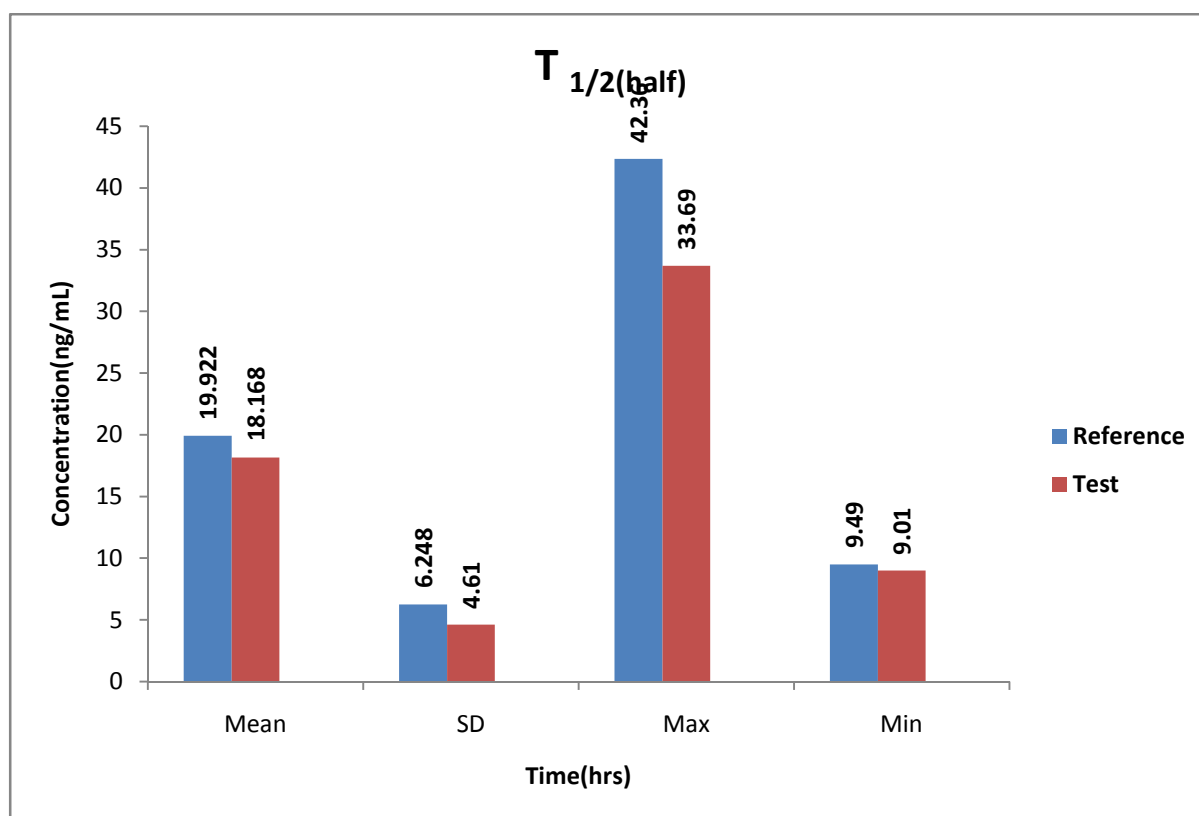
**Figure 5.6**

Figure 5.6 is the graphical representation of table 15.

FIG-5.7: LINEAR PLOT OF MEAN SERUM TENOFOVIR CONCENTRATION VS TIMEPOINTS

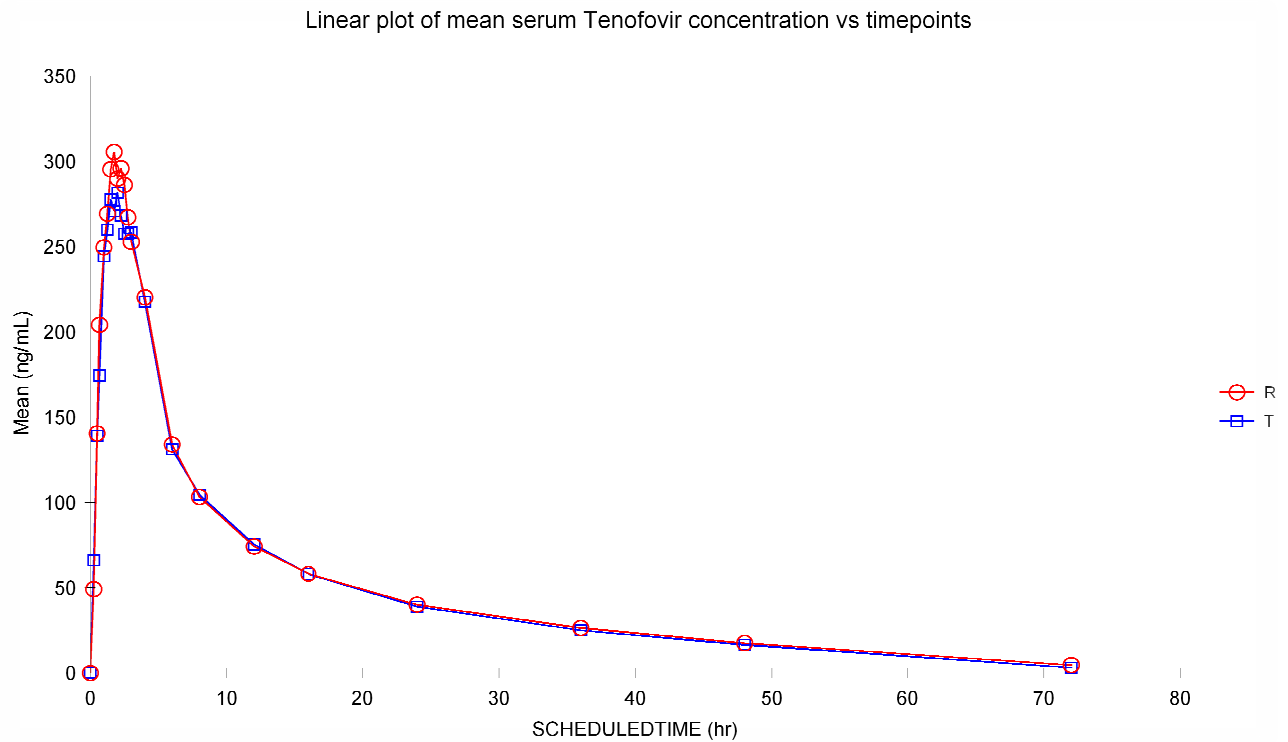
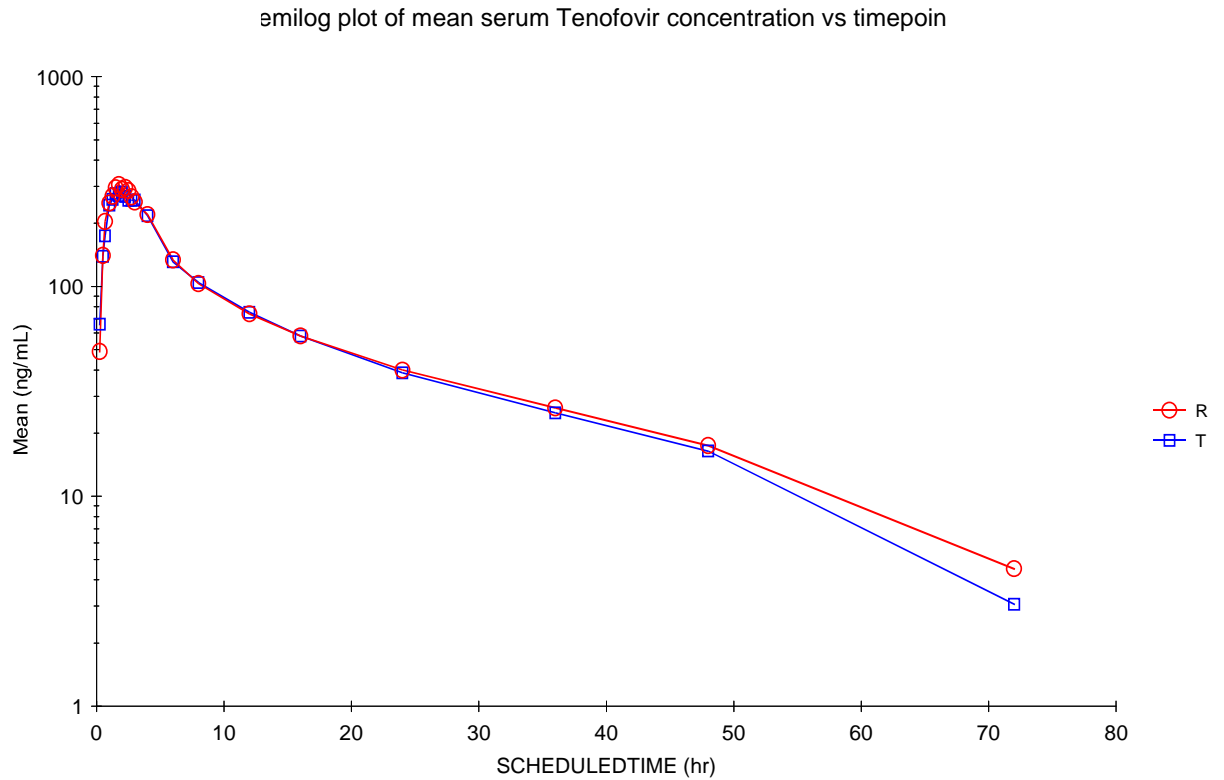


Figure-5.7

The above Figure-5.7 shows the Means Serum Concentration Vs Various time points of both the Test and Reference products (Tenofovir).

FIG-5.8: SEMILOG PLOT OF MEAN SERUM TENOFOVIR CONCENTRATION VS TIME POINTS**Figure-5.8**

The above Figure-5.8 shows the Semilog plot of Mean Serum Concentration Vs. Various time points of both the Test and Reference products (Tenofovir).

TABLE-16 MEAN PLASMA CONCENTRATION:

TIME (hours)	TEST	REFERENCE
0.00	0.0000	0.0000
0.25	66.0271	49.0092
0.50	139.0682	140.5313
0.67	174.4116	204.0747
1.00	244.3947	249.6716
1.25	260.0041	269.3234
1.50	277.5960	295.3181
1.75	270.8652	305.4892
2.00	281.6349	289.8407
2.25	268.3075	295.8611
2.50	257.6074	286.2382
2.75	257.4678	267.1530
3.00	258.2784	252.8106
4.00	217.5500	220.2209
6.00	131.1337	133.9217
8.00	104.4565	103.1272
12.00	75.3821	74.1021
16.00	58.0853	58.1338
24.00	38.7909	39.9979
36.00	25.0066	26.3980
48.00	16.4316	17.4444
72.00	3.0622	4.5153

DISCUSSION

Bioequivalence studies are fundamentally satisfied through single dose administration. The focus is on the rate and extent of absorption of the active ingredient. They are conducted in healthy normal subjects under fasting or fed conditions. Most comparative bioavailability studies are conducted to identify the quantitative with intravenous dose, modified release with conventional preparation and for a generic product, test and reference.

Nowadays, bioequivalence studies are a pivotal part of registration dossiers. These studies measure the bioavailability of two or more formulations of the same active ingredient. The purpose of the study is to show the bioavailability of the formulations under investigation is equal. Based on the conclusion that the therapeutic qualities of these formulations are identical, these formulations can be interchangeable.

In this study, Test and Reference product containing Tenofovir 245 mg were evaluated for the safety upon single dose administration to normal healthy adult male subjects under fed conditions.

There was a washout period of 7 days between the three periods. The overall duration of the study was 19 days including the wash out period. Blood samples were collected at the predetermined time points to elicit the pharmacokinetic profiles of Tenofovir.

Vital parameters measured at the scheduled time intervals were normal and within the acceptable range of all study subjects..

This study was conducted with Tenofovir 245 mg (test) and Tenofovir 245 mg (reference) to establish the drug concentration versus time profile and the results of the pharmacokinetic analysis of Tenofovir of the test (T) product were compared with the reference (R) product.

Analysis of variance for Ln-transformed pharmacokinetic parameters revealed that there was no significant variation between test and reference formulation for these three primary pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} , & $AUC_{0-\infty}$.

