

Divalproex Sódico, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18–nov–2019
Fecha Oficial	19–nov–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Divalproex Sódico, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 11 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 11 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L7 marca Inertsil C8-3. El tiempo de retención típico para ácido valproico es aproximadamente 4 minutos.

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

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

Divalproex Sódico, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada 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.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

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

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (55:45). Ajustar con hidróxido de sodio diluido o ácido fosfórico diluido a un pH de 5,0.

Diluyente: *Solución amortiguadora*, ajustado con ácido fosfórico a un pH de 2,0

Solución madre del estándar: 2,5 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en metanol

Solución estándar: 1,0 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 2,5 mg/mL de ácido valproico, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad de polvo (a partir de no menos de 20 Tabletas) a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 50% del volumen del matraz, agitando durante 1 hora. Diluir con metanol a volumen, pasar a través de un filtro adecuado y usar el filtrado.

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 190–400 nm.

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

Velocidad de flujo: 0,7 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2 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 el porcentaje de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$) en la porción de Tabletas 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% de ácido valproico

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN <711>

Prueba 1

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Medio de la etapa amortiguada: 21,6 g/L de dodecil sulfato de sodio, 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio y 0,12 g/L de hidróxido de sodio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio diluido o ácido fosfórico diluido a un pH de 5,5; 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión de tres puntas solo para Tabletas de 250 mg, si fuera necesario.

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9; 12 y 24 horas en *Medio de la etapa amortiguada*

Procedimiento: Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*, retirar una muestra de la solución y filtrar inmediatamente. Reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con el *Medio de la etapa amortiguada* y llevar a cabo la prueba en los tiempos especificados.

Solución amortiguadora: 1,42 g/L de fosfato dibásico de sodio en ácido acético 0,008 M SR. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (65:35)

Solución madre del estándar: 2,5 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en metanol

Solución estándar: 0,15 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio de la etapa amortiguada*. [NOTA—Agregar un volumen de metanol equivalente al 40% del volumen del matraz antes de diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.]

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 20 µm. Usar la *Solución muestra* a partir del *Medio de la etapa ácida*, tal como se encuentra. Diluir la *Solución muestra* a partir del *Medio de la etapa amortiguada* con metanol por un factor de 2.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L11 de 10 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 80 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 2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra* a partir del *Medio de la etapa ácida* y *Solución muestra* a partir del *Medio de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

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)
 V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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 durante la *Etapa amortiguada*:

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s \times D$$

- r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 D = factor de dilución de la *Solución muestra* en el *Medio de la etapa amortiguada*, 2

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

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

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_3)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo i durante la *Etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10% de la cantidad declarada de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$)

Etapa amortiguada: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	3	10–30	10–30
2	9	35–55	35–60
3	12	45–70	45–75
4	24	No menos de 75	No menos de 75

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

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Concentrado de la etapa amortiguada: 15,53 g/L de fosfato monobásico de sodio, 5,45 g/L de hidróxido de sodio y 48,7 g/L de lauril sulfato de sodio en agua (pH final de aproximadamente 11); 400 mL

Medio de la etapa amortiguada: Mezclar 400 mL de *Concentrado de la etapa amortiguada* con 500 mL de *Medio de la etapa ácida* a un pH de $5,5 \pm 0,05$. [NOTA—Si fuera necesario, ajustar el pH del *Concentrado de la etapa amortiguada* con ácido clorhídrico 1 N o hidróxido de sodio 1 N para asegurar que el pH final de la mezcla de medios sea 5,5.] Reservar esta solución para diluir las soluciones que se prepararán posteriormente.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales de alambre

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9; 12 y 21 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Procedimiento: Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*, detener y levantar las paletas de los vasos. No analizar el *Medio de la etapa ácida*. Transferir 400 mL de *Concentrado de la etapa amortiguada* a los vasos que contengan *Medio de la etapa ácida* y llevar a cabo la prueba en los tiempos especificados.

Solución amortiguadora: 3,5 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:50)

Solución madre del estándar: 28 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en un matraz volumétrico adecuado. Disolver con un volumen de hidróxido de sodio 1 N equivalente al 20% del volumen del matraz y diluir con agua a volumen. Diluir esta solución con *Medio de la etapa amortiguada* para obtener una concentración final de aproximadamente 2,8 mg/mL.

