

## Evaluation of Tramadol-HCl Capsules Using a Convolutional Approach: Studies Using USP Apparatus I and IV and Dissolution Media of Physiological Relevance

Felipe D. REYES-RAMÍREZ, Juan C. RUIZ-SEGURA,  
Jonathan LARA-VELOZ & Raúl MEDINA-LÓPEZ \*

*Departamento Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco,  
Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Alcaldía Coyoacán, CP 04960 Mexico City, Mexico*

**SUMMARY.** *In vitro* release studies of tramadol hydrochloride capsules of the reference drug product and three multisource formulations (50 mg) were performed using USP apparatus I and IV. Dissolution media of pH 1.2-6.8 were used. Dissolution samples were collected from 10 to 60 min, and the drug was quantified with spectrophotometric determination at 271 nm. Data of  $f_2$ , dissolution efficiency, mean dissolution time,  $t_{50\%}$ , and  $t_{80\%}$  were calculated and statistically analyzed. When comparing the values between the reference and multisource formulations, significant differences were found using both USP apparatuses ( $p < 0.05$ ). With dissolution data and published drug information, hypothetical *in vivo* behaviors were calculated. The predicted data of  $C_{max}$  and  $AUC_{0-inf}$  values were related to the human data using the percentage of prediction error (PE). Suitable predictions of *in vivo* performance for reference formulation (PE < 10% for each pharmacokinetic parameter) were obtained using USP apparatus IV and medium at pH 1.2. This result enables the establishment of optimal conditions for comparing the dissolution profiles of multisource formulations and subsequent estimation of their *in vivo* performance. To ensure therapeutic efficacy in the interchangeability of these formulations, human studies are necessary.

**RESUMEN.** Se llevaron a cabo estudios de disolución de cápsulas de clorhidrato de tramadol del medicamento innovador y tres productos multifuente (50 mg) utilizando los Aparatos I y IV USP. Se utilizaron medios de disolución de pH 1.2-6.8. Se tomaron muestras de disolución desde 10 a 60 min y el fármaco se cuantificó por espectrofotometría a 271 nm. Se calcularon datos de  $f_2$ , eficiencia y tiempo medio de disolución,  $t_{50\%}$  y  $t_{80\%}$  y se compararon estadísticamente. Cuando se compararon los valores entre referencia y formulaciones multifuente se encontraron diferencias significativas en los dos aparatos ( $p < 0.05$ ). Con los datos de disolución e información publicada del fármaco se calculó el desempeño hipotético del fármaco. Los datos estimados de  $C_{max}$  y  $ABC_{0-inf}$  se relacionaron con datos de humanos utilizando el porcentaje de predicción de error (%PE). Una predicción adecuada del desempeño *in vivo* de la formulación de referencia se obtuvo solo con el Aparato IV USP y medio de pH 1.2. Este resultado permite establecer las condiciones óptimas para la comparación de perfiles de disolución de formulaciones multifuente y la subsecuente estimación del desempeño *in vivo*. Para asegurar la eficacia terapéutica en la intercambiabilidad de estas formulaciones es necesario llevar a cabo estudios en humanos.

**KEYWORDS:** convolution, interchangeability, multisource formulations, tramadol-HCl, USP apparatus IV

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: rmlopez9@hotmail.com