C_{max} :

The statistical analysis did not show any significant difference between the groups. The geometric mean ratio was within the limits of reference confidence interval which was found to be 83.71 to 101.38 % (80 to 125%). This confirms the bioequivalence of the products.

AUC_{0-t} :

The statistical analysis did not show any significant difference between the groups. The geometric mean ratio was within the limits of reference confidence interval that was found to be 91.62% to 101.31 % (80 to 125%). Therefore, bioequivalence can be concluded.

AUC_{0-∞}:

The statistical analysis did not show any significant difference between the groups. The geometric mean ratio was within the limits of reference confidence interval which was found to be 105.63 % to 110.80% (80 to 125%), which confirms bioequivalence.

90% Confidence Interval:

The 90% confidence intervals of the T/R ratio of Ln- transformed C_{max}, and AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} were within the bioequivalence range of 80%-125%.

Post study assessment of the haematological and biochemical parameters showed no significant changes on comparing with the respective baseline parameters.

The above parameters are similar which suggested that Tenofovir (Test) and Tenofovir (Reference) were bioequivalent.

CONCLUSION

- ❖ From this study, we can conclude that the therapeutic quality of the formulation, test and reference Tenofovir 245 are identical.
- ❖ The test Tenofovir is bioequivalent to reference Tenofovir.
- ❖ Both the test and reference products have comparable safety profile.

REFERENCES

1. Susan Masters. *Basic and Clinical Pharmacology*, 9th ed.: McGraw-Hill; 1985. P.5-25.
2. Howard C. Ansel, Mitchell J.Stoklosa.. *Pharmaceutical Calculations*, 12th ed.: Lippincott Williams & Wilkins,; 2012. P.321.
3. Jake J. Thiessen,Ph.D. *Basic Principles for Pharmacological Research in Humans*,: Bioavailability and Bioequivalence. 8ed, 2001.P.1-3.
4. *Central Drugs Standard Control Organisation*, Guidelines for Bioavailability and Bioequivalence, New Delhi: ; 2005.P.1-34.
5. Dr. Pieter Zanen. *Bioequivalence and Generic Medicines*. URL <http://www.fda.gov> (accessed 15 December 2013).
6. D.M.Brahmankar, Sunil B.Jaiswal. *Biopharmaceuticsand Pharmacokinetics A Treatise*, 2nd ed. Delhi:VallabhPrakashan; 2009,P.315-345.
7. Laurence L. Brunton, JhonS.Lazo and Keith L.Parker.. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 10th ed. New Delhi, McGraw-Hill; 2001. P.21-30.
8. K.D.Tripathi M.D., *Essentials of Medical Pharmacology*, 7th ed. New Delhi:Jaypee Brothers Medical Pulishers(P)LTD; 2013. P.16-17
9. H.L.Sharma and K.K Sharma, *Principles of Pharmacology*, 2nd ed.: Paras Medical Publisher; 2011.P.792-793.
10. Vireddrug(Tenofovir disoproxilfumarate)*Clinical Pharmacology*. URL <http://www.rxlist.com/viread-drug/> (accessed 19 December 2013).
11. David E.Golan.. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic basis of drug therapy* , 2nd ed. : ; 1991. P.32-34

12. Charles R. Craig, Robert E. Stitzel. . *Modern Pharmacology with clinical Application*, 5th ed.: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P.48-49.
13. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor.. *Basic and Clinical Pharmacology.*, 11th ed. : McGraw-Hill, 2006. chapter 3.
14. H.L. Sharma and K.K Sharma. Desai C. *Principles of Pharmacology*. 2nd ed. New Delhi: Paras Medical Publishers; 2011. P.27-31.
15. Gibaldi M, Perrier D. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* . 4th Edition, Philadelphia: Lea and Febiger: 1991; P.24-79.
16. U.S Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). December 2002. P.8-10.
17. Schein Chung Chow and Jen Pei Liu. Chapman & Hall /CRC. *Design and analysis of Bioavailability and Bioequivalence studies*, 3rd ed.: ; p.9.
18. EMEA Public statement, Efficacy and safety concerns. Regarding the Coadministration of Tenofovir disoproxilfumarate and didanosine, 2005; URL <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/6233105>.
19. Prabhaviswanathan MD, et al clinical Review of vired (Tenofovir Disoproxilfumarate). 2012, [www.fda.gov/downloads/drug/developmentapprovalproducts/development sources/ucm 354382.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drug/developmentapprovalproducts/development%20sources/ucm354382.pdf).
20. Leon Lachman, Herbert A. Lieberman and Joseph L. Kainig. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed. Bombay: Vargese Publishing House; P332 to 333.
21. Feleder Ethel et al., single Dose Bioequivalence of a new fixed dose combination tablet containing Tenofovir disoproxilFumarate and lamivudine J Bioequiv Availab 2011, 3:10

22. J. A. H. Droste^{1,2,*}, C. P. W. G. M. Verweij-van Wissen^{1,2}, B. P. Kearney, R. Buffels, et al., Pharmacokinetic Study of Tenofovir Disoproxil Fumarate Combined with Rifampin in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; vol. 49 (No. 2 680- 684): <http://www.aac.asm.org/content/49/2/680.short> (accessed 19 December 2013).
23. Manish Yadav^{1,2}, Pur an Singhal¹, Sailendra Goswami¹. Selective Determination of Antiretroviral Agents Tenofovir, Emtricitabine, and Lamivudine in Human Plasma by a LC-MS-MS Method for a Bioequivalence Study in Healthy Indian Subjects. *Journal of Chromatographic Science* 2010; vol 48(9): P. 704-707 <http://www.hromsci.oxfordjournals.org/content/48/9/704.short> (accessed 19 December 2013)
24. Kumar Pradeep^{*1}, Dwivedi S.C.¹ and Kushnoor Ashok². Validated HPTLC Method for the Determination of Tenofovir as Bulk Drug and in Pharmaceutical Dosage Form. *Research Journal of Chemical Sciences* 2011; vol 1(7)(SSN 2231-606X): <http://www.isca.in> (accessed 10 December 2013). P33-37.
25. Noel A. Gomes, Vikas V. Vaidya, et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. *Liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) method for simultaneous determination of tenofovir and emtricitabine in human plasma and its application to a bioequivalence study* 2008; 48(3): 918-926. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708508003968> (accessed 10 December 2013).
26. P.B. Kandagal, D.M. Manjunatha, J. Seetharamappa., Analytical Letters *RP-HPLC Method for the Determination of Tenofovir in Pharmaceutical Formulations and Spiked Human Plasma.* 2008; 41(4)P.561-570. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00032710801910742> (accessed 12 September 2013).
27. Naser L. Rezk, Rustin D. Crutchley. Simultaneous quantification of emtricitabine and tenofovir in human plasma using high-performance liquid chromatography after solid phase extraction. *Journal of Chromatography* 2008; 822(1-2): P.201-

-
- 208..<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023205004058>
(accessed 8 September 2013).
28. Westlake, W.J., "Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations, in *Biopharmaceutical Statistics for Drug Development* (K.E. Peace, ed.), Marcel Dekker, Inc. 1988,P.29-52.
29. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence US Food and Drug administration centre for Evaluation of drug and research FDA.2001.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Ensures Equivalence of Generic Drugs.. URL <http://www.fda.gov/drugs> (accessed 10 september 2013).
31. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. *Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study.* AIDS 2002 Jun 14; 16(9): 1257–63 CrossRef.
32. Squires K, Pozniak AL, Pierone Jr G, et al. Tenofovir disoproxilfumarate in nucleoside-resistant HIV-1infection. *Ann Intern Med* 2003 Sep 2; 139 (5 Pt 1): 313–21.
33. Kearney BP, Flaherty JF, Wolf JJ, et al. Coadministration of tenofovir DF and didanosine: pharmacokinetic drug-drug interaction and safety evaluation [poster 172]. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; 2001 Oct 28–31; Athens.
34. Flaherty J, Kearney B, Wolf J, et al. Coadministration of tenofovir DF and didanosine: a pharmacokinetic and safety evaluation [poster]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16–19; Chicago.
35. Kearney BP, Zong J, Begley J, et al. Bioequivalence of combination tenofovir DF/emtricitabine tablets for one-pill once daily administration [poster]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2004 Apr 1–3; Rome.

36. US Department of Health and Human Services. Important new pharmacokinetic data for Reyataz™(atazanavirsulfate) in combination with Viread® (tenofovir disoproxil fumarate) [press release, 2003 August 8][online]. Available at URL http://aidsinfo.nih.gov/aprs/aprs_press.asp?an=A0067 [Accessed 2013 June].
37. Gilead Sciences, Inc. (2010) Product Monograph PrViread (Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets) 300 mg Antiretroviral Agent.
38. Deeks SG, Braditch-Crovo PS, Lietman FH, Huang F, Cundy KC et al. (1998) Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2- (phosphonomethoxy) propyl] adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 42P: 2380-2384.
39. Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)- Department of Health and Human Services (DHHS) (2011): Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.
40. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, et al. (2006) Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 296: 827-843.
41. Braditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, et al. (2011) Phase I/II Trial of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiretroviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Antimicrob. Agents Chemother* 46: 2733-2739.
42. Julienne V, Treluyer JM, Rey E, Jaffray P, Krivine A, et al. (2005) Population Pharmacokinetics of Tenofovir in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Taking Highly Active Antiretroviral Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother* 49: 3361-3366.

43. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J (2004) Tenofovir DisoproxilFumarate: Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetic 43: 595-612.
44. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE (1999) ClinicaPharmacokinetics of Lamivudine. Clin Pharmacokinet.36: 41-66.
45. .Edwards DJ. Bioavailability, Bioequivalence and Therapeutic Equivalence .1990 concepts and issues for pharmacy students p.178-181.
46. Guidelines for bioequivalence studies of generic products .national institute of health science, Japan.2000.
47. .U.S. department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER), BP. Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, March 2003.
48. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administerd drug products. General considerations. U.S Department of Health and Human services. Food and Drug Administrations. center for Drug Evaluation and Research(CDER),october 2000.
49. Gibaldi M, Perrier D. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Lea &Febiger, Philadelphia, Fourth Edition; 1991P24-79.
50. Martin dale: The Complete Drug Reference. Ed. By Sean C Sweetman. 35th Edn.Pharmaceutical press, USA.p.420.
51. CPMP guidelines of TGA on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98.
52. Bioavailability and Bioequivalence studies for drug ASEAN-EU Programme for Regional Integration support phase II (APRIS II) kualalumpur Malaysia Dec2009.

53. BPOM Badan Pengawas Obat Dan Makanan .National Agency of drug and Food control .2003. Pedoman Uji Bioekivalensi. Guidelines for Bioequivalence study .Jakarta, Indonesia.
54. Saudi Food and Drug Authority. Bioequivalence Requirement guidelines .Kingdom of Saudi Arabia.2002.P4-6.
55. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Bioequivalence Requirements. Title 21, U.S Government Printing Office .2003 Volume 5. P.179.

