



Original

[Artículo traducido] Ensayo *in vitro* de formación de un farmacobezoar de comprimidos de ácido valproico de liberación prolongada

Thais Lizondo López^a, Silvia González Suárez^a, Carmen López-Cabezas^{a,*}, Judit Julian Peña^b, Naira Rico Santana^b, Dolors Soy Muner^a, Núria Fernández Hernández^a y Emilio Salgado García^c

^a Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad de Toxicología Médica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de marzo de 2025

Aceptado el 19 de junio de 2025

On-line el xxxx

Palabras clave:

Ácido valproico

Sobreingesta de medicamentos

Toxicidad

Bezoar

Preparaciones de acción retardada

R E S U M E N

Objetivo: evaluar la formación de farmacobezoar a propósito de un caso de intoxicación tras la ingestión masiva de comprimidos de divalproato sódico de liberación prolongada, utilizando un modelo *in vitro* realizado en el laboratorio de farmacotecnia.

Métodos: se desarrolló un modelo *in vitro* para simular las condiciones gástricas y evaluar la formación de farmacobezoares. El fluido gástrico simulado se preparó siguiendo el procedimiento de la Farmacopea Europea. El tamaño del conglomerado y el pH se midieron a intervalos de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h. También se determinaron las concentraciones séricas de ácido valproico en estos mismos intervalos, comparándolas después con los niveles obtenidos en la paciente.

Resultados: el modelo *in vitro* reveló la formación de un farmacobezoar sólido (5 x 6 cm) después de 2 horas (pH = 1,5), que se mantuvo estable durante 24 horas. La concentración máxima de ácido valproico en suero se alcanzó aproximadamente 22 horas después de la ingestión, alcanzando un valor de 656 µg/ml. El ensayo *in vitro* indicó una concentración máxima similar alrededor de 24 horas después de que los comprimidos fueran sumergidos en el fluido gástrico simulado.

Conclusiones: el experimento realizado ha permitido respaldar la hipótesis de la formación de farmacobezoar tras la ingestión masiva de comprimidos de divalproato sódico de liberación prolongada. Conocer qué tipo de formulaciones pueden estar implicadas en la formación de farmacobezoares es crucial para su manejo toxicológico. © 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

In vitro assay of pharmacobezoar formation with extended-release divalproex sodium tablets

A B S T R A C T

Keywords:

Valproic acid

Drug overdose

Toxicity

Bezoar

Delayed-action preparations

Objective: To assess pharmacobezoar formation in a case of intoxication following the massive ingestion of extended-release divalproex sodium tablets, using an *in vitro* model conducted in the pharmacy laboratory.

Methods: An *in vitro* model was created to simulate gastric conditions and evaluate pharmacobezoar formation. Simulated gastric fluid was prepared according to the European Pharmacopoeia procedure. The conglomerate's size and pH were measured at 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, and 24 h intervals. Serum valproic acid concentrations were determined at all mentioned time points and then compared with the patient's serum concentrations.

Results: The *in vitro* model revealed the formation of a solid pharmacobezoar (5 x 6 cm) after 2 h (pH = 1.5), which remained stable for 24 h. The peak serum concentration of valproic acid occurred approximately 22 h post-ingestion, reaching 656 µg/mL. The *in vitro* assay indicated a similar peak concentration around 24 h after the tablets were immersed in the simulated gastric fluid.

Conclusions: The experiment conducted supports the hypothesis of pharmacobezoar formation following excessive ingestion of extended-release divalproex sodium tablets. Understanding which drug formulations can potentially cause pharmacobezoars formation is crucial for toxicological management.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.06.013>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlopez1@clinic.cat (C. López-Cabezas).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.011>

1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Lizondo López T, et al. [Artículo traducido] Ensayo *in vitro* de formación de un farmacobezoar de comprimidos de ácido valproico de liberación prolongada. Farmacia Hospitalaria. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.011>

