МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Аскорбиновая кислота + Колекальциферол + **Пиридоксина гидрохлорид +** Ретинола пальмитат +Кальций + Фосфор, **таблетки**  ***Acidum ascorbicum*** *+ Cole****calciferolum*** *+* ***Pyridoxini hydrochloridum + Retinoli*** *palmitas +* ***Calcium*** + ***Phosphorus***, ***таблетки*** | ФС  Вводится впервые |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат Аскорбиновая кислота + Колекальциферола + Пиридоксина гидрохлорид + Ретинола пальмитат + Кальций + Фосфор, таблетки фруктовые

Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы», ОФС «Таблетки» и выдерживать испытания, характерные для данной лекарственной формы и ниже приведенным требованиям.

Препарат содержит от заявленного количества:

- аскорбиновой кислоты C6H8O6 не менее 90 % и не более 150 %;

- колекальциферола C27H44O не менее 90,0 % и не более 165 %;

- пиридоксина гидрохлорид C8H11NO3 не менее 90 % и не более 150 %;

- ретинола пальмитата C36H60O2 не менее 90 % и не более 165 %;

- кальция в виде кальция гидрофосфата дигидрата CaHPO4 2H2O·не менее 90 % и не более 125 %;

- фосфора в виде кальция гидрофосфата дигидрата CaHPO4 2H2O не менее 90 % и не более 125 %.

Описание. Содержание раздела должно соответствоватьтребованиям ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*ВЭЖХ.* Время удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемых растворов ретинола ацетата,колекальциферола*,*  пиридоксина гидрохлорида*,* должны соответствовать на хроматограммах соответствующих растворов стандартного образца или стандартных растворов (раздел «Количественное определение»).

*Тонкослойная хроматография.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Тонкослойная хроматография *аскорбиновая кислота*».

Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать по положению основному пятну аскорбиновой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца.

*Раствор А:* 97 мл воды прибавляют к 3 мл хлорплатиновой кислоты.

*Раствор В:* Калия йодида водный раствор 6 %.

*Реактив калия йодида-платината.* раствор А⎯раствор В 1:1.

Два раствора смешивают непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза. В*ода⎯муравьиная кислота безводная⎯ацетон⎯бутанол 20:20:30:30.

*Испытуемый раствор.* Точную навескупорошка растертых таблеток, эквивалентную по содержанию 30,0 мг аскорбиновой кислоты, переносят в колбу Эрленмейера, прибавляют 20 мл спирта 96 %, взбалтывают в течение 20 мин и фильтруют через бумажный фильтр с размером пор 7 – 20 мкм. Фильтрат является испытуемым раствором.

*Раствор стандартного образца аскорбиновой кислоты.* Около 15,0 мг (точная навеска) стандартного образца аскорбиновой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в спирте 96 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Условия хроматографирования*

Пластинка: ТСХ, целлюлоза F, толщина слоя 0,1 мм, размер пластинки 10 х 20 см;

*Хроматографическая камера*:

хроматографическую камеру выстилают фильтровальной бумагой и насыщают подвижной фазой в течение 1 ч.

*Нанесение:* на линию старта пластинки наносят отдельными линиями по 1,5 см 20 мкл стандартного раствора и 20 мкл испытуемого раствора.

Пластинку помещают в хроматографическую камеру, хроматографируют

восходящим способом. Когда фронт пластинки пройдет 17 см, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе до удаления следов растворителя, затем пластинку обрабатывают реактивом для опрыскивания и производят оценку при дневном свете.

*Фосфор.* Метод спектрофотометрический. Определение проводят в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». УФ - спектр испытуемого раствора должен соответствовать УФ- спектру стандартного образца при длине волны 830 нм.

Качественная реакция

*Кальций.* Пламя должно окрашиваться в желтовато-красный цвет.

Около 1 г порошка растертых таблеток помещают в колбу Эрленмейера, прибавляют 20 мл воды, перемешивают. Прибавляют 2 капли раствора метилового красного, нейтрализуют аммония гидроксида раствором 6 М. По каплям прибавляют хлористоводородной кислоты раствор 3 М для подкисления раствора.

При добавлении аммония оксалата образуется осадок белого цвета, который не растворяется в уксусной кислоте растворе, растворяется в хлористоводородной кислоте растворе.

Соль кальция, смоченная кислотой хлористоводородной, в пламени имеет светлое желтовато-красное окрашивание.

**Однородность массы.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Микробиологическая чистота.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

***Ретинола папьмитат, колекальциферол****.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель: бутилгидрокситолуола раствор 0,02 % в спирте абсолютном.* Около 200 мг (точная навеска) бутилгидрокситолуола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в спирте абсолютном, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза А*: вода⎯метанол 5:95.