List of Abbreviations

%	:	Percentage
∞	:	Infinity
=	:	Is equal to
\pm	:	Plus or minus
$^{\circ}\text{C}$:	Degree Celsius
$^{\circ}\text{F}$:	Degree Fahrenheit
AC	:	Activity
ADL	:	Activities of daily living
AE(s)	:	Adverse Event(s)
ALT	:	Alanine transaminase
AM	:	Ante meridian
ANOVA	:	Analysis of Variance
ART	:	Anti Retroviral Therapy
AST	:	Aspartate aminotransferase
AUC	:	Area under the curve
AUC_{0-t}	:	The area under the serum concentration versus time curve from time zero to the last measurable concentration, as calculated by the linear trapezoidal method.
AZ	:	Azidus Laboratories Limited
BA	:	Bioavailability
BE	:	Bioequivalence
BLQ	:	Below Limit of Quantification
BMI	:	Body Mass Index

BP	:	Blood Pressure
CD	:	Cluster of Differentiation
CDSCO	:	Central Drugs Standard Control Organization
CFR	:	Code of Federal Regulation
CI	:	Confidence Interval
CL	:	Clinical Research and Medical affairs
C_{max} / C_{max}	:	Concentration maximum
COA	:	Certificate of Analysis
CrCl	:	Creatinine Clearance
CRF(s)	:	Case Report Form(s)
CTCAE	:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV / C.V.	:	Coefficient of variation
CYP	:	Cytochrome
DNA	:	Deoxyribo Nucleic Acid
Dt	:	Dated
ECG	:	Electrocardiogram
ESRD	:	End-Stage Renal Disease
GGT	:	Gamma-glutamyltransferase
HBV	:	Hepatitis B Virus
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
hOAT	:	Human Organic Anion Transporters
HPU	:	Human Pharmacology Unit
Hr(s)	:	Hour(s)
ICH	:	International Conference on Harmonization

ICMR	:	Indian Council of Medical Research
IEC	:	Independent Ethics Committee
IU	:	International Unit
K_{el}	:	Terminal elimination rate constant
Kg	:	Kilograms
L	:	Liter
LLOQ	:	Lower Limit of Quantification
LSM	:	Least Square Mean
Ltd	:	Limited
m^2	:	Meter Square
mg	:	Milligrams
min.	:	Minutes
mL / ml	:	MilliLiter
mm	:	Millimeters
mmHg	:	Millimeters of Mercury
MRP 4	:	Multidrug Resistant Protein 4
MSE	:	Mean Square Error
n / No.(s)	:	Number(s)
OTC	:	Over the counter
P	:	Protocol
PA	:	Postero Anterior
PBMCs	:	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCV	:	Packed Cell Volume
PI	:	Principal Investigator
PK	:	Pharmacokinetic

PM	:	Post meridian
QA	:	Quality Assurance
R	:	Reference
RBC	:	Red Blood Cell
RIA	:	Radio Immuno Assay
RNA	:	Ribo Nucleic Acid
rpm	:	Revolutions per minute
Rs	:	Rupees
SAE(s)	:	Serious Adverse Event(s)
SAS	:	Statistical Analysis System
SD	:	Standard Deviation
SGOT	:	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	:	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SOP(s)	:	Standard Operating Procedure(s)
T	:	Test
$T_{1/2} / t_{1/2} / T_{half}$:	Terminal Half life
TAM	:	Thymidine-Analogue associated Mutations
THC	:	Tetra Hydro Canabinoid
T_{max}/T_{max}	:	Time taken to reach maximum concentration
USFDA	:	United States Food and Drug Administration
WHO	:	World Health organization
WinNonlin® v 5.3	:	WinNonlin® Version Number 5.3
WMA	:	World Medical Association
Yr(s)	:	Year(s)

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

Study title			
An open label, balanced, randomized, two treatment, three sequence, three period, single dose, cross over, Semi-replicate, oral bioequivalence pivotal study of Tenofovir 245 mg Film Coated tablets . and Tenofovir(viread®)245 mg Film coated tablets of Gilead Sciences Intl Ltd.in healthy, adult, human, male subjects under fed conditions.			
Protocol number	AZ/P/04/13/15	Date of consent	

Name of the volunteer		Registration No.	
Date of birth		Phone number	

Person to be contacted in case of trial related injuries			
Name			
Relationship to the volunteer		Phone number	
Address			

Address to be contacted for compensation in case of claim in trial related injury or death			
<p align="center">Azidus Laboratories Ltd., 23, School Road, Rathnamangalam, Vandalur, Chennai – 600048, India. Phone No. 91-44-27405244 Fax: 91-44-27409734 Mobile No: 9840915850 & 9444905295</p>			

Dear Prospective Subject,

You are invited to participate in a bioequivalence study, the title of which is given above. The purpose of this informed consent document is to clearly state the procedures of the study and to ensure that you enter the study only after knowing all relevant facts about it. An oral presentation of this document will be made after you go through this Informed Consent document. Only if you have understood all the salient aspects of the study procedures and decide to take part in this study, you will be asked to sign this Informed Consent Form in each page to confirm your voluntary participation in the study. A photocopy of the signed informed consent form will be given to you for your reference.

Nature and purpose of this study

You are being invited to participate in a bioequivalence study on a drug called Tenofovir. This study compares VIRTENIX (Tenofovir) 245 mg Film tablets of Pharmactive Ilac San. Ve Tic. A.Ş. Turkey and VIREAD® 245 mg Film coated tablets of Gilead Sciences Intl Ltd., Cambridge CB21 6GT, Verenigd Koninkrijk in 36 healthy, adult, human, male subjects under fed conditions whether these drugs achieve similar blood concentrations or not.

VIRTENIX (Tenofovir) 245 mg Film tablets of Pharmactive Ilac San. Ve Tic. A.Ş. Turkey, is called the “Test Formulation” (T) and the formulation VIREAD® 245 mg Film coated tablets of Gilead Sciences Intl Ltd., Cambridge

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form

Form No.: CL-008

CB21 6GT, Verenigd Koninkrijk is called the “Reference Formulation” (R). You will receive the reference drug in two periods and the test drug in other period during your participation in this study.

The drug(s) under investigation is not given to you to treat any disease nor is intended to improve your health status, but is given to you for the purpose of research.

Drug information

Tenofovir disoproxil is an antiretroviral or antiviral medicine which is used to treat HIV or HBV infection or both. Tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor, generally known as an NRTI and works by interfering with the normal working of enzymes (in HIV reverse transcriptase; in hepatitis B DNA polymerase) that are essential for the viruses to reproduce themselves. In HIV, Tenofovir should always be used combined with other medicines to treat HIV infection.

Tenofovir may cause side effects of the following:

Lactic acidosis (excess lactic acid in the blood). The following side effects may be signs of lactic acidosis: (Deep, rapid breathing, drowsiness, feeling sick (nausea), being sick (vomiting) and stomach pain).

The other side effects which may occur with Tenofovir are as follows.

Pain in the tummy (abdomen) caused by inflammation of the pancreas, inflammation of the kidney, passing a lot of urine and feeling thirsty, damage to kidney, tubule cells, changes to your urine and back pain caused by kidney problems, including kidney failure, softening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures), which may occur due to damage to kidney tubule cells, fatty liver, diarrhoea, being sick (vomiting), feeling sick (nausea), dizziness, rash, feeling weak, headache, stomach pain, feeling tired, feeling bloated, flatulence, breakdown of muscle, muscle pain or weakness.

If you require more details about the study medication and other side effects, it will be provided to you.

Total number of volunteers, number of visits and duration of study & stay

This study will be carried out in 36 healthy, adult human male volunteers and it consists of 3 periods. After check-in, you need to stay in our clinic for at least 60 hrs, in each period. If you check-in today evening, study drug will be administered next day morning from the day of check in. After drug administration, you have to stay for at least 48.00 hrs.

There will be a wash out period of minimum 07 days between each period. Hence the total duration of study will be at least 19 days (from the day of check-in in period I to ambulatory sample of period III).

Description of the Study Procedures

Only healthy volunteers can participate in this study. To ensure that you are actually healthy, you have undergone a screening procedure and you are found to be eligible for the study. We obtained a similar consent from you for screening also. As a part of the screening, today we have tested your breath for whether you have consumed alcohol and your urine for whether you have consumed any drugs of abuse such as cocaine, amphetamine, tetra hydro cannabinoid, benzodiazepine, barbiturate and opioid. Similarly, when you come for check-in during the subsequent period, we will again test your urine and breath. Alcohol breath test will be taken before ambulatory samples.

Procedures after check-in

Once you give consent to participate in the study, you will be subjected to check-in procedure, during which you need to keep all your belongings including cloths in the locker allotted to you. You have to wear the cloths that we provide.

After subject check-in, dinner will be provided at a particular time between 08.30 pm and 09.30 pm. You can sleep in our clinical facility. You will be woken up around 05.00 am. You have to finish all your morning ablutions within 06.00 am, after which you will be inserted an intravenous cannula. The study drug will be administered approximately at around 09.00 am. You need to stay at least 48 hrs after drug administration and you will be discharged from period I thereafter.

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

In this study, the concentration of the drug in your blood will be measured by giving the study medication under fed conditions. Hence you will be provided a high calorie, high fat breakfast on the day of study drug administration, 30 minutes before dosing, which you need to eat the full quantity within 30 minutes. Standard food will be served at all other times (approximately at 04.00, 08.00, 12.00, 24.00, 28.00, 32.00 and 36.00 hrs post dose). During the entire stay in our facility, at scheduled time points, blood samples will be taken from you, vital parameters will be recorded and your well being will be assessed. The details of all these scheduled activities are given below. You will also be subjected to restrictions in the posture and activities which are dealt separately.

All the activities carried out in period I will be carried out during period II and period III also. Timings described in this document may vary depending on the check in time & time of dosing and subjects will be updated about the changes.

Study restrictions

You will be restricted from smoking, consuming alcohol, taking carbonated drinks, coffee, tea and other caffeine containing drinks or food. You will have to eat only the food that we provide during the study. You will not be provided any food or juice containing grapefruit or other citrus fruits. You are also instructed not to consume the restricted food and drinks during the entire period of study including wash out period.

Before breakfast, you will be put in at least 08 hrs of fasting. Water intake will be restricted one hour before drug administration and one hour after drug administration, except the 240 ± 02 ml of water given during the drug administration. Rest of the times water can be taken whenever you feel to take.

During the entire duration of the study, you are restricted from taking any other medication including the over the counter (OTC) drugs. If you take any such medications, please inform the study personnel. Because, there are drugs that may interact with the study medication & result in adverse effects and it is for your safety for you to reveal the true information, if you have taken any other medication.

After the ingestion of the study medication, you are required not to lie down for atleast 4 hrs. So, you have to be in the sitting position or you can be ambulatory. Throughout your stay in our clinical facility, you can enjoy the comfortable stay, but you are restricted from doing any strenuous activities.

Blood sample collection

00.00 hour (pre-dose), 00.25, 00.50, 00.67, 01.00, 01.25, 01.50, 01.75, 02.00, 02.25, 02.50, 02.75, 03.00, 04.00, 06.00, 08.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 and 72.00 hours post dose (Total of 22 samples - 4 ml each). First 21 samples will be collected as in-house samples and 72.00 hr sample will be collected as ambulatory sample.

First 19 blood samples will be collected through an indwelling cannula placed in a forearm / arm vein and the last 03 blood samples will be collected through direct venous puncture. After insertion of intravenous cannula and whenever blood is drawn from intravenous cannula, 0.5 ml of heparinised saline will be injected to prevent the cannula blockade. If there is difficulty in drawing blood from intravenous cannula due to blockade, blood will be drawn by direct venous puncture.

The total volume of blood draw from each subject during the study will not exceed 308.5 ml.

$[22 \times 4 \text{ml} \times 3 = 264 \text{ ml}] + [0.5 \text{ ml discarded for first 19 blood draws } 19 \times 0.5 \text{ml} \times 3 = 28.5 \text{ ml}] + [\text{screening} = 10 \text{ ml}] + [\text{post study safety evaluation} = 6 \text{ ml}] = 308.5 \text{ ml}.$

Vital parameter and well being assessment

In each period, Pulse rate, blood pressure and body temperature will be recorded during check in, at before dosing, 00.00 hr and at 02.00, 04.00, 06.00, 12.00, 24.00 hours post-dose, during check-out and ambulatory period. Your well being will also be assessed by asking "Are you feeling ok/good?" during the vital parameter assessment.

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

Risks or discomforts

The important foreseeable risk that you may face during the study is the possibility of an adverse event or side-effect which may or may not be related to the drug.

Apart from the adverse events, you may have to face the pain / discomfort of cannulation of the vein and repeated blood withdrawal and study restrictions as mentioned above.

Unforeseeable risks

Since this drug Tenofovir is in the market for quite some years and all aspects of its efficacy & safety are well studied, there are no unforeseeable risks associated with it. However, an allergic reaction is always a possibility associated with the usage of any drug and if any such reaction happens, we are well prepared to deal with it.

Benefits to subjects/Society/Community

Since you are a healthy volunteer and you do not suffer from any disease, you will not have any direct benefits by taking the study medication. But society in general will benefit from these studies because these studies help in introducing many formulations of the same drug in the market. Thus these studies increase competition and ensure availability of drugs at more cost effective prices.

Alternative procedures or any other treatments

No alternative procedures are available. If you don't want to take the drug, then you can refuse to participate.