Introducción

La sobredosis intencionada de fármacos es una causa frecuente de ingresos hospitalarios en urgencias¹. En algunos casos, puede provocar la formación de farmacobezoares, acumulación de medicamentos no digeridos o parcialmente digeridos en el tracto gastrointestinal, que pueden causar obstrucciones y complicaciones graves^{2,3}. Aunque el proceso exacto de formación de los farmacobezoares no es del todo conocido, se cree que son el resultado de una combinación de diferentes factores, entre ellos la dosis de medicamento, las propiedades físicas y químicas del fármaco, los retrasos en el vaciado gástrico y las irregularidades anatómicas del tracto gastrointestinal^{3,4}. Las formulaciones de liberación prolongada (LP) se asocian a menudo con la formación de farmacobezoares. Este tipo de fármaco está formulado para la liberación gradual y de forma sostenida del principio activo en el tracto gastrointestinal. Las formulaciones LP suelen contener excipientes, como los derivados de la celulosa, que podrían contribuir a la adhesión de los comprimidos y conducir a la formación de un farmacobezoar en el caso de ingestión masiva^{5,6}. En la literatura científica se describen varios casos de farmacobezoares asociados a la ingestión de aspirina con recubrimiento entérico, quetiapina de liberación prolongada, verapamilo, venlafaxina y quinidina, así como de suplementos de potasio y hierro⁷.

En los casos de intoxicación grave, se utiliza la descontaminación gastrointestinal para reducir la absorción de la sustancia ingerida⁸. Sin embargo, el uso de carbón activado y sondas de lavado gástrico podrían resultar clínicamente ineficaces en el caso de farmacobezoares, cuyo tratamiento a menudo implica la extracción mediante endoscopia^{3,8}. Además, el bezoar prolonga el periodo de absorción, lo que retrasa que se alcance la concentración plasmática máxima. Esto suele acompañarse de concentraciones elevadas del fármaco, cercanas al máximo, durante un periodo prolongado, algo ya descrito en casos clínicos previos. Esto puede provocar una toxicidad retardada y síntomas más duraderos⁹.

El divalproato sódico, una mezcla de ácido valproico (AVP) y valproato sódico, es un fármaco antiepileptico de uso común para tratar diversos tipos de epilepsia, el trastorno bipolar y las migrañas¹⁰. En casos graves, la toxicidad por divalproato sódico se suele manifestar como depresión del sistema nervioso central, así como encefalopatía hiperamonémica y la hepatotoxicidad, que pueden suponer riesgos potencialmente letales^{11,12}.

Este estudio se realizó a raíz de un caso real: una mujer de 16 años, con antecedentes de problemas de salud mental, tratada con olanzapina, zolpidem, clonazepam y comprimidos de divalproato sódico LP (Depakine Chrono® 500 mg), ingirió 47 comprimidos de 500 mg cada uno (23,5 g; 427,27 mg/kg). Al ingresar en el servicio de urgencias, 2 horas después de la sobredosis, se le realizó una descontaminación gastrointestinal con carbón activado. La concentración sérica inicial de valproato era de 154 µg/ml, y se le administró una segunda dosis de carbón activado 13 horas más tarde, tras un empeoramiento de los síntomas, que incluían disminución del nivel de conciencia, midriasis, náuseas, vómitos y movimientos coreiformes. Posteriormente, la concentración sérica de valproato aumentó a 309 µg/ml y subieron los niveles de amonio. La concentración sérica máxima de valproato alcanzó un pico de 656 µg/ml, 22 horas después de la ingestión, lo que supone una demora de 10-12 horas respecto a lo habitual con presentaciones de acción retardada. Esta progresión inusual, junto con los síntomas iniciales leves, sugería la formación de un farmacobezoar. El perfil farmacocinético, también atípico, junto con la toxicidad progresiva, hizo sospechar también la formación de un farmacobezoar.

A sugerencia del departamento de toxicología, la unidad de farmacotecnia realizó un estudio *in vitro* para investigar si era posible que los comprimidos de divalproato sódico LP se agregaran en una masa

sólida (farmacobezoar) en condiciones similares a las gástricas. Esto podría explicar la absorción retardada y la toxicidad observadas en este caso.

Métodos

El modelo tenía como objetivo simular las condiciones en el entorno gástrico y estudiar cómo los comprimidos podían agregarse en conglomerados sólidos, con el consecuente aumento del riesgo de efectos tóxicos retardados.

