

Divalproex Sódico, Cápsulas de Liberación Retardada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26-mar-2021
Fecha Oficial	1-abr-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 4

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 4 ha revisado la monografía de Divalproex Sódico, Cápsulas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 5 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 5 de Disolución* fue validada usando una columna L11 marca Novapak Phenyl. El tiempo de retención típico para ácido valproico es de aproximadamente 6 minutos.

El Boletín de Revisión de Divalproex Sódico, Cápsulas de Liberación Retardada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather Joyce, Enlace Científico Sénior, Líder del Equipo (301-998-6792 o hrj@usp.org).

Divalproex Sódico, Cápsulas de Liberación Retardada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/divalproex-na-drc-20210326-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Retardada de Divalproex Sódico contienen una cantidad de divalproex sódico equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$).

IDENTIFICACIÓN

• A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197),

Espectroscopía en el Infrarrojo: 197K

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Estándar: Preparar según se indica en 197F, usando ER Ácido Valproico USP.

Muestra: Disolver el contenido de 20 Cápsulas en 30 mL de *Diluyente* en un matraz volumétrico de 50 mL. Someter a ultrasonido durante 30 minutos para disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar la solución a 3000 rpm durante aproximadamente 20 minutos. Pipetear y transferir 20 mL del sobrenadante a un embudo de separación. Extraer con 50 mL de *n*-hexano. Recoger la capa de *n*-hexano y evaporar el disolvente. Moldear 1 mg del líquido obtenido después de la evaporación en ventanas de cloruro de sodio (NaCl).

• B. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (2:3)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Solución estándar: Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico adecuado para obtener una solución con una concentración final de 2,5 mg/mL de ácido valproico. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 40% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 5 minutos y agregar un volumen de ácido clorhídrico 0,1 N equivalente al 20% del volumen del matraz. Diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución muestra: Transferir una cantidad del contenido (a partir de no menos de 20 Cápsulas) a un matraz volumétrico adecuado para obtener una concentración nominal de 2,5 mg/mL de ácido valproico. Disolver en un volumen de ácido clorhídrico 0,1 N equivalente al 20% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 25 minutos adicionales. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar a 4000 rpm durante 10 minutos y usar el sobrenadante transparente.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,8 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ácido valproico

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ácido valproico

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de ácido valproico en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,64 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustado con ácido clorhídrico 0,08 N SR a un pH de 7,5); 500 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempos: 2; 4 y 6 h

Solución amortiguadora y **Fase móvil**: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución madre del estándar: 1,6 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Fase móvil*

Solución estándar: 0,26 mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre del estándar* y *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Reemplazar el volumen retirado con un volumen equivalente de *Medio* previamente calentado a $37,0 \pm 0,5^\circ$.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,8 mL/min

Volumen de inyección: 40 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ácido valproico

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ácido valproico

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	15–40
2	4	70–90
3	6	No menos de 85

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Procedimiento A

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,64 g/L de hidróxido de sodio en agua; ajustado con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm, contenido de la Cápsula

Tiempo: 15 min

Solución estándar A: 0,036 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio*. Para disolver el ácido valproico, se puede usar un volumen de acetonitrilo que no exceda del 10% del volumen total.

Solución muestra A: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Procedimiento B

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,64 g/L de hidróxido de sodio en agua; ajustado con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales de alambre

Tiempo: 4 h

Solución amortiguadora A: 0,5 g/L de ácido cítrico y 0,4 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua

Solución amortiguadora B: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,7 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 7,4

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora A* y *Solución amortiguadora B* (30:35:35); ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Solución estándar B: 0,13 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio*. Para disolver el ácido valproico, se puede usar un volumen de acetonitrilo que no exceda del 10% del volumen total.