Confidentiality of Records

It may become necessary for us to seek details from you about your health and personal details. Since this is mostly for your own safety, please do not hide any fact. All your personal details and your identity will be kept strictly confidential at Azidus. The details will be revealed only when demanded by Governmental Regulatory Authorities, Independent Ethics Committee or sponsor's inspectors / auditors.

Subject Safety

The study related documents such as the protocol, Informed Consent Document have been scrutinized by the Independent Ethics Committee (IEC) and have been approved.

In case of study related injury or death, M/s. Azidus Laboratories Ltd., will provide complete medical care as well as compensation for the injury or death. Further in case of such injuries or deaths, the details of compensation provided will be intimated to Drug Controller General of India.

If any adverse event happens to you due to your participation in this study, the necessary medical assistance will be provided at Azidus by the investigator or at a nearby hospital for which we ourselves will directly bear the cost. We will provide no monetary benefit for you other than providing the necessary medical care in case of any adverse events.

Voluntary Nature of Participation

Please remember that your participation in this study is entirely voluntary and this document is presented to you to help you in making an informed decision. If you have any doubts regarding the study, you can ask questions to any of our study staff and clarify them to your utmost satisfaction.

Refusal to participate in this study will involve no penalty or loss of benefits, to which you might otherwise be entitled.

Subject withdrawal

You have the right to decide to participate or not to participate in the study. Even after giving consent, you have the right to withdraw from the study at any point of time without affecting your medical care.

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form

Form No.: CL-008

Termination of subject participation

At any point of time, your participation in the study may be terminated due to the following reasons, by the Principal Investigator even without your consent.

1. You withdraw the consent.
2. Development of intolerable adverse event due to study participation as determined by the investigator and / or yourself.
3. Discovery that you entered the trial in violation of the protocol or occurrence of a significant protocol violation during the study.
4. The investigator feels that in the best interest of your health, you have to be withdrawn from the trial.
5. Any misbehavior or misconduct with any study personnel or with any other fellow subject, on disciplinary grounds or if you are noncooperative for the study conduct.

Even when you are terminated from participating in the study, if you require any medical care it will be provided.

Termination of the study

The study at any point of time can be terminated even without the consent or knowledge of the subject. But the same will be intimated to all the subjects for information. The study can be terminated for the following reasons.

1. The investigator and / or sponsor feel that the number and / or the severity of the adverse events justify the discontinuation of the study.
2. Data not known before become available and raise concern about the safety of the study drug so that continuation would pose potential risks to the subjects.
3. The Ethics Committee and / or regulatory authority may terminate the study, if continuation of study compromises subject safety.

When the study is terminated prematurely, if the study subjects need any medical care it will be provided.

Compensation to the subject

As per our compensation policy, for the time and effort that you put in this study, you will be paid Rs. 4,195/- (Rupees Four thousand one hundred and ninety five only).

Azidus Laboratories Ltd has an insurance policy to cover the medical expenses incurred during the management of adverse events that happen during the study. In case of study related injury or death, M/s. Azidus Laboratories Ltd., will provide complete medical care as well as compensation for the injury or death. Further in case of such injuries or deaths, the details of compensation provided will be intimated to Drug Controller General of India.

You will be covered by contingency policy with insurance cover (The current policy is given by “United India Insurance Co. Ltd.” – Policy number 012600/46/12/39/00000162 effective from 07-OCT-2012; valid for a period of one year insured for the amount of Rs.80 Lakhs). A minimum compensation of Rs 5 Lakhs will be paid to you or your legal heir in case of study related injury or death respectively. The risks covered for death and physical disability arising out of such clinical trial and also hospitalization expenses arising out of illness consequent to such trials and Accidental damage cover.

The address to be contacted incase of study related injury or death
Azidus Laboratories Ltd., 23, School Road, Rathnamangalam, Vandalur, Chennai – 600048, India. Phone No. 91-44-27405244, Fax: 91-44-27409734.

Compensation for participation in the study will be paid to the volunteers proportionately at the end of the study.

In case if your participation is terminated in the study due to medical reasons or if the study is terminated as per the sponsor’s or investigator’s decision, you will be paid the full compensation amount.

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

But if your participation in the study is terminated because of your withdrawal of consent or due to disciplinary reasons, the compensation will be proportionate to the stage of your participation in the study.

Please note that the participation fee also includes your transportation to and from our facility. Hence no separate amount will be paid for transportation.

New findings

We have tried to provide you with the latest information regarding the drug and regarding comparative bioavailability studies. In case of any new information on the drug that might influence your decision to continue the study will be communicated to you and you may review your decision to continue your participation in the study based on such new information.

Others

In case of a serious adverse event, the physician has the authority to provide emergency medical care to ensure your well being without regard to the provisions of this document.

When the adverse event is managed, at times, additional lab investigations including blood, urine, X ray, ECG and other necessary tests may be performed. By signing this form you also give consent to take any additional volume of blood required for further lab tests and for any other additional tests.

Key study contacts

For any questions about our location, how to get here, and what time to report, contact: Mr P Murugan, Manager-Clinical, Azidus Laboratories Ltd., Mobile No: 9840915850.

If you have any questions about the study or the safety aspects or the study related injury and medical questions, contact: Dr S Gunasakaran, Principal Investigator, Azidus Laboratories Ltd., Mobile No: + 91 8056043873

If you have any queries or clarifications about your rights in the study or about ethical aspects of the study, you can contact the IEC chairman at this address.

Independent Ethics Committee, 132/1, Bharathi Colony, Anna nagar west, Chennai- 600040. Dr .P. Muthusamy, Member secretary, Mobile: 9444 233598.

Declaration by the volunteer	
	Initial in the box
i. I confirm that I have read and understood the information given above and have had the opportunity to ask questions and the study staff clarified them.	[]
ii. I understand that my participation in the study is voluntary and that I am free to withdraw at any time, without giving any reason, without my medical care or legal rights being affected.	[]
iii. I understand that the Sponsor of the clinical trial, others working on the Sponsor's behalf, the Ethics Committee and the regulatory authorities will not need my permission to look at my health records both in respect of the current study and any further research that may be conducted in relation to it, even if I withdraw from the trial. I agree to this access. However, I understand that my identity will not be revealed in any information released to third parties or published.	[]
iv. I agree not to restrict the use of any data or results that arise from this study provided such a use is only for scientific purpose(s)	[]

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

v. I understand that the volume of blood to be drawn from me will not exceed 308.5 ml. However I understand that during the management of an adverse event, any additional amount of blood deemed to be necessary may be taken from me and I give consent for this and any other additional tests such as X ray, ECG and other tests performed during the management of adverse events	[]
vi. I agree to take part in the above study and I know that this study is carried out only for the purpose of research.	[]

Authorization

I have read / been briefed on the above study and I voluntarily agree to participate in the project. I understand that participation in this study may not benefit me. Its general purpose, possible hazards, and inconveniences have been explained to my satisfaction. I hereby give my consent to participate in this study.

Name of the Subject.....

Address of the Subject.....

.....
.....

Occupation of the Subject.....

Qualification of the Subject.....

Annual Income of the Subject.....

Name of the Nominee(s).....

Address of the Nominee(s).....

.....
.....

(Copies of the Patient Information Sheet and duly filled Informed Consent Form shall be handed over to the subject)

Signature of the study subject.....

Study Specific Informed Consent Form
Form No.: CL-008

Name of the subject	Signature of subject	Date

Informed consent obtained by		
Name	Signature	Date

I hereby declare that I have provided all the relevant information to the trial subject about the essential elements of clinical trial and the subject's rights to claim compensation in case of trial related injuries or death. I also informed the subject or shall also inform his/her legal heirs of their rights to contact M/s Azidus Laboratories Ltd, India and Ethics committee for the purpose of making claims in the case of trial related injury or death.

In case of trial related injury, I will request the Ethics committee to review and make recommendations for the payment for medical treatment as well as compensation for the trial related injury or death of the subject.

Name of the Investigator	Signature	Date

Subject's Declaration

I hereby declare that copy of duly filled Informed Consent Form was handed over to me.

Name of the subject	Signature of subject	Date

Signature of the study subject.....

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம்
படிவம் எண்.: CL-008T1

ஆய்வுத் தலைப்பு			
டெனோ.பொவிர் 245 மி.கி. மென்படல பூசப்பட்ட மாத்திரைகள் மற்றும் கேம்பிரிட்ஜ் சிபி21 6 ஜிடி, விரிநிக் கொனிங்கிரிக்கில் இயங்கும் ஜில்லிட் சயின்ஸ் இண்டெல் லிமிடெட் நிறுவனத்தின் டெனோ.பொவிர் (வெரெட்®) 245 மி.கி மென்படலம் பூசப்பட்ட மாத்திரைகள் ஆகியவற்றைக் கொண்டு உணவு உட்கொண்ட நிலையில், ஆரோக்கியமான தன்னார்வலர், பெரியவர்களிடத்தில் மேற்கொள்ளப்படும், ஒபன் லேபில், சமனிலை, வரையறையற்ற, இரு - சிகிச்சை, மூன்று கால, மூன்று கிரமம் கொண்ட ஒற்றை டோஸ், க்ராஸ் ஒவர், செமி ரெப்லிகேட், வாய்வழி பிவோட்டல் பயோ ஈக்விவேலன்ஸ் சோதனை.			
புரோட்டோகால் எண்.	AZ/P/04/13/15	ஒப்புதல் பெறப்பட்ட தேதி	

தன்னார்வலரின் பெயர்		பதிவு எண்	
பிறந்த தேதி		தொலைபேசி எண்	

ஆய்வினால் ஏற்படும் பாதிப்பு சூழல்களில் தொடர்புகொள்ளவேண்டிய நபர்			
பெயர்			
தன்னார்வலருடனான உறவு		தொலைபேசி எண்	
முகவரி			

ஆய்வு தொடர்பான பாதிப்புகள் அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால் இழப்பீடு பெறுவதற்கு தொடர்பு கொள்ள வேண்டிய நபர்
<p>அஸிடஸ் லெபாரடீஸ் லிமிடெட், 23, பள்ளி சாலை, ரத்தினமங்கலம், வண்டலூர் சென்னை - 600048. இந்தியா. போன்: 91-4427405244 .: பேக்ஸ்: 91 - 44 - 27409734 மொபைல்: 9840915850 & 9444905295</p>

ஆய்வில் பங்கேற்கும் வாய்ப்புள்ளவர்களே,

மேலே கூறப்பட்டுள்ள தலைப்பில் மேற்கொள்ளப்படும் பயோ ஈக்விவேலன்ஸ் ஆய்வில் பங்கேற்குமாறு உங்களை அழைக்கிறோம். இந்த ஆய்வின் வழிமுறைகளை தெளிவாகக் கூறுவதும், தொடர்புடைய அனைத்து தகவல்களையும் அறிந்துகொண்ட பின்னரே நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கிறீர்கள் என்பதை உறுதி செய்துகொள்வதுமே, இந்த தகவல் அறிந்துகொண்டமைக்கான ஒப்புதல் ஆவணத்தின் நோக்கமாகும். நீங்கள் இந்த ஆவணத்தை படித்த பிறகு, வாய் மூலமாகவும், இந்த ஆவணம் குறித்த விவரங்கள் உங்களுக்கு தெரிவிக்கப்படும். இந்த ஆய்வு வழிமுறைகள் குறித்த அனைத்து முக்கிய அம்சங்களையும் புரிந்துகொண்ட பிறகே நீங்கள் ஆய்வில் பங்கேற்பது குறித்து முடிவுசெய்து, நீங்கள் பங்கேற்க விருப்பம் தெரிவித்தால், நீங்கள் உங்கள் சுய விருப்பத்தின் பேரிலேயே இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கிறீர்கள்

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

என்பதை உறுதி செய்வதற்காக, இந்த ஒப்புதல் படிவத்தின் ஒவ்வொரு பக்கத்திலும் கையொப்பமிடுமாறு நீங்கள் கேட்டுக்கொள்ளப்படுகிறீர்கள். கையொப்பமிடப்பட்ட ஒப்புதல் படிவத்தின் நகல் ஒன்றும் உங்களுக்கு வழங்கப்படும்.