El líquido gástrico simulado (LGS) se preparó en el laboratorio de farmacotecnia, siguiendo el procedimiento de la Farmacopea Europea, disolviendo 2 g de cloruro sódico (Acofarma. N.º de lote: 191426-P-1) y 80 ml de ácido clorhídrico 1,0 M (ITW Reagents. N.º de lote: 0002055967) en 1 litro de agua purificada (Fresenius Kabi. N.º de lote: 13SIP101)¹³. A continuación, se vertió el LGS en un recipiente de vidrio y se agitó en un agitador magnético a 30 rpm y a una temperatura de 37 °C durante 24 h. El LGS resultante era una solución clara y transparente, con un pH de 1–2 a lo largo del ensayo *in vitro*. Estos valores se controlaron mediante tiras indicadoras de pH (fig. 1A).

Se colocaron un total de 47 comprimidos de 500 mg (23,5 g) de divalproato sódico LP (Depakine Chrono®, Sanofi Aventis S.A. N.º de lote: 2R38L), equivalente a la dosis ingerida, dentro de una bolsa de malla de poliéster de 70 x 50 cm (fig. 1B). La bolsa de malla se utilizó para simular el entorno gástrico, manteniendo los comprimidos en contacto estrecho y continuo con el LGS, imitando su posición en el estómago después de la ingestión. La bolsa de malla se fijó de forma segura a una varilla de cristal situada en la parte superior del vaso de precipitados, asegurando la inmersión completa de los comprimidos en el LGS. Se observó la formación del conglomerado y se midió su tamaño en diferentes intervalos de tiempo (30 min, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h).

La concentración de AVP en la solución se midió en los mismos intervalos de tiempo en alícuotas de 3 ml, utilizando un inmunoensayo turbidimétrico (Atellica® Solution CH 930). Antes del muestreo, se agitó toda la solución de LGS durante 10 segundos a 150–300 rpm, para lograr la homogeneización adecuada del medio y una distribución uniforme del AVP disuelto.

Resultados

Tras 2 horas de inmersión en el LGS, se observó la formación de un farmacobezoar sólido de 5 x 6 cm (pH = 1,5) (fig. 2A). Además, la figura 2B muestra que no se pudo utilizar un tubo de lavado orogástrico estándar 30F para eliminar el farmacobezoar. Con el tiempo, los comprimidos se adhirieron más entre sí, formando un conglomerado más compacto. Tras 24 horas del procedimiento experimental, los comprimidos de divalproato sódico estaban intactos (fig. 3A) y habían formado un farmacobezoar estable en la bolsa de malla. Este se mantuvo constante durante la duración del ensayo y era relativamente firme y resistente a la manipulación mecánica (fig. 3B).

Las concentraciones de AVP obtenidas en el modelo *in vitro* se compararon con las comunicadas *in vivo* (fig. 4). El AVP se determinó mediante un método de inmunoanálisis validado (Atellica™ CH Valproic Acid, Siemens). La figura 4 muestra que, en esta paciente, la concentración inicial del fármaco en sangre fue de 154 µg/ml y, tras 6 h, disminuyó a 81 µg/ml. Doce horas después de la ingestión, la concentración sérica del fármaco había aumentado a 309 µg/ml sin ninguna administración adicional, indicando absorción continua de divalproato sódico. La concentración máxima de AVP en suero (656 µg/ml) se produjo aproximadamente 22 horas después de la ingestión. El ensayo *in vitro* también alcanzó una concentración máxima unas 24 horas después de sumergir los comprimidos en el líquido gástrico



Figura 1. Ensayo con modelo *in vitro*. a) Comprimidos de divalproato sódico dentro de LGS. b) Comprimidos de divalproato sódico fuera de LGS.

simulado. Las directrices para la monitorización terapéutica de fármacos antiepilepticos indican que la vida media de eliminación del AVP oscila entre 11 y 12 h, aunque aumenta en casos de sobredosis¹². El hecho de que la concentración máxima se produjera 22 h después de la ingestión indica un retraso en la absorción («cinética flip-flop»), que podría estar causado por la formación de un farmacobezoar.

Discusión

Este experimento tuvo como objetivo proporcionar información sobre las características específicas que podrían contribuir a la formación de farmacabezoares en casos de sobredosis de divalproato sódico.