Soluciones estándar: Preparar una serie de diluciones en *Medio de la etapa amortiguada* a partir de *Solución madre del estándar* de 0,028; 0,11; 0,22; 0,50 y 0,70 mg/mL.

Solución muestra: Retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 35 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1 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

Muestras: 0,028; 0,11; 0,22; 0,50 y 0,70 mg/mL de *Soluciones estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0, usando la *Solución estándar* de 0,50 mg/mL

Coefficiente de correlación: No menos de 0,999, usando las cinco concentraciones de la *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, usando la *Solución estándar* de 0,50 mg/mL

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

A partir de la curva estándar, determinar la concentración disuelta (C_i) de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), en cada tiempo de muestreo (i), usando la respuesta de cada *Solución muestra*.

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

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_s)] + (C_1 \times V_s)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_s)]] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{[C_4 \times [V - (3 \times V_s)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo i durante la *Etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias: La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla 2*.

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 250 mL (fila 1)

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de pH 6,8 (6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,92 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio a un pH de $6,8 \pm 0,05$); 250 mL (filas 2–4).

Aparato 3: 30 inmersiones/min, tamices de polipropileno de malla 20, fijadas en las partes superior e inferior; 30 segundos de tiempo de goteo

Tiempos: 1 hora en *Medio de la etapa ácida* (fila 1); 2; 12 y 24 horas en *Medio de la etapa amortiguada* (filas 2–4). Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

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. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3,0 \pm 0,05$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)

Solución madre del estándar de la etapa ácida: 1 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio de la etapa ácida*. En un matraz volumétrico adecuado, disolver una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP en un

volumen de metanol equivalente al 10% del volumen del matraz para solubilizar el ácido valproico. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

Solución madre del estándar de la etapa amortiguada: 1 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio de la etapa amortiguada*. En un matraz volumétrico adecuado, disolver una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP en un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen del matraz para solubilizar el ácido valproico. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: ($L/2500$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, a partir de *Solución madre del estándar de la etapa ácida* en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/700$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, a partir de *Solución madre del estándar de la etapa amortiguada* en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Soluciones muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis. Usar el sobrenadante. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 20 minutos.]

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm \times 15 cm; relleno L11 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 100 μ L para Tabletas con un contenido declarado de 250 mg; 50 μ L para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

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

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para *Solución estándar de la etapa ácida* y para *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% de *Solución estándar de la etapa ácida* y de *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada* y *Soluciones 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):

Tabla 2 (Divalproex Sódico, Tabletas de Liberación Prolongada)

	Tiempos de Muestreo (i)	1	2	3	4
	Tiempos	3 h	9 h	12 h	21 h
L1	Tabletas Individuales	10%–27%	35%–70%	44%–92%	No menos de 87%
L2	Promedio	10%–27%	35%–70%	44%–92%	No menos de 87%
L2	Tabletas Individuales	0%–37%	25%–80%	34%–102%	No menos de 77%
L3	Promedio	10%–27%	35%–70%	44%–92%	No menos de 87%
L3	Tabletas Individuales	No más de 2 Tabletas se encuentran fuera del intervalo 0%–37% y ninguna Tableta individual se encuentra fuera del intervalo 0%–47%.	No más de 2 Tabletas se encuentran fuera del intervalo 25%–80% y ninguna Tableta individual se encuentra fuera del intervalo 15%–90%.	No más de 2 Tabletas se encuentran fuera del intervalo 34%–102% y ninguna Tableta individual se encuentra fuera del intervalo 24%–112%.	No más de 2 Tabletas liberan menos de 77% y ninguna Tableta individual libera menos de 67%.

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

- r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i
 r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida* o de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*
 C_s = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* o en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (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):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

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

$$\text{Resultado}_4 = (C_4 + C_3 + C_2 + C_1) \times V \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución estándar de la etapa ácida* o en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa ácida* o de *Medio de la etapa amortiguada*, 250 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	1	No más de 10	No más de 10
2	2	5–25	5–25
3	12	55–75	65–85
4	24	No menos de 80	No menos de 80

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

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Medio madre de la etapa amortiguada: 19,0 g/L de fosfato tribásico de sodio en agua, ajustado con ácido clorhídrico a un pH de 5,5

Medio de la etapa amortiguada: 21,6 g/L de lauril sulfato de sodio en *Medio madre de la etapa amortiguada*; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión para Tabletas de 250 y 500 mg

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9; 12 y 18 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución amortiguadora: 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio y trietilamina (99,5: 0,5). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,75.