இந்த ஆய்வின் இயல்பு மற்றும் நோக்கம்

டெனோ.பொவிர் எனப்படும் மருந்தின் மீது மேற்கொள்ளப்படும் பயோ ஈக்விவேலன்ஸ் ஆய்வில் பங்கேற்குமாறு நீங்கள் அழைக்கப்படுகிறீர்கள். துருக்கியில் இயங்கும் பார்மா ஆக்டிவ் இலாக் சன். வீ டிஐசி ஏ எஸ் நிறுவனத்தின் விரடினெக்ஸ் (டெனோ.பொவிர்) 245 மி.கி. மென்படல் மாத்திரைகள் மற்றும் கேம்பிரிட்ஜ் சிபி21 6 ஜிடிஐ விரிநிக் கொனிக்ரிக்கில் இயங்கும் ஜில்லிட் சயின்ஸ் இண்டெல் லிமிடெட் நிறுவனத்தின் வைரெட்® 245 மி.கி மென்படல் பூசப்பட்ட மாத்திரைகள் ஆகியவற்றைக் கொண்டு 36 ஆரோக்கியமான பெரியவர்களிடத்தில், தன்னார்வர்களில் உணவு உட்கொண்ட நிலையில், இந்த மருந்துகள் ஒரே அளவு ரத்தத்தில் உள்ளிழுக்கப்படுகிறதா, இல்லையா என்பதை அறிந்துகொள்வதற்காக இந்த ஆய்வு மேற்கொள்ளப்படுகிறது.

துருக்கியில் இயங்கும் பார்மா ஆக்டிவ் இலாக் சன். வீ டிஐசி ஏ எஸ் நிறுவனத்தின் விரடினெக்ஸ் (டெனோ.பொவிர்) 245 மி.கி. மென்படல் மாத்திரைகள் டெஸ்ட் .: பார்முலேஷன் (T) எனப்படுகிறது. கேம்பிரிட்ஜ் சிபி21 6 ஜிடிஐ விரிநிக் கொனிக்ரிக்கில் இயங்கும் ஜில்லிட் சயின்ஸ் இண்டெல் லிமிடெட் நிறுவனத்தின் வைரெட்® 245 மி.கி மென்படல் பூசப்பட்ட மாத்திரைகள் ரெ.பரன்ஸ் .:பார்முலேஷன் (R) எனப்படுகிறது. நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கும்போது, உங்களுக்கு இருமுறை ரெ.பரன்ஸ் மருந்தும் ஒரு முறை டெஸ்ட் மருந்தும் அளிக்கப்படும்.

உங்களிடம் காணப்படும் ஏதேனும் ஒரு நோய்க்கு சிகிச்சையளிப்பதற்காகவோ அல்லது உங்கள் உடல் ஆரோக்கிய நிலையை மேம்படுத்துவதற்காகவோ இந்த மருந்து உங்களுக்கு அளிக்கப்படவில்லை, ஆனால் ஆராய்ச்சி காரணத்திற்காகவே அளிக்கப்படுகிறது.

மருந்து குறித்த தகவல்

டெனோ.பொவிர் டிசோப்ராக்கில் எனப்படும் மருந்தானது வைரல் அல்லது ரெட்டிஐரோ வைரல் எதிர்ப்பு மருந்தாகும். இது ஹெச்ஐவி அல்லது ஹெபிவி அல்லது இரண்டுக்கும் சிகிச்சையளிக்க பயன்படுகிறது. டெனோ.பொவிர் நியுக்ளியோடைடு ரிவர்ஸ் ட்ரான்ஸ்க்ரிப்டெஸ் தடுப்பானாகும். பொதுவாக என்ஆர்டிஐ என அழைக்கப்படுகிறது மற்றும் இது வைரஸ்கள் இனப்பெருக்கம் செய்ய தேவைப்படுகின்ற இயல்பான நொதிகளின் (ஹெச்ஐவி ரிவர்ஸ் ட்ரான்ஸ்க்ரிப்டெஸ்; ஹெப்பாடைடிஸ் பிடிஎன்ஏ பாலிமேரேஸ்) வேலையில் குறுக்கிடுவதன் மூலம் வேலை செய்கிறது. ஹெச்ஐவி தொற்றுக்கு டெனோ.பொவிர் மருந்தை எப்பொழுதும் மற்ற மருந்துகளுடன் சேர்த்து பயன்படுத்த வேண்டும்.

கீழ்க்கண்ட பக்கவிளைவுகள் டெனோ.பொவிர் மூலம் ஏற்படலாம்:

லாக்டிக் அமில நோய்(ரத்தத்தில் அதிகரித்த லாக்டிக் அமிலம்) கீழ்க்கண்ட பக்கவிளைவுகள் லாக்டிக் அமில நோயின் அறிகுறிகளாக இருக்கலாம்: ஆழ்ந்த விரைவான சுவாசம், மயக்கம், உடல் நிலை சரியில்லாமல் இருப்பது போன்றதொரு உணர்வு (குமட்டல்), உடல் நிலை சரியில்லாமல் இருத்தல் (வாந்தி) மற்றும் வயிற்று வலி.

டெனோ.பொவிர் மூலம் மற்ற பக்கவிளைவுகள் பின்வருமாறு.

கணைய வீக்கத்தினால் ஏற்படும் வயிற்று வலி (தொப்பை), சிறு நீரகத்தில் ஏற்படும் வீக்கம், அதிகமாக சிறுநீர் கழிப்பது அல்லது அதிகரித்த தாகம், சிறுநீரகத்தில் ஏற்படும் சேதம், சிறு நீரகத்தில் சிறுகுழாய் உயிர் அணுக்களில் ஏற்படும் சேதம், சிறுநீரில் ஏற்படும் மாற்றம் மற்றும் சிறு நீரக பிரச்சனைகளால் ஏற்படும் முதுகுவலி அதனுடன் உள்ளடக்கிய சிறுநீரக செயலிழப்பு, சிறு நீரக சிறு குழாய் உயிர் அணுக்களில் ஏற்படும் பாதிப்பினால் உண்டாகும் எழும்புகளின் மிருதுத்தன்மை (எழும்பு வலி மற்றும் சில நேரங்களில் அதன் விளைவாக ஏற்படும் எழும்பு முறிவு), கல்லீரலில் உண்டாகும் கொழுப்பு, வயிற்றுப்போக்கு, உடல் நிலை சரியில்லாமல் இருப்பது போன்றதொரு உணர்வு (குமட்டல்), உடல் நிலை சரியில்லாமல் இருத்தல் (வாந்தி), தலைச்சுற்றல், தடிப்பு,பலவீனமான உணர்வு,தலைவலி, வயிற்று வலி, களைப்பாக உணர்வு, வீக்கம் உள்ளது போன்றதொரு உணர்வு, வாய்வு தொல்லை, தசை முறிவு, தசை வலி அல்லது பலவீனம்.

இந்த மருந்தை பற்றியும் மற்றும் பக்கவிளைவுகள் பற்றியும் இன்னும் அதிக தகவல்கள் தேவைப்பட்டால் உங்களுக்கு வழங்கப்படும்.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

இரகசியம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

தன்னார்வலர்களின் எண்ணிக்கை, எத்தனை முறை வருகைத் தரவேண்டும் மற்றும் ஆய்வுக்காலம் மற்றும் தங்கியிருக்கவேண்டிய காலம்

இந்த ஆய்வானது 36 ஆரோக்கியமான பெரியவர்களிடத்தில், தன்னார்வலர்களிடம், 3 காலங்களில் மேற்கொள்ளப்படும். அனுமதிக்கப்பட்ட பிறகு நீங்கள் எங்கள் க்ளினிக்கில் குறைந்தபட்சம் 60 மணி நேரங்கள் தங்கவேண்டியிருக்கும். இன்று மாலை நீங்கள் க்ளினிக்கில் அனுமதிக்கப்பட்டால், நாளைக் காலையில் உங்களுக்கு ஆய்வு மருந்து அளிக்கப்படும். மருந்தை உட்கொண்ட பிறகு, நீங்கள் குறைந்தபட்சம் 48 மணி நேரங்கள் தங்கியிருக்கவேண்டும்.

ஒவ்வொரு காலத்திற்கும் இடையே குறைந்தபட்சம் 07 நாட்கள் இடைவெளி இருக்கும். அதனால் ஆய்வின் மொத்த காலமாக குறைந்தபட்சம் 19 நாட்கள் இருக்கும். (முதல் காலத்தில் அனுமதிக்கப்படும் நாளில் இருந்து, மூன்றாம் காலத்தின் ஆம்புலேட்டரி முடிவில் வெளியேறும் வரை).

ஆய்வு வழிமுறைகள் குறித்த விளக்கம்

ஆரோக்கியமான தன்னார்வலர்கள் மட்டுமே இந்த ஆய்வில் பங்கேற்க இயலும். நீங்கள் ஆரோக்கியமாக இருக்கிறீர்களா என்பதை உறுதிசெய்து கொள்வதற்காக, உங்களுக்கு சில பரிசோதனைகள் செய்யப்பட்டு, நீங்கள் இந்த ஆய்வுக்கு தகுதியானவர் என்று கண்டறியப்பட்டுள்ளது. இந்த முதற்கட்ட பரிசோதனைகளை செய்வதற்கும் உங்களிடம் இதே போன்ற ஒரு ஒப்புதல் பெறப்பட்டது. இந்த பரிசோதனைகளின் ஒரு பகுதியாக நீங்கள் மது ஏதும் எடுத்துக்கொண்டுள்ளீர்களா என்பதற்கான முச்சுக்காற்று பரிசோதனை இன்று செய்யப்பட்டது. நீங்கள் கோகைன், ஆம்பிடெமைன், டெட்ரோஹைட்ரோ கேன்னபினாய்டு, பென்ஸோடைஜெபைன், பார்பிட்யூரேட் மற்றும் ஒபியாய்டு போன்ற போதை மருந்துகளை எடுத்துக் கொண்டுள்ளீர்களா என்பதை அறிவதற்காகவும் செய்யப்பட்டது. இதே போன்று நீங்கள் மற்ற ஆய்வு காலத்தில் அனுமதிக்கப்படுவதற்காக வரும்போதும் சிறுநீர் பரிசோதனையும், முச்சுக்காற்றுப் பரிசோதனையும் செய்யப்படும். பெண்களாக இருப்பின் கருவுறுதலுக்கான சிறுநீர் பரிசோதனையும் ஒவ்வொரு ஆய்வுக்காலத்தில் அனுமதிக்கப்படும் போதும் செய்யப்படும்.

ஆய்விற்காக அனுமதிக்கப்பட்ட பிறகு மேற்கொள்ளப்படும் வழிமுறைகள்

இந்த ஆய்வில் பங்கேற்க நீங்கள் ஒப்புதல் அளித்த பிறகு, நீங்கள் செக் - இன் வழிமுறைகளுக்கு உட்படுத்தப்படுவீர்கள். அப்போது நீங்கள் உங்களுடைய ஆடைகள் உள்விட்ட அனைத்துப் பொருட்களையும், உங்களுக்கு அளிக்கப்பட்ட லாக்கரில் வைத்துக்கொள்ளவேண்டும். நாங்கள் அளிக்கும் உடைகளை நீங்கள் அணிந்துகொள்ளவேண்டும்.