Una sobredosis de divalproato sódico puede provocar diversos síntomas, entre ellos una disminución del grado de conciencia, hipotensión, hipernatremia e hiperamonemia, que pueden dar lugar a una encefalopatía grave. En casos graves, pueden producirse hiperlactacidemia y acidosis metabólica¹⁴.

En esta paciente, se observó una notable discrepancia entre los leves síntomas experimentados inicialmente y la gran cantidad de ácido valproico ingerida (>400 mg/kg). La concentración sérica de AVP medida 6 horas después de la ingestión fue de 81 µg/ml, lo que se encuentra dentro del rango terapéutico de 50-100 µg/ml¹³. Las concentraciones máximas

demoradas de AVP en el rango tóxico pueden no coincidir siempre con los síntomas clínicos de toxicidad. Ingels et al. publicaron una serie de casos clínicos sobre 173 pacientes intoxicados, de los cuales el 15% presentaba concentraciones de AVP que no se encontraban en el rango tóxico tras una sobredosis aguda¹⁵. Por lo tanto, las concentraciones séricas iniciales de AVP podrían ser engañosas o mostrar distintas posibilidades, como una dosis ingerida menor que la notificada o la formación potencial de un farmacobezoar. Tras la realización del ensayo *in vitro*, esta última parece ser la opción más plausible en este caso.

in vitro, esta última parece ser la opción más plausible en este caso.

Se han observado picos tardíos de concentración sérica del fármaco y formación de farmacobezoares con diversos medicamentos de LP, entre ellos el paracetamol^{16,17}, la nifedipina¹⁸, la venlafaxina¹⁹, la quetiapina²⁰ y la clomipramina^{5,21}. Las formulaciones LP están diseñadas para mantener concentraciones séricas del fármaco estables, lo que reduce los efectos adversos propios de concentraciones elevadas y evita la aparición de síntomas por debajo del rango terapéutico⁶. Para lograrlo, estos preparados están diseñados de modo que preserven su tamaño y forma en el tracto gastrointestinal durante un periodo prolongado³. El recubrimiento LP de los comprimidos de divalproato sódico suele contener hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio (E-171) y poliacrilato. En condiciones de humedad, la hipromelosa o la hidroxipropilmetilcelulosa pueden adquirir una

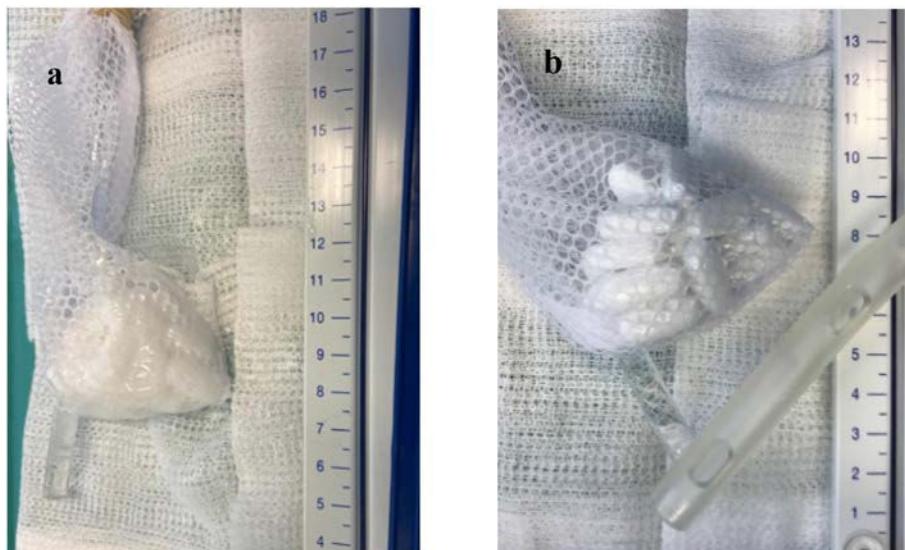


Figura 2. Examen visual de la formación de un farmacobezoar compuesto por 47 comprimidos LP de 500 mg de divalproato sódico. a) Todos se congregaron en una sola bolsa tras una incubación de 2 horas en un fluido gástrico simulado y b) comparación con un tubo de lavado orogástrico 30F.