Solución muestra B: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm \times 15 cm; relleno L11 de 4 μ m

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 200 μ L para *Solución estándar A* y *Solución muestra A*; 50 μ L para *Solución estándar B* y *Solución muestra B*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar B*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ácido valproico

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ácido valproico

Análisis

Muestras: *Solución estándar A*, *Solución muestra A*, *Solución estándar B* y *Solución muestra B*

Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra A* o de la *Solución muestra B*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar A* o de la *Solución estándar B*
 C_S = concentración de la *Solución estándar A* o de la *Solución estándar B* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL para la *Solución muestra A*; 900 mL para la *Solución muestra B*

Tolerancias: No más de 20% de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$) se disuelve en 15 minutos (*Solución muestra A*); no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$) se disuelve en 4 horas (*Solución muestra B*). La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, a las 4 horas, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 1*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,08 N SR; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,6 g/L de hidróxido de sodio en agua, que se prepara según se indica a continuación. Transferir cantidades adecuadas de fosfato monobásico de potasio e hidróxido de sodio a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de agua equivalente al 83% del volumen del matraz y ajustar con ácido clorhídrico 0,1 N, si fuera necesario, a un pH de 7,5. Diluir la solución resultante con agua a volumen.); 900 mL

Tiempos

Etapa ácida: 2 h

Etapa amortiguada: 4 h

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Solución amortiguadora: 0,25 g/L de ácido cítrico, 0,2 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro, 3,4 g/L de fosfato

monobásico de potasio y 0,85 g/L de hidróxido de sodio en agua

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (45:55); mezclada, desgasificada y ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,5

Solución estándar: 0,14 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 5,0% del volumen final. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen final y mezclar.

Soluciones muestra

Solución muestra de la etapa ácida: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L11 de 4 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*
Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico (C₈H₁₆O₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida* o de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio de la etapa ácida* o de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

Tolerancias: Se deben cumplir los requisitos para la *Etapa ácida* y la *Etapa amortiguada*.

Etapa ácida: No más de 30% (Q) de la cantidad declarada de ácido valproico (C₈H₁₆O₂) se disuelve en 2 horas (*Solución muestra de la etapa ácida*). La cantidad disuelta de ácido valproico (C₈H₁₆O₂), como porcentaje de la cantidad declarada, a las 2 horas, se ajusta a la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nivel	Número Analizado	Criterios
A ₁	6	Ningún valor individual excede Q.
A ₂	6	El promedio de las 12 unidades (A ₁ + A ₂) no es mayor que Q; y ninguna unidad individual es mayor que Q + 15%.

Tabla 2 (continuación)

Nivel	Número Analizado	Criterios
A ₃	12	El promedio de las 24 unidades (A ₁ + A ₂ + A ₃) no es mayor que Q; y ninguna unidad individual es mayor que Q + 15%.

Etapa amortiguada: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ácido valproico (C₈H₁₆O₂) se disuelve en 4 horas (*Solución muestra de la etapa amortiguada*). La cantidad disuelta de ácido valproico (C₈H₁₆O₂), como porcentaje de la cantidad declarada, a las 4 horas, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: *Solución amortiguadora* de fosfato 0,05 M de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua; ajustado con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 2; 4 y 8 h

Solución amortiguadora A: 0,5 g/L de ácido cítrico y 4 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua

Solución amortiguadora B: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,7 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 7,4

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora A* y *Solución amortiguadora B* (30:35:35); ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Solución estándar: 0,25 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L11 de 4 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de ácido valproico

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ácido valproico

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ácido valproico

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i) de ácido valproico (C₈H₁₆O₂) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico (C₈H₁₆O₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_s)]) + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (no menos de %)
1	2	60
2	4	70
3	8	80

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 4*.

▲ **Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,5 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,64 g/L de hidróxido de sodio en agua; ajustado con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7,5); 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempos: 1 y 4 h

Solución amortiguadora A: 0,5 g/L de ácido cítrico y 0,4 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua

Solución amortiguadora B: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,7 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 7,4

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora A* y *Solución amortiguadora B* (30:35:35); ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros 2–3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm \times 15 cm; relleno L11 de 4 μ m

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de ácido valproico

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para ácido valproico

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para ácido valproico

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de ácido valproico

($C_8H_{16}O_2$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de ácido valproico en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 25
2	4	No menos de 80

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-abr-2021)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905): Cumplen con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz, a temperatura ambiente controlada.

• **ETIQUETADO:** Las Cápsulas de Liberación Retardada de Divalproex Sódico se pueden tragar enteras o se pueden administrar abriendo la Cápsula cuidadosamente y espolvoreando todo el contenido sobre una pequeña cantidad de alimento blando. Esta mezcla de medicamento y alimento se debe tragar de inmediato y sin masticar. No debe almacenarse para su uso posterior. Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Ácido Valproico USP