க்ளினிக்கில் அனுமதிக்கப்பட்ட பிறகு, இரவு மணி 08.30 - க்கும் 09.30 மணிக்கும் இடையில், ஒரு குறிப்பிட்ட நேரத்தில் உங்களுக்கு இரவு உணவு அளிக்கப்படும். எங்கள் க்ளினிக்கிலேயே நீங்கள் தூங்கலாம். காலை சுமார் 05.00 மணிக்கு நீங்கள் எழுப்பிவிடப்படுவீர்கள். காலை சுமார் 6.00 மணிக்குள் நீங்கள் உங்கள் காலைக் கடன்கள் அனைத்தையும் முடித்துக்கொள்ளவேண்டும். அதன் பிறகு உங்கள் உடலில் உள்ள ஒரு இரத்தக் குழாயில், பிளாஸ்டிக் குழாய் ஒன்று பொருத்தப்படும். தோராயமாக காலை 09.00 மணி போல், ஆய்வு மருந்து உட்செலுத்தப்படும். மருந்தளித்த பிறகு, குறைந்தபட்சம் 48 மணி நேரங்கள் நீங்கள் க்ளினிக்கில் இருக்கவேண்டும். அதன் பிறகு முதல் ஆய்வு காலத்திலிருந்து நீங்கள் டிஸ்சார்ஜ் செய்யப்படுவீர்கள்

இந்த ஆய்வில் உணவு உட்கொண்ட சூழ்நிலையில் ஆய்வு மருந்தை அளித்து, உங்கள் ரத்தத்தில் மருந்தின் அடர்த்தி அளவிடப்படும். எனவே ஆய்வு மருந்து அளிக்கப்படும் நாளில் மருந்து உட்கொள்வதற்கு 30 நிமிடம் முன்பாக அதிக கொழுப்பு மற்றும் கலோரி கொண்டுள்ள காலை உணவும் வழங்கப்படும். அதை தாங்கள் முழுவதுமாக 30 நிமிடத்திற்குள் உண்ண வேண்டும், மற்ற பிற நேரங்களில் பொதுவான உணவு அளிக்கப்படும் (தோராயமாக 04.00, 08.00, 12.00, 24.00, 28.00, 32.00 மற்றும் 36.00 மணி நேரங்கள் மருந்து உட்கொண்டதற்குப் பிறகு). நீங்கள் எங்கள் க்ளினிக்கில் இருக்கும் காலத்தில், குறிப்பிட்ட நேரங்களில், உங்கள் உடலிலிருந்து ரத்த மாதிரிகள் எடுக்கப்படும், உடலின் நாடித் துடிப்பு, உடல் வெப்பநிலை மற்றும் ரத்த அழுத்தம், சுவாசித்திற்குரிய விகிதம், போன்றவை கணக்கிட்டு, பதிவு செய்யப்படும், மேலும் உங்கள் உடல்நலமும் மதிப்பிடப்படும். நேரப்படியிலான இந்த செயல்பாடுகள் அனைத்தும் கீழே விவரிக்கப்பட்டுள்ளது. மேலும் உங்கள் உடல் இருக்கும் நிலை மற்றும் செயல்பாடுகளுக்கும் சில கட்டுப்பாடுகள் விதிக்கப்படும். இவைகள் குறித்து தனியாக கூறப்பட்டுள்ளது.

முதல் ஆய்வுக்காலத்தில் மேற்கொள்ளப்படும் அனைத்து செயல்களும் இரண்டாம் மற்றும் மூன்றாம் ஆய்வுக் காலத்தின் போதும் மேற்கொள்ளப்படும். பங்கேற்பாளர் க்ளினிக்கில் அனுமதிக்கப்படும் நேரம் & மருந்து உட்கொள்ளும் நேரத்தைப் பொறுத்து, இந்நேரம் மாறுபடும். நேர மாற்றங்கள் குறித்த தகவல்கள் உடனுக்குடன் பங்கேற்பாளருக்கு தெரிவிக்கப்படும்.

ஆய்வுக் கட்டுப்பாடுகள்

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

நீங்கள் புகைப்பிடிக்கக்கூடாது. மது அருந்த, கார்பனேட்டட் குடிபானங்கள், காஃபி, டீ மற்றும் பிற காஃபின் அடங்கிய பானங்கள் அல்லது உணவுப்பொருட்களை எடுத்துக்கொள்ள அனுமதிக்கமாட்டோம். ஆய்வு காலத்தின்போது நாங்கள் அளிக்கும் உணவை மட்டுமே நீங்கள் உட்கொள்ளவேண்டும். கிரேப் ஃப்ரூட் அல்லது பிற சிட்ரஸ் பழங்கள் அடங்கிய எந்தவித உணவும், பழச்சாரும் எடுத்துக்கொள்ளக்கூடாது. தடைசெய்யப்பட்ட உணவு மற்றும் குடிபானங்கள் மொத்த ஆய்வுக்காலம் முழுமைக்கும், இடைவெளிக்காலம் உட்பட, உண்ணாமல் இருக்குமாறு நீங்கள் அறிவுறுத்தப்படுகிறீர்கள்.

காலை உணவிற்கு முன்பாக, குறைந்தபட்சம் 08 மணி நேரம் முன்பிருந்து நீங்கள் எந்த உணவும் உட்கொள்ளக்கூடாது. எனவே, ஆய்விற்கு முன்பு இரவு உணவு அளிக்கப்பட்ட பிறகு, நிரைத் தவிர வேறு உணவுப் பொருட்களோ, குடிபானங்களோ உங்களுக்கு அளிக்கப்படமாட்டாது. மருந்தை உட்செலுத்தும்போது அளிக்கப்படும் 240±02 மி.லி நிரைத் தவிர, மருந்தளிப்பதற்கு ஒரு மணி நேரத்திற்கு முன்பிருந்து, மருந்தளிக்கப்பட்டு ஒரு மணி நேரம் பின்பு வரை குடிநீரும் அருந்தக்கூடாது. பிற சமயங்களில், நீங்கள் விருப்பப்படும்போது குடிநீரை அருந்தலாம்.

ஆய்வுக் காலம் முழுவதும், நீங்கள் மருந்துக் கடையில் நேரிடையாக வாங்கும் மருந்துகள் உட்பட, வேறு எந்த மருந்துகளையும் எடுத்துக்கொள்ளக்கூடாது. ஒருவேளை நீங்கள் ஏதேனும் மருந்துகளை எடுத்துக்கொண்டால், இவ்விபரத்தை நீங்கள் ஆய்வு தொடர்பான நபரிடம் தெரிவிக்கவேண்டும். ஏனெனில், இந்த மருந்துகள், ஆய்வு மருந்துடன் சேர்ந்து செயலாற்றி, உங்கள் உடலுக்கு தீங்கினை ஏற்படுத்தலாம். எனவே நீங்கள் வேறு ஏதேனும் மருந்து எடுத்துக்கொண்டால், உங்கள் பாதுகாப்பை முன்னிட்டு, உண்மையை மறைக்காமல் தெரிவித்துவிடவேண்டும்.

ஆய்வு மருந்து உட்செலுத்திய பிறகு, குறைந்தபட்சம் 04 மணி நேரம் வரை நீங்கள் படுக்கக்கூடாது. எனவே நீங்கள் அமர்ந்த நிலையிலேயே இருக்கவேண்டும் அல்லது நடந்துகொண்டிருக்கலாம். எங்கள் க்ளினிக்கில் நீங்கள் நன்கு, வசதியாக தங்கிக்கொள்ளலாம். ஆனால் உடலை வருத்தும்படியான கடுமையான செயல்களில் ஈடுபட அனுமதிக்கப்படமாட்டீர்கள்.

ரத்த மாதிரி சேகரிப்பு

00.00 மணி (மருந்தை உட்செலுத்துவதற்கு முன்பாக), மருந்து உட்செலுத்திய பிறகு 00.25, 00.50, 00.67, 01.00, 01.25, 01.50, 01.75, 02.00, 02.25, 02.50, 02.75, 03.00, 04.00, 06.00, 08.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 மற்றும் 72.00 மணி நேரங்களில் (மொத்தம் 22 முறை - ஒவ்வொரு ரத்த மாதிரியும் 04 மி.லி. எடுக்கப்படும்). முதல் 21 ரத்த மாதிரிகளும் க்ளினிக்கில் அனுமதிக்கப்பட்டு இருக்கும்போது எடுக்கப்படுபவை. 72.00 மணி ரத்த மாதிரி ஆம்புலேட்டரியில் எடுக்கப்படும்.

முதல் 19 ரத்த மாதிரிகள் முழங்கை / கையில் உள்ள இரத்த குழாய்க்குள் செருகப்பட்ட பிளாஸ்டிக் குழாய்கள் மூலமாக எடுக்கப்படும், கடைசியாக எடுக்கப்படும் மூன்று ரத்த மாதிரிகள் நேரிடையாக இரத்தக்குழாயில் துளையிட்டு எடுக்கப்படும். அவ்வாறு ரத்தம் எடுக்கப்படும்போது, செருகு குழாயில் அடைப்பு ஏதும் ஏற்படாமல் இருப்பதற்காக 0.5 மிலி ஹெபாரினைன் சலைன் உட்செலுத்தப்படும். செருகு குழாயில் அடைப்பு ஏற்பட்டு, அதனால் இரத்தமாதிரி எடுப்பதில் தொந்தரவு ஏற்பட்டால், இரத்தம் நேரிடையாக இரத்தக்குழாயில் துளையிட்டு எடுக்கப்படும்.

நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்பதன் மூலமாக எடுக்கப்படும் ரத்தத்தின் மொத்த அளவு 308.5 மி.லி. - ஐத் தாண்டாது

$[22 \times 4 \text{ மி.லி} \times 3 = 264 \text{ மி.லி}] + [0.5 \text{ மி.லி} \text{ எடுத்துக்கொள்ளப்படாத } 19 \text{ ரத்த மாதிரிகள் } 19 \times 0.5 \text{ மி.லி} \times 3 = 28.5 \text{ மி.லி}] + [\text{ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கு முன் செய்யப்பட்ட உடல் பரிசோதனைக்காக } 10 \text{ மி.லி}] + [\text{ஆய்விற்கு பிந்தைய பாதுகாப்பு சோதனைக்காக } 6 \text{ மி.லி}] = 308.5 \text{ மி.லி.}$

முக்கிய உடல்நலக் காரணிகள் மற்றும் உடல்நலம் மதிப்பீடு

நீங்கள் க்ளினிக்கில் அனுமதிக்கப்படும் போதும், ஆய்வின்போது மருந்தளிப்பதற்கு முன்பு, ஆய்வு முடிந்து செல்லும்போதும், நாடித்துடிப்பு, ரத்த அழுத்தம், உடல் வெப்பநிலை போன்றவை மதிப்பிடப்படும். 00.00 மணி நேரத்திலும், மருந்தளித்த பிறகு 02.00, 04.00, 06.00, 12.00, 24.00 ஆவது மணி நேரத்திலும் நாடித்துடிப்பும், ரத்த அழுத்தமும் மற்றும் உடல் வெப்பநிலை கணக்கிடப்படும். மேலும் இந்தப் பரிசோதனைகளின்போது, "நீங்கள் நன்றாக உள்ளீர்களா?" என்று கேள்விகள் கேட்பதன் மூலமாக உங்கள் உடல்நலம் மதிப்பிடப்படும்.

ஆபத்துகள் அல்லது சிரமங்கள்

இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கும்போது, எதிர்நோக்கும் வாய்ப்புடைய ஆபத்து, மருந்தின் காரணமாகவோ அல்லது மருந்துடன் தொடர்பின்றியோ ஏற்படக்கூடிய தீங்கான பின் விளைவுகள் அல்லது பக்க விளைவுகளே ஆகும்.

இந்த தீங்கான விளைவுகளைத் தவிர, மீண்டும், மீண்டும் உங்கள் உடலிலிருந்து ரத்தம் எடுக்கும்போது வலி ஏற்படலாம். மேலும் மேலே கூறப்பட்டுள்ள கட்டுப்பாடுகளும் உங்களுக்கு சிரமத்தை ஏற்படுத்தலாம்.

எதிர்பாராத ஆபத்துகள்

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

இந்த டெனோ.பொவிர் மருந்து, சந்தையில் சில ஆண்டுகளாக புழங்கி வருவதால், இம்மருந்தின் விளைவுகள் மற்றும் பாதுகாப்பு குறித்து நன்கு ஆய்வு செய்யப்பட்டுள்ளது. இதோடு தொடர்புடைய எதிர்பாராத ஆபத்துகள் ஏதுமில்லை. இருப்பினும் எந்த மருந்துகள் உட்கொண்டாலும் ஏற்படும் சில அலர்ஜிகள் இதனால் ஏற்படலாம். அவ்வாறு ஏற்படும் அலர்ஜியைக் கையாள நான்கள் தயாராக உள்ளோம்.