Figura 3. a) Observación del farmacobezoar de 5 x 6 cm formado a las 24 h después de iniciar la inmersión, b) intento de romper el farmacobezoar con un palillo de cristal (b).

consistencia pegajosa, lo que causa la adherencia de los comprimidos entre sí y la formación de un conglomerado relativamente sólido¹⁰. La formación de farmacobezoares puede ralentizar la liberación del fármaco respecto a las unidades individuales, ya que la reducción de la relación superficie-volumen prolonga el tiempo de disolución y retrasa la absorción máxima del fármaco³. Además, aparte del retraso en el aumento de concentraciones séricas del fármaco, el riesgo de complicaciones podría aumentar debido a la retención gástrica o intestinal del farmacobezoar³.

Los tubos de lavado orogástrico estándar tienen una anchura máxima de 30-32F, un diámetro de aproximadamente 9 mm y orificios laterales de 4-11 mm (30F). Ni los farmacobezoares formados ni los preparados farmacéuticos en forma de comprimidos individuales de divalproato sódico podían pasar a través de las aberturas de un tubo de lavado orogástrico estándar de 30F³. Dado que la mayoría de los farmacobezoares forman masas gelatinosas y pegajosas, pasar a través del tubo no depende únicamente del tamaño del comprimido. El farmacobezoar formado en el ensayo *in vitro* media 5 x 6 cm, lo que respalda el hecho de que, cuando las formulaciones LP no se desintegran en el estómago o tienden a formar bezoares, los tubos de lavado son insuficientes para eliminar todo el fármaco ingerido⁵.

Se han registrado casos de extracción forzada de farmacobezoares mediante procedimientos muy diversos, como la ingestión de bebidas gaseosas y la inyección intrabezoar^{22,23}, la extracción por endoscopia, la irrigación intestinal completa⁹, a veces con fragmentación previa^{5,19,21,24-26}, y la extracción rectal²⁷ o la intervención quirúrgica¹⁹.

Por cuestiones éticas, la investigación de farmacobezoares en seres humanos plantea dificultades, lo que nos ha llevado a optar por un

estudio experimental *in vitro*. Sin embargo, es fundamental reconocer que las condiciones experimentales *in vitro* difieren del entorno dinámico de las circunstancias *in vivo*. Estas últimas implican la secreción continua de jugos gástricos, la ingesta concomitante o posterior de líquidos y alimentos, cambios de pH, liberación hormonal, absorción, digestión y vaciamiento gástrico.

Aunque resulte difícil replicar por completo estas condiciones *in vitro*, es fundamental desarrollar procedimientos que las simulen para validar y confirmar los resultados de nuestro experimento. Además, el experimento duró solo 24 horas, y unos períodos de observación más largos podrían haber dado lugar a una mayor disolución de los grumos formados. En esta investigación *in vitro* no se llevó a cabo una evaluación de la técnica más eficaz para erradicar los farmacobezoares, y sigue sin estar claro si la eliminación de un farmacobezoar consolidado mejora los resultados del paciente.

Conclusión

En conclusión, este experimento colaborativo entre los departamentos de farmacia y toxicología ha validado la hipótesis de la formación de farmacobezoares tras la ingestión excesiva de comprimidos de divalproato sódico LP. Comprender qué formulaciones farmacéuticas pueden favorecer la formación de farmacobezoares es esencial para el manejo toxicológico. Esto facilita evaluar los métodos adecuados para la descontaminación digestiva y ayuda a esclarecer la evolución temporal de las concentraciones séricas del fármaco y la aparición de efectos adversos.