Solución A: 1,0 g/L de lauril sulfato de sodio en *Solución amortiguadora*

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (50:50), desgasificada

Solución madre del estándar de la etapa ácida: 1 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico y disolver en un volumen de acetonitrilo equivalente al 20% del volumen del matraz para solubilizar el ácido valproico. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: ($L/5000$) mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre del estándar de la etapa ácida* en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/900$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico y disolver en un volumen de acetonitrilo equivalente a ($L/50$)% del volumen del matraz. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen. L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución muestra de la etapa ácida: Retirar una alícuota de 10,0 mL en cada tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar una alícuota de 10,0 mL en cada tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de ácido valproico

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para *Solución estándar de la etapa ácida* y para *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% de *Solución estándar de la etapa ácida* y de *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Soluciones muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta (Q_A) de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_s) \times C_s \times V_A \times (1/L) \times 100$$

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

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

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

V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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 de la *Etapa amortiguada*:

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

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*
 C_S = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

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

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= [C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100] + Q_A \\ \text{Resultado}_2 &= \{[(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + Q_A \\ \text{Resultado}_3 &= \{[(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + Q_A \\ \text{Resultado}_4 &= \{[(C_4 \times V_B) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + Q_A \end{aligned}$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 Q_A = cantidad disuelta de ácido valproico, como porcentaje de la cantidad declarada en la *Etapa ácida*
 V_S = volumen de *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado del vaso (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (h)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	3	10–30	10–30
2	9	40–70	35–60
3	12	60–90	50–80
4	18	No menos de 85	No menos de 85

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

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL
Medio madre de la etapa amortiguada: 7,8 g/L de fosfato monobásico de sodio dihidrato en agua, ajustado con solución de hidróxido de sodio 2 N a un pH de 5,5

Medio de la etapa amortiguada: 21,6 g/L de dodecil sulfato de sodio en *Medio madre de la etapa amortiguada*; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión de tres puntas

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9; 12 y 24 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Procedimiento: Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*, desechar el remanente del *Medio de la etapa ácida* y agregar el *Medio de la etapa amortiguada*.

Solución A: Diluir 5 mL de ácido fosfórico con agua hasta 25 mL.

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con *Solución A* a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60), desgasificada

Solución madre del estándar: 1,4 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Fase móvil*

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/900$) mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre del estándar en Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar una alícuota de 10,0 mL en cada tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 10 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1 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 de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa amortiguada* y *Soluciones muestra de la etapa amortiguada*

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 de la *Etapa amortiguada*:

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

- r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*
 C_S = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (mg/mL)

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

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} \\ \text{Resultado}_4 &= \{[(C_4 \times V_B) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} \end{aligned}$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado del vaso (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	3	10–30
2	9	40–60
3	12	45–85
4	24	No menos de 85

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (6,0 g/L de fosfato monobásico de sodio anhidro en agua, ajustado con 240 g/L de hidróxido de sodio en agua a un pH de 6,8); 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 8 y 24 h en *Medio*

Solución amortiguadora: 6,0 g/L de fosfato monobásico de sodio anhidro en agua

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:50). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta, que se prepara según se indica a continuación. Transferir ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen del matraz hasta disolver el ácido valproico. Diluir con *Medio* a volumen.

Soluciones muestra: Retirar una alícuota en cada tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 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

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Soluciones 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 :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

- r_i = 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)

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

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

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

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_S = volumen de la *Solución muestra* retirado del vaso (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	1	10–30	10–30
2	4	25–45	28–48
3	8	40–60	40–65
4	24	No menos de 70	No menos de 70

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL
Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 5,5 con dodecil sulfato de sodio 75 mM (disolver 78,0 g de fosfato monobásico de sodio dihidrato en 10 litros de agua, ajustar con 10 g/L de hidróxido de sodio en agua a un pH de 5,5 y agregar 216,3 g de dodecil sulfato de sodio); 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9; 12 y 24 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. Los tiempos en el *Medio de la etapa amortiguada* incluyen el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Procedimiento: Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida* y de recoger la *Solución muestra de la etapa ácida*, desechar el remanente del *Medio de la etapa ácida* y agregar el *Medio de la etapa amortiguada*.