பங்கேற்பாளர் / சமூகத்திற்கு ஏற்படும் பயன்கள்

நீங்கள் ஒரு ஆரோக்கியமான தன்னார்வராக இருப்பதாலும், உங்களுக்கு நோய்கள் ஏதும் இல்லாததாலும், இந்த ஆய்வு மருந்தை எடுத்துக்கொள்வதால் நேரிடையாக உங்களுக்கு எந்த பயனும் ஏற்படாது. இருப்பினும் பொதுவாக சமூகத்திற்கு இதனால் பயன் ஏற்படும். ஏனெனில் இந்த ஆய்வுகள், இதே மருந்தின் பல்வேறு .பார்முலேஷன்களை சந்தையில் அறிமுகப்படுத்த உதவிகரமாக இருக்கும். இதன் மூலமாக போட்டி அதிகரித்து, குறைந்த விலையில், இம்மருந்துகள் எப்போதும் கிடைப்பது உறுதி செய்யப்படும்.

மாற்று வழிமுறைகள் அல்லது வேறு பிற சிகிச்சைகள்

மாற்று வழிமுறைகள் ஏதுமில்லை. நீங்கள் இம்மருந்தை எடுத்துக்கொள்ள விரும்பாவிட்டால், நீங்கள் பங்கேற்பதற்கு மறுப்பு தெரிவிக்கலாம்.

ஆவணங்களின் ரகசியக்காப்பு

உங்களைக் குறித்தும், உங்கள் உடல்நலம் குறித்தும் சில தனிப்பட்ட விபரங்களை பெறவேண்டியது அவசியமாகும். பெரும்பாலும் இது உங்கள் பாதுகாப்பிற்காகவே கேட்கப்படுவதால், தயவுசெய்து எந்த உண்மையையும் மறைக்காதீர்கள். உங்களை குறித்த தனிப்பட்ட அடையாளம் மற்றும் விவரங்கள் ரகசியமாக அஸிடஸில் பாதுகாக்கப்படும். இவ்விரங்கள் அரசு ஒழுங்குமுறை அமைப்புகள், சுயமாக இயங்கும் அறநெறிக் குழுக்கள் அல்லது ஆய்வை மேற்கொள்ளும் அமைப்பின் ஆய்வாளர்கள் / தணிக்கையாளர்களுக்கு மட்டுமே, அவர்கள் கோரும்போது அளிக்கப்படும்.

பங்கேற்பாளர்களின் பாதுகாப்பு

புரோட்டோகால், தகவல் அறிந்துகொண்டமைக்கான ஒப்புதல் ஆவணம் போன்ற ஆய்வுத் தொடர்பான ஆவணங்கள், சுயமாக இயங்கும் அறநெறிக் குழுவினரால் (IEC) பரிசீலிக்கப்பட்டு, அங்கீகரிக்கப்பட்டுள்ளது.

ஆய்வு தொடர்பான உடல் பாதிப்பு அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால், அதற்கான முழு மருத்துவ பராமரிப்பு மற்றும் ஈட்டுத்தொகை அஸிடஸ் லெபார்டீஸ் நிறுவனத்தால் அளிக்கப்படும். ஆய்வு தொடர்பான காயங்கள் அல்லது தீவிரமான பக்கவிளைவுகள் இறப்பு ஏற்பட்டால் இழப்பீடு விவரத்தை இந்திய மருந்து கட்டுப்பாட்டு ஜெனரல் ஆணையத்திடம் தெரிவிக்கப்படும்.

நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்பதன் காரணமாக ஏதேனும் தீங்கு விளைவிக்கும் பின் விளைவுகள் ஏற்பட்டால், அஸிடஸின் ஆய்வாளராலேயே அல்லது அருகிலுள்ள மருத்துவமனையிலோ, தேவையான மருத்துவ சிகிச்சைகள், எங்கள் செலவிலேயே அளிக்கப்படும். ஏதேனும் தீங்கான பின் விளைவுகள் ஏற்பட்டால், தேவையான மருத்துவ பராமரிப்பைத் தவிர, வேறு ஏதும் பணம் தரப்படமாட்டாது.

சுய விருப்பத்தின் பேரிலேயே ஆய்வில் பங்கேற்பு

முற்றிலும் உங்கள் சுய விருப்பத்தின் பேரிலேயே, நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கிறீர்கள் என்பதை தயவுசெய்து நினைவில் கொள்ளவும், நீங்கள் ஆய்வில் பங்கேற்பது குறித்து ஒரு முடிவுக்கு வருவதற்காகவே இந்த ஆவணம் உங்களுக்கு வழங்கப்பட்டுள்ளது. இந்த ஆய்வு குறித்து, உங்களுக்கு ஏதேனும் சந்தேகங்கள் இருந்தால், எங்கள் ஆய்வுப் பணியாளர்கள், யாரிடமும் நீங்கள் கேள்விகள் கேட்டு, நீங்கள் திருப்தி அடையும் வகையில் விளக்கங்களைப் பெறவும்.

நீங்கள் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்க மறுத்தால், உங்களுக்கு அபராதம் ஏதும் விதிக்கப்படமாட்டாது அல்லது பிற வழிகளில், உங்களுக்கு கிடைக்கக்கூடிய பயன்கள் ஏதும் மறுக்கப்படாது.

பங்கேற்பாளர் விலகிக்கொள்ளுதல்

இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கலாமா அல்லது வேண்டாமா என்று முடிவெடுக்கும் உரிமை உங்களுக்கு உள்ளது. நீங்கள் ஒப்புதல் அளித்த பிறகும், உங்கள் மருத்துவ பராமரிப்பு பாதிக்கப்படாமல், ஆய்வின் எந்த ஒரு சமயத்திலும் ஆய்விலிருந்து விலகிக்கொள்ளலாம்.

பங்கேற்பாளர் ஆய்வில் பங்கேற்பது முடிவுக்கு வருதல்

உங்கள் ஒப்புதல் இல்லாமலேயே, நீங்கள் ஆய்வில் பங்கேற்பதை எந்த ஒரு சமயத்திலும் முதன்மை ஆய்வாளரால் கீழ்க்கண்ட காரணங்களுக்காக நக்கப்படலாம்.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

1. நீங்கள் ஒப்புதலை விலக்கிக்கொண்டால்.
2. ஆய்வில் பங்கேற்பதன் காரணமாக, தாங்கமுடியாத தீய விளைவுகள் ஏற்பட்டுள்ளதாக, நீங்களோ / ஆய்வாளரோ முடிவு செய்தால்
3. கூறப்பட்டுள்ள விதிமுறைகளைப் பின்பற்றாமல் ஆய்வில் பங்கேற்றிருப்பது கண்டறியப்பட்டாலோ அல்லது ஆய்வின்போது ஏதேனும் விதிமுறைகள் மீறப்பட்டாலோ
4. உங்கள் உடல்நலனை பாதுகாப்பதற்காக, நீங்கள் இந்த ஆய்விலிருந்து கட்டாயம் விலகவேண்டும் என்று ஆய்வாளர் கருதினால்
5. ஆய்வுப் பணியாளர்களுடனோ அல்லது சக பங்கேற்பாளர்களுடனோ ஏதேனும் ஒரு வகையில் தவறாக நடந்துகொண்டாலோ அல்லது ஆய்வு நடைமுறைக்கு ஒத்துழைக்காமல் இருந்தாலோ.

நீங்கள் ஆய்விலிருந்து விலக்கப்பட்டாலும், உங்களுக்கு ஏதேனும் மருத்துவ சிகிச்சைகள் தேவைப்பட்டால் அளிக்கப்படும்.

ஆய்வினை ரத்து செய்தல்

பங்கேற்பாளரின் ஒப்புதலின்றியோ அல்லது அவருக்கு முன்கூட்டி தெரிவிக்காமலோ, எந்த ஒரு சமயத்திலும் ஆய்வு ரத்து செய்யப்படலாம். இருப்பினும், இத்தகவல் அனைவருக்கும் பின்பு தெரிவிக்கப்படும். கீழ்க்கண்ட காரணங்களுக்காக ஆய்வு ரத்து செய்யப்படலாம்.

1. ஆய்வாளர் மற்றும் / அல்லது ஆய்வு மேற்கொள்ளும் நிறுவனம் ஆய்வில் காணப்படும் தீய விளைவுகளின் எண்ணிக்கை காரணத்தாலோ மற்றும் / அல்லது தீய விளைவுகளின் கடுமை காரணமாகவோ ஆய்வை ரத்து செய்யவேண்டும் என்று முடிவு செய்தால்.
2. ஆய்விற்கு முன்பு கிடைக்காத தகவல், இப்போது கிடைக்கப்பெற்று, உங்கள் பாதுகாப்பு குறித்து ஏதேனும் சந்தேகங்கள் தோன்றி, தொடர்ந்து ஆய்வில் ஈடுபடுவதால், ஆபத்துகள் ஏற்படும் வாய்ப்புள்ளதாக தோன்றினால்.
3. ஆய்வினை தொடர்ந்து நடத்துவது, பங்கேற்பாளரின் பாதுகாப்புக்கு ஆபத்து விளைவிக்கும் என்று அறநெறிக் குழு மற்றும் / அல்லது ஒழுங்குமுறை அமைப்பு ஆய்வை ரத்து செய்தால்

ஆய்வு முடிவுக்கு வராமலே ரத்து செய்யப்பட்டாலும், ஆய்வில் பங்கேற்றவர்களுக்கு ஏதேனும் மருத்துவ சிகிச்சை தேவைப்பட்டால், தொடர்ந்து அளிக்கப்படும்.

பங்கேற்பாளருக்கான ஈட்டுத்தொகை

எங்கள் ஈட்டுத்தொகை கொள்கையின்படி, இந்த ஆய்வில் பங்கேற்பதற்காக நீங்கள் செலவழிக்கும் நேரம் மற்றும் முயற்சிகளுக்காக உங்களுக்கு ரூ. 4,195/- (ரூபாய் நான்காயிரத்து நூற்று தொண்ணூற்று ஐந்து மட்டும்) வழங்கப்படும்.

இந்த மருத்துவ ஆய்வில், பக்க விளைவுகளால் ஏற்படும் மருத்துவ சிகிச்சைக்கான காப்புறுதி பாலிசியையும் அஸிடஸ் பெற்றுள்ளது. ஆய்வு தொடர் உடல் பாதிப்பு அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால், அதற்கான முழு மருத்துவ பராமரிப்பு மற்றும் ஈட்டுத்தொகை அஸிடஸ் லெபாரடீஸ் நிறுவனத்தால் அளிக்கப்படும். ஆய்வு தொடர்பான காயங்கள் அல்லது தீவிரமான பக்கவிளைவுகள் இறப்பு ஏற்பட்டால் இழப்பீடு விவரத்தை இந்திய மருந்து கட்டுப்பாட்டு ஜெனரல் ஆணையத்திடம் 90 நாட்களுக்குள் தெரிவிக்கப்படும்.

இதில் உங்களுக்கு எதிர் பாராத செலவுக்காக காப்புறுதி பாலிசியும் அடங்கும்(தற்போதைய பாலிசி யுனைடெட் இந்தியா இன்சூரன்ஸ் கோ லிமிடெட் வழங்கியுள்ளது. பாலிசி எண் 012600/46/12/39/00000162 செல்லுபடியாகும் காலம் 07-அக்-2012 முதல் ஒரு வருடம் வரை இந்த காப்பீடு ரூ.80 லட்சம்) குறைந்தபட்ச இழப்பீடு முறையே ரூ 5 லட்சம் ஆய்வு தொடர்பான காயம் அல்லது இறப்பு விஷயத்தில் உங்கள் சட்ட வாரிசுகளுக்கு வழங்கப்படும். மருத்துவ சோதனை மூலம் ஏற்படாத தற்செயலான உடல் ஊனம் அல்லது இறப்பு மற்றும் நோய்க்கான மருத்துவசெலவுகள் அடங்கும்.

ஆய்வு தொடர்பான பாதிப்புகள் அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால் இழப்பீடு பெறுவதற்கு தொடர்பு கொள்ள வேண்டிய முகவரி அஸிடஸ் லெபாரடீஸ் லிமிடெட், 23, பள்ளி சாலைஇ ரத்தினமங்கலம்இ வண்டலூர்- சென்னை – 600048 இந்தியா.

போன்: 91-4427405244 .: பேக்ஸ்: 91- 44- 27409734.