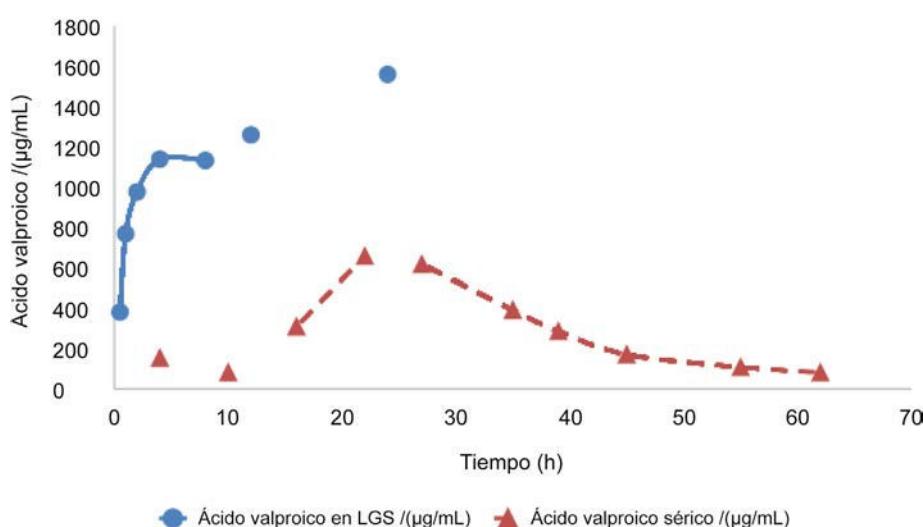


Figura 4. Concentraciones de AVP en nuestro experimento *in vitro* (línea continua) y concentraciones séricas de AVP en la paciente (línea discontinua) a lo largo del tiempo.

T. Lizondo López, S. González Suárez, C. López-Cabezas et al.

Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–5

Contribución a la literatura científica

Este estudio contribuye a explorar los efectos de la ingestión masiva de comprimidos de divalproato sódico LP y la formación de farmacobezoares. Proporciona información sobre cómo estos comprimidos pueden aglutinarse en conglomerados sólidos en el estómago, retrasando la liberación del fármaco y aumentando el riesgo de efectos tóxicos. La investigación también contribuye a mejorar la comprensión de la intoxicación por divalproato sódico y el comportamiento atípico de su concentración plasmática en casos de sobredosis, lo cual es crucial para el tratamiento de la intoxicación.

En general, el estudio supone un avance en el conocimiento de la farmacocinética de los fármacos de LP en situaciones de sobredosis y respalda el desarrollo de modelos de simulación para futuras investigaciones en toxicología y farmacia clínica.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que todos los métodos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices y normativas pertinentes. No se utilizaron muestras biológicas en el estudio *in vitro*. En cuanto al caso clínico, se obtuvo el consentimiento informado de la paciente antes de redactar este artículo. Todos los datos analíticos comunicados, incluidas las concentraciones séricas de ácido valproico, se analizaron como parte del proceso de seguimiento clínico-toxicológico de la paciente, siguiendo la práctica habitual.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este estudio.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Thais Lizondo López: Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Methodology, Conceptualization. **Silvia González Suárez:** Validation, Methodology, Investigation, Conceptualization. **Carmen López-Cabezas:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Judit Julian Peña:** Validation, Methodology. **Naira Rico Santana:** Validation. **Dolors Soy Muner:** Supervision, Conceptualization. **Núria Fernández Hernández:** Validation, Data curation. **Emilio Salgado García:** Visualization, Validation, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