Solución A: Diluir 10 mL de ácido fosfórico con agua hasta 100 mL.

Solución amortiguadora: 3,5 g/L de fosfato monobásico de sodio dihidrato en agua, ajustada con *Solución A* a un pH de 3,5 y pasada a través de un filtro adecuado.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (35:65)

Solución madre del estándar: 0,7 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico apropiado y disolver en un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen final del matraz. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución. Diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución estándar: 0,14 mg/mL de ER Ácido Valproico USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*, pasada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm

Solución muestra de la etapa ácida: Retirar una alícuota de 10,0 mL en el tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Soluciones madre de la muestra de la etapa amortiguada: Retirar una alícuota de 10,0 mL en cada tiempo de muestreo y pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar la alícuota de 10,0 mL retirada para el análisis con una alícuota de 10,0 mL de *Medio de la etapa amortiguada*.

Soluciones muestra de la etapa amortiguada

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico: Diluir 5 mL de *Soluciones madre de la muestra de la etapa amortiguada* con *Fase móvil* hasta 20 mL y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Para Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico: Diluir 5 mL de *Soluciones madre de la muestra de la etapa amortiguada* con *Fase móvil* hasta 10 mL y pasar 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 215 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2,5 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

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Soluciones muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta (Q_A) de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V_A \times (1/L) \times 100$$

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

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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 de la *Etapa amortiguada*:

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

r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución entre la *Solución muestra de la etapa amortiguada* y la *Solución madre de la muestra de la etapa amortiguada*

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

$$\text{Resultado}_1 = [C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100] + Q_A$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[(C_2 \times V_B) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100\} + Q_A$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[(C_3 \times V_B) + [(C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + Q_A$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[(C_4 \times V_B) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]] \times (1/L) \times 100\} + Q_A$$

C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V_B = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Q_A = cantidad disuelta de ácido valproico, como porcentaje de la cantidad declarada en la *Etapa ácida*

V_S = volumen de *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio de la etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	3	10–35	18–38
2	9	35–55	47–72
3	12	45–65	55–90
4	24	No menos de 80	No menos de 80

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

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 6,8 con dodecil sulfato de sodio al 2% (20,0 g/L de dodecil sulfato de sodio y 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio dihidrato en agua, ajustado con 10 g/L de hidróxido de sodio en agua a un pH de 6,8); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 2; 6; 12 y 24 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

Solución amortiguadora C: Solución amortiguadora A y Solución amortiguadora B (50:50)

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución amortiguadora C (30:70), ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,0

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación.

Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico apropiado y disolver en un volumen de Medio equivalente al 50% del volumen final. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución. Diluir con Medio a volumen.

Soluciones 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 con el mismo volumen de Medio.

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 1,1 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

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Soluciones 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 :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

r_i = 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)

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

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

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

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

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de Medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_s = volumen de la Solución muestra retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con Medio (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 8.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	10–35
2	6	35–60
3	12	55–90
4	24	No menos de 80

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 1.

Prueba 9: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 9 de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 con dodecil sulfato de sodio 75 mM [130 g/L de dodecil sulfato de sodio en agua y solución amortiguadora de pH 6,8 (8,3 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua, ajustado con ácido clorhídrico 5 N o hidróxido de sodio 5 N a un pH de 6,8 y luego desgasificado) (17:83)]; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión en espiral

Tiempos: 2; 8; 12 y 24 h

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,2 y pasada a través de un filtro adecuado

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y Solución amortiguadora (50:10:40)

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Ácido Valproico USP, que se prepara según se indica a continuación.

Transferir una cantidad adecuada de ER Ácido Valproico USP a un matraz volumétrico apropiado y disolver en un volumen de acetonitrilo equivalente al 10% del volumen final. Diluir con Medio a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,1 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

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

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 :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s$$

r_i = 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)

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

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{[C_4 \times [V - (3 \times V_3)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo, i (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	15–40
2	8	40–70
3	12	50–85
4	24	No menos de 70

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

Prueba 10: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 10* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N, desgasificado; 500 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 5,5 con dodecil sulfato de sodio 75 mM (21,6 g/L de dodecil sulfato de sodio, 6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio y 0,12 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustado con ácido fosfórico diluido o hidróxido de sodio diluido a un pH de 5,5); 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 3; 9 y 15 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*, desechar el exceso de *Medio de la etapa ácida* y usar las mismas *Tabletas* en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* no incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Solución amortiguadora A: 0,5 g/L de ácido cítrico y 0,4 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro 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 diluido a un pH de 7,4

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora A* y *Solución amortiguadora B* (50:25:25). Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 3,0.