ஆய்வில் கலந்து கொள்வதற்கான ஈட்டுத்தொகையனது ஒவ்வொரு ஆய்வுக் காலத்தின் முடிவிலும் ஆய்வில் கலந்து கொண்ட அளவு வரைக்கும் வழங்கப்படும்.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம் படிவம் எண்.: CL-008T1

மருத்துவ காரணங்களால் ஆய்விலிருந்து நீங்கள் விலக்கப்பட்டாலும், அல்லது ஆய்வு மேற்கொள்ளும் அமைப்பு அல்லது ஆய்வாளரின் முடிவின் படி ஆய்வு ரத்து செய்யப்பட்டாலும், முழு ஈட்டுத்தொகையும் உங்களுக்கு அளிக்கப்படும்.

ஆனால் நீங்களே ஒப்புதலை விலக்கிக்கொள்வதாலோ அல்லது ஒழுங்கு நடவடிக்கை காரணமாக நீங்கள் ஆய்விலிருந்து விலக்கப்பட்டாலோ, நீங்கள் ஆய்வில் பங்கேற்ற அளவிற்கேற்ப ஈட்டுத்தொகை வழங்கப்படும்.

இந்த பங்கேற்பாளர் கட்டணத்தில் நீங்கள் ஆய்விற்கு வந்து செல்வதற்கான போக்குவரத்து செலவுகளும் அடங்கும். எனவே போக்குவரத்து செலவிற்காக, தனியாக தொகையேதும் அளிக்கப்படமாட்டாது.

புதிய தகவல்கள்

மருந்து குறித்தும் மற்றும் ஒப்பிடும் பயோஅவெய்லபிளிட்டி ஆய்வுகள் குறித்தும், சமீபகாலம் வரையிலான அனைத்து தகவல்களையும் வழங்க நாங்கள் முயற்சித்துள்ளோம். இம்மருந்து குறித்து, இந்த ஆய்வில் நீங்கள் பங்கேற்கும் முடிவை மறுபரிசீலனை செய்யத் தூண்டும் புதிய தகவல்கள் ஏதேனும் கிடைக்கப்பெற்றால், அது உடனடியாக உங்களுக்கு தெரிவிக்கப்படும். இந்த புதிய தகவலை அடிப்படையாகக் கொண்டு, நீங்கள் இந்த ஆய்வில் தொடர்ந்து பங்கேற்பது குறித்து மறுபரிசீலனை செய்யலாம்.

பிற தகவல்கள்

ஏதேனும் கடுமையான விளைவுகள் ஏற்பட்டால், இந்த ஆவணத்தில் உள்ள பிரிவுகளை கருத்தில் கொள்ளாது, உங்கள் உடல்நலனை பாதுகாப்பதற்கேற்ற அவசரகால மருத்துவ சிகிச்சை அளிக்கும் அதிகாரம் மருத்துவருக்கு உள்ளது. தீய விளைவுகள் சரியாக கையாளப்பட்டாலும், சில சமயங்களில் ரத்தம், சிறுநீர், எக்ஸ்ரே, ஈசிஜிமற்றும் பிற அவசிய பரிசோதனைகள் செய்யவேண்டியிருக்கலாம். இந்த படிவத்தில் நீங்கள் கையொப்பமிடுவதன் மூலமாக, கூடுதல் பரிசோதனைகளுக்கு தேவைப்படும் கூடுதல் ரத்தத்தை எடுப்பதற்கும் நீங்கள் ஒப்புதல் அளிக்கிறீர்கள்.

முக்கிய ஆய்வுத் தொடர்பாளர்கள்

எங்கள் இருப்பிடம், அங்கு எவ்வாறு வரவேண்டும், எந்த நேரத்தில் வரவேண்டும் என்பது குறித்த விபரங்கள் பற்றி ஏதேனும் கேள்விகள் கேட்க விரும்பினால் தொடர்புகொள்க:

திரு. ப.முருகன், அஸிடஸ் லெபாரடீஸ் லிமிடெட், மொபைல் எண்: 9840915850

ஆய்வு அல்லது பாதுகாப்பு அம்சங்கள் அல்லது ஆய்வு தொடர்பான காயங்கள் குறித்து ஏதேனும் கேள்விகள் கேட்க விரும்பினாலோ அல்லது மருத்துவக் கேள்விகள் கேட்க விரும்பினாலோ தொடர்புகொள்க:

டாக்டர் ஆர். குணசாகரன், முதன்மை ஆய்வாளர், அஸிடஸ் லெபாரடீஸ் லிமிடெட், மொபைல் எண்: + 91 8056043873

இந்த ஆய்வில் உங்களுக்குள்ள உரிமைகள் குறித்து ஏதேனும் விசாரணைகள் அல்லது தெளிவு பெற விரும்பினாலோ அல்லது ஆய்வின் அறநெறி அம்சங்கள் குறித்து ஏதேனும் கேட்க விரும்பினாலோ IEC – யின் தலைவரை கீழ்க்கண்ட முகவரியில் தொடர்புகொள்ளலாம்.

சுயமாக இயங்கும் நெறிமுறை குழு, 132/1, பாரதி காலனி, அண்ணா நகர் மேற்கு, சென்னை- 600 040. டாக்டர் பி முத்துசாமி மெம்பர் செகரட்டரி, மொபைல் எண்: 9444 233598.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம்
படிவம் எண்.: CL-008T1

தன்னார்வலரின் உறுதிமொழி	
	கட்டத்தில் இனிஷியல் போடவும்
i. மேலே கூறப்பட்டுள்ள தகவல்களை நான் படித்து புரிந்துகொண்டேன் என்று உறுதி அளிக்கின்றேன். மேலும் எனக்கு கேள்விகள் கேட்க வாய்ப்பு அளிக்கப்பட்டது என்றும், ஆய்வுப் பணியாளர்கள் தெளிவான விளக்கங்களை அளித்தார்கள் என்றும் உறுதி அளிக்கின்றேன்.	[]
ii. எனது சுய விருப்பத்தின் பேரிலேயே நான் இந்த ஆய்வில் பங்கேற்கிறேன் என்பதையும், காரணம் ஏதும் தெரிவிக்காமல், எனது மருத்துவ பராமரிப்போ, சட்டப்படியான உரிமைகளோ பாதிக்கப்படாமல் எந்த ஒரு சமயத்திலும் ஆய்விலிருந்து விலகிக்கொள்வதற்கான உரிமை எனக்குள்ளது என்பதையும் அறிந்துகொண்டுள்ளேன்.	[]
iii. நான் கலந்து கொள்ளும் தற்போதைய ஆய்வுத் தொடர்பான எனது உடல்நலம் குறித்த பதிவுகளையும், நான் ஆய்விலிருந்து விலகிக்கொண்ட பிறகும் எனது உடல்நலம் குறித்த பதிவுகளையும் எனது அனுமதியின்றி இந்த மருத்துவ ஆய்வை மேற்கொண்டுள்ள நிறுவனம், இந்நிறுவனத்தின் சார்பாக பணியாற்றுவோர், அறநெறிக் குழுவினர் மற்றும் ஒழுங்குமுறை அமைப்பினர் ஆகியோர் காண்பர் என்பதை நான் அறிந்துகொண்டுள்ளேன். இதற்கு நான் ஒப்புக்கொள்கிறேன். இருப்பினும் மூன்றாம் நபர்களுக்கு தெரிவிக்கப்படும் அல்லது வெளியிடப்படும் எந்த ஒரு தகவலிலும், எனது அடையாளம் வெளிப்படுத்தப்படாது என்பதையும் அறிந்துகொண்டுள்ளேன்.	[]
iv. இந்த ஆய்வு மூலமாக கிடைக்கும் தகவல்கள் அல்லது முடிவுகளை, அறிவியல் நோக்கங்களுக்காக மட்டும் பயன்படுத்துவதற்கு எனக்கு தடையேதுமில்லை என்று தெரிவித்துக்கொள்கிறேன்	[]
v. எனது உடம்பிலிருந்து 308.5 மி.லி - க்கு மேல் ரத்தம் எடுக்கப்படமாட்டாது என்பதை நான் அறிந்துகொண்டுள்ளேன். இருப்பினும் எனது உடலில் ஏதேனும் தீய பின்விளைவுகள் ஏற்பட்டால், அதற்கான பரிசோதனைகள் மேற்கொள்வதற்காக கூடுதல் ரத்தம் தேவைப்பட்டால், அதற்கான ரத்தத்தை எடுத்துக்கொள்வதற்கும், எக்ஸ்ரே, ஈசிஜி மற்றும் பிற பரிசோதனைகள் மேற்கொள்வதற்கும் ஒப்புதல் அளிக்கின்றேன்.	[]
vi. மேற்கூறிய ஆய்வில் பங்கேற்க நான் ஒப்புதல் அளிக்கின்றேன். மேலும் இந்த ஆய்வானது ஆராய்ச்சி காரணத்திற்காக மட்டும் மேற்கொள்ளப்படுகிறது என்பதும் எனக்குத் தெரியும்.	[]

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம்
படிவம் எண்.: CL-008T1

ஒப்புதல்

மேற்கூறிய ஆய்வு குறித்த தகவல்களை நான் படித்துள்ளேன் / என்னிடம் தெரிவிக்கப்பட்டது. இந்த ஆய்வில் பங்கேற்க எனது சுய விருப்பத்தின் பேரிலேயே நான் ஒப்புதல் அளிக்கின்றேன். இந்த ஆய்வில் பங்கேற்பதால் எனக்கு பயனேதும் இல்லை என்பதை நான் அறிந்துகொண்டுள்ளேன். இந்த ஆய்வின் பொதுவான நோக்கம், சாத்தியமுள்ள தீய பின் விளைவுகள் மற்றும் சிரமங்கள் குறித்து நான் திருப்தி அடையும் வகையில் எனக்கு விவரிக்கப்பட்டது. இதன்படி, இந்த ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கு நான் எனது ஒப்புதலை அளிக்கின்றேன்.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் பெயர்.....
ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் முகவரி.....
.....
.....
ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் தொழில்

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் தகுதி

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் ஆண்டு வருமானம்

பரிந்துரையாளரின் பெயர்.....

பரிந்துரையாளரின் முகவரி.....
.....
.....

(பூர்த்தி செய்யப்பட்ட ஒப்புதல் படிவத்தின் நகல் ஒன்றும் உங்களுக்கு வழங்கப்படும்.)

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் பெயர்	பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்	தேதி

ஒப்புதலைப் பெற்றவர்

பெயர்	கையொப்பம்	தேதி

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்

ஆய்வில் பங்கேற்பதற்கான ஒப்புதல் படிவம்
படிவம் எண்.: CL-008T1

நான் இதன் மூலம் தெரிவிப்பது என்னவென்றால் சோதனை தொடர்புடைய அனைத்து அத்தியாசிய தகவல்கள் மற்றும் ஆய்வு தொடர்பான பாதிப்புகள் அல்லது இறப்பு இழப்பீடு கோரும் உரிமைகளை பற்றி சொல்லிவிட்டேன் மேலும் பங்குகொள்பவர்கள் அவன் / அவள் அல்லது சட்ட வாரிசுகள், ஆய்வு தொடர்பான காயங்கள் அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால் இழப்பீடு பெறும் நோக்கத்திற்காக, M / s அஸிடஸ் லேபரட்டரீஸ் லிமிடேட், இந்தியா மற்றும் ஒழுக்கவியல் குழுவை அணுகும் முறையையும் அறிவித்துள்ளேன்.

ஆய்வு தொடர்பான காயங்கள் அல்லது இறப்பு ஏற்பட்டால் மருத்துவ சிகிச்சை கட்டணம் அத்துடன் இழப்பீடு பரிந்துரைகளை மறு ஆய்வு செய்ய ஒழுக்கவியல் குழுவை பரிந்துரை செய்வேன்.

ஆய்வாளரின் பெயர்	கையொப்பம்	தேதி

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் வாக்குறுதி

நான் இதன் மூலம் தெரியப்படுத்துவது முறையாக பூர்த்தி செய்யப்பட்ட ஒப்புதல் படிவத்தின் நகல் ஒன்று எனக்கு வழங்கப்பட்டது.

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் பெயர்	பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்	தேதி

ஆய்வு பங்கேற்பாளரின் கையொப்பம்