1. Motohashi K, Thanacoody RH. Toxicology in the emergency department: what's new? *Br J Hosp Med*. 2022;83:1–16. doi:10.12968/hmed.2022.0313.
2. Yelisetti R, Awad A, Ambreen B, Zijoo R, Wallach S. Pharmacobezoar: an unusual cause of large bowel obstruction. *Gastroenterol Res*. 2017;10: 315–317. doi:10.14740/gr871w.
3. Hoegberg LCG, Refsgaard F, Pedersen SH, Personne M, Ullah S, Panagiotidis G, et al. Potential pharmacobezoar formation of large size extended-release tablets and their dissolution – an *in vitro* study. *Clin Toxicol*. 2019;57:271–281. doi:10.1080/15563650.2018.1513138.
4. Liaw GW, Chen CH, Tseng YJ, Zong HD. Pharmacobezoar of the esophagus. *Clin Toxicol*. 2011;49:348–349. doi:10.3109/15563650.2011.565420.
5. von Düring S, Challet C, Christin L. Endoscopic removal of a gastric pharmacobezoar induced by clomipramine, lorazepam, and domperidone overdose: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13:45. doi:10.1186/s13256-019-1984-0.
6. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts*. 2012;2: 175–187. doi:10.5681/bi.2012.027.
7. Byard RW, Grabowski M. Gastro-esophageal pharmacobezoar. *Forensic Sci Med Pathol*. 2021;17:738–741. doi:10.1007/s12024-021-00404-x.
8. Hoegberg LG. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption. In: Nelson LS, Howland M, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11e. McGraw-Hill Education; 2019.
9. Buckley NA, Dawson AH, Reith DA. Controlled release drugs in overdose clinical considerations. *Drug Saf*. 1995;12:73–84. doi:10.2165/00002018-199512010-00006.
10. Centro de información de medicamentos (CIMA). Depakine Crono® (Divalproex sodium). Spain. Sanofi-Aventis, S.A. AEMPS. [consultado 1 Dic 2024]. Disponible en: https://Cima.Aemps.Es/Cima/Dochtml/Ft/60350/FT_60350.Html.
11. Patel J, Berezowski I, Mazer-Amirshahi M, Frasure SE, Tran QK, Pourmand A. Valproic acid overdose: case report and literature review. *J Emerg Med*. 2022;63:651–655. doi:10.1016/j.jemermed.2022.07.009.
12. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239–1276. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
13. *Pharmacopoeia Europea. Simulated gastric fluid*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022.
14. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol*. 2009;47:101–111. doi:10.1080/15563650902752376.
15. Ingels M, Beauchamp J, Clark RF, Williams SR. Delayed valproic acid toxicity: a retrospective case series. *Ann Emerg Med*. 2002;39:616–621. doi:10.1067/mem.2002.124443.
16. Roberts DM, Buckley NA. Prolonged absorption and delayed peak paracetamol concentration following poisoning with extended-release formulation. *Med J Aust*. 2018;188:310–311. doi:10.5694/j.1326-5377.2008.tb01629.x.
17. Li YK, Lam KF, Wong CLW, Wong A. In vitro study of pharmacobezoar formation in simulated acetaminophen overdose. *Clin Toxicol*. 2020;58: 900–906. doi:10.1080/15563650.2019.1705971.
18. Wells CD, Luckritz TC, Rady MY, Zornik JM, Leighton JA, Patel BM. Bezoar formation requiring endoscopic removal after intentional overdose of extended-release nifedipine. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1802–1805. doi:10.1592/phco.26.12.1802.
19. Djogovic D, Hudson D, Jacka M. Gastric bezoar following venlafaxine overdose. *Clin Toxicol*. 2007;45:735. doi:10.1080/15563650701517731.
20. Rauber-Lüthy C, Hofer KE, Bodmer M, Kullak-Ublick GA, Kupferschmidt H, Ceschi A. Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series. *Clin Toxicol*. 2013;51:937–940. doi:10.3109/15563650.2013.856442.
21. Magdalan J, Zawadzki M, Słoka T, Sozański T. Suicidal overdose with relapsing clomipramine concentrations due to a large gastric pharmacobezoar. *Forensic Sci Int*. 2013;229:e19–e22. doi:10.1016/j.forsciint.2013.03.025.
22. Ogawa K, Kamimura K, Mizuno K-I, Shinagawa Y, Kobayashi Y, Abe H. The combination therapy of dissolution using carbonated liquid and endoscopic procedure for bezoars: pragmatical and clinical review. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;7456242. doi:10.1155/2016/7456242.
23. Harikumar R, Kunnel P, Sunilraj R. Dissolution of pharmacobezoar using carbonated beverage. *Indian J Gastroenterol*. 2008;27:245–246.
24. Briggs AL, Deal LL. Endoscopic removal of pharmacobezoar in case of intentional potassium overdose. *J Emerg Med*. 2014;46:351–354. doi:10.1016/j.jemermed.2013.08.031.
25. Guillermo PTJ, Carlos PHJ, Ivonne BAM, Herminio TF, Rubén RP. Extended release potassium salts overdose and endoscopic removal of a pharmacobezoar: a case report. *Toxicol Rep*. 2014;1:209–213. doi:10.1016/j.toxrep.2014.04.002.
26. Cereda JM, Scott J, Quigley EM. Endoscopic removal of pharmacobezoar of slow release theophylline. *BMJ*. 1986;293:1143. doi:10.1136/bmj.293.6555.1143.
27. Shigekawa Y, Kobayashi Y, Higashiguchi T, Nasu T, Yamamoto M, Ochiai M. Rectal obstruction by a giant pharmacobezoar composed of magnesium oxide: report of a case. *Surg Today*. 2010;40:972–974. doi:10.1007/s00595-009-4158-7.