Solución estándar de la etapa ácida: ($L/5000$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada de ácido valproico, en mg/Tableta.

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/900$) mg/mL de ER Ácido Valproico USP en *Medio de la etapa*

amortiguada, donde L es la cantidad declarada de ácido valproico, en mg/Tableta.

Solución muestra de la etapa ácida: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechar los primeros 2 mL y usar el filtrado.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Reemplazar con el mismo volumen de *Medio de la etapa amortiguada*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1,8 mL/min

Volumen de inyección: 50 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de ácido valproico

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*
 Calcular la cantidad disuelta (Q_A) de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en la *etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_5 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

C_5 = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa ácida* (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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 :

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_S) \times C_5$$

r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

C_5 = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (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 :

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

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 Q_A = cantidad disuelta de ácido valproico, como porcentaje de la cantidad declarada en la *Etapa ácida*
 V_S = volumen de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado en cada tiempo de muestreo y reemplazado con *Medio de la etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias**Etapa ácida:** No más de 10%**Etapa amortiguada:** Ver la *Tabla 10*.**Tabla 10**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	3	15–40
2	9	40–70
3	15	No menos de 85

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

▲Prueba 11: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 11* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N SV, desgasificado; 500 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M con dodecil sulfato de sodio 75 mM (6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio y 21,6 g/L de dodecil sulfato de sodio en agua, sometido a ultrasonido durante 30 minutos para facilitar la disolución y ajustado con hidróxido de sodio 1 N SV a un pH de 5,5); 900 mL.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión adecuado

Tiempos: 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*; 1,5; 6; 9 y 21 horas en *Medio de la etapa amortiguada*. El tiempo en el *Medio de la etapa amortiguada* incluye el tiempo en el *Medio de la etapa ácida*.

Procedimiento: Después de 45 minutos en *Medio de la etapa ácida*, desechar el *Medio de la etapa ácida* y reemplazar con el *Medio de la etapa amortiguada*.

Solución amortiguadora: 3,5 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (50:50)
Solución madre del estándar: 2,75 mg/mL de ER Ácido Valproico USP en metanol

Solución estándar de la etapa ácida: ($L/9100$) mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio de la etapa ácida*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución estándar de la etapa amortiguada: ($L/910$) mg/mL de ácido valproico, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada por Tableta en mg.

Solución muestra de la etapa ácida: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y usar el filtrado después de desechar los primeros 2-3 mililitros.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y usar el filtrado después de desechar los primeros 2-3 mililitros.

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 210 nm**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 μ m**Temperaturas****Muestreador automático:** 20°**Columna:** 45°**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min**Volumen de inyección:** 100 μ L**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de ácido valproico**Aptitud del sistema****Muestras:** *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada***Requisitos de aptitud****Factor de asimetría:** No más de 2,0, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada***Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada***Análisis**

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*
 Calcular la cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, durante la *Etapa ácida* (Q_A):

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V_A \times (1/L) \times 100$$

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

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

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

V_A = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

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 de la *Etapa amortiguada*:

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

r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

C_S = concentración de ER Ácido Valproico USP en la *Solución estándar de la etapa amortiguada* (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 durante la *Etapa amortiguada*:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V_B \times (1/L) \times 100$$

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

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

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V_B - (3 \times V_S)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de ácido valproico en la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
- V_b = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- V_s = volumen de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado en cada tiempo de muestreo i durante la *Etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10% de la cantidad declarada de ácido valproico se disuelve en 45 minutos.

Etapa amortiguada: Ver la *Tabla 11*.

Tabla 11

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
1	1,5	No más de 20	No más de 20
2	6	32–52	40–60

Tabla 11 (continuación)

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 500 mg de ácido valproico (%)	Cantidad Disuelta, Tabletas con un contenido declarado de 250 mg de ácido valproico (%)
3	9	48–68	57–77
4	21	No menos de 80	No menos de 80

La cantidad disuelta de ácido valproico ($C_8H_{16}O_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 19-Nov-2019)

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

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** 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