*Подвижная фаза В*: метанол.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка, измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 5, 0 мг ретинола пальмитата и 2,5 мг колекальциферола переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл прибавляют 5 мл кислоты хлористоводородной раствора 0,02 М, взбалтывают на бане с ультразвуковым устройством при температуре 45 - 50 °С в течение 15 мин. Прибавляют 40 мл растворителя, снова взбалтывают на бане с ультразвуковым устройством при температуре 45 - 50 °С в течение 5 мин. Раствор охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Раствор оставляют, до образования осадка, затем фильтруют надосадочную жидкость через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм (испытуемый раствор, содержащий ретинола пальмитата около 50 МЕ/мл, колекальциферола около 5 МЕ/мл).

*Раствор стандартного образца ретинола пальмитата.* Около 15 мг (~ 26000 ME) (точная навеска) стандартного образцаретинола пальмитата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем растворителем до метки, взбалтывают на бане с ультразвуковым устройством до растворения.

*Раствор стандартного образца колекальциферола*. Около 13 мг (~ 520000 ME) (точная навеска) стандартного образца колекальциферола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем растворителем до метки, взбалтывают на бане с ультразвуковым устройством до растворения навески. 1,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Раствор оставляют, до образования осадка, затем фильтруют надосадочную жидкость через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Стандартный раствор ретинола пальмитата и колекальциферола*.

В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 1,0 мл стандартного раствора ретинола пальмитатаи 1,0 мл стандартного раствора колекальциферола, прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной раствора 0,02 М, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. (Стандартный раствор, содержащий ретинола пальмитата около 52 МЕ/мл, колекальциферола около 5,2 МЕ/мл).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 150 х 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный с диаметром частиц 5 мкм; |
| Температура колонки: | 40 °С; |
| Детектор: | Ультрафиолетовый; |
| Длина волны детектирования | УФ, 265 нм; |
| Объем пробы: | 100 мкл; |
| Скорость потока: | 1,5 мл/мин. |

Временной градиент

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время (в мин) | Подвижная фаза А (%) | Подвижная фаза В (%) |
| 0 | 100 | 0 |
| 6 | 0 | 100 |
| 13 (стоп) | 0 | 100 |
| 13-17 (пост- время) | 100 | 0 |

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора выполняются следующие условия:

* *относительное стандартное отклонение* времен удерживания и площадей пика ретинола пальмитата не должно превышать 1% (5 введений);
* *эффективность колонки*: количество теоретических тарелок для пика ретинола пальмитата должно составлять не менее 7000.

В хроматографическую систему вводят растворитель и стандартный раствор ретинола пальмитата и колекальциферола. Регистрируют хроматограммы, проверяют пригодность хроматографической системы, программируют метод внешнего стандарта для ретинола пальмитата и колекальциферола. Затем вводят испытуемый раствор.

Содержание ретинола пальмитата C36H60O2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х**=,**

где: S - площадь пика ретинола пальмитата, полученная на хроматограмме

испытуемого раствора;

S0 - средняя площадь пика ретинола пальмитата, полученная на

хроматограмме стандартного раствора;

- навеска стандартного образца ретинола пальмитата, мг;

Р **-** активность стандартного образца ретинола пальмитата, МЕ/мг;

V1- потеря в массе при высушивании стандартного образца ретинола

пальмитата, %;

- навеска испытуемого образца, г;

G - средняя масса таблеток, г;

L - заявленное количество ретинола пальмитата в таблетке (1000 ME) г;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора.

Содержание колекальциферола C27H44O в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=**,**

где: S - площадь пика колекальциферола, полученная на хроматограмме

испытуемого раствора;

S0 - средняя площадь пика колекальциферола, полученная на

хроматограмме стандартного раствора;

- навеска стандартного образца колекальциферола, в мг;

Р **-** активность стандартного образца колекальциферола, МЕ/мг;

V1- потеря в массе при высушивании стандартного образца

колекальциферола, %;

- навеска испытуемого образца, г;

G - средняя масса таблеток, г;

L - заявленное количество колекальциферола в таблетке (1000 ME), г;

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении стандартного раствора.

***Пиридоксина гидрохлорид.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель: уксусной кислоты раствор 1 %.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 мл уксусной кислоты ледяной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Подвижная фаза.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл переносят 1,25 г (точная навеска) натрия гексансульфоната моногидрата, добавляют 50 мл метанола, 10 мл уксусной кислоты ледяной, 2,0 мл триэтиламина, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазируют любым подходящим способом.

*Испытуемый раствор.* Точная навеска порошка растертых таблеток, эквивалентная по содержанию 0,80 мг пиридоксина гидрохлорида переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 90 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. Раствор охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают. Раствор еще раз обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. Часть суспензии центрифугируют в течение 10 мин при 3500 об/мин и фильтруют прозрачный центрифугат через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Фильтрат является испытуемым раствором.

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида.* Около 8,0 мг (точная навеска) стандартного образца пиридоксина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в растворителе, доводят объем растворителем до метки и перемешивают (раствор 1).

*Раствор стандартного образца пиридоксина гидрохлорида 0,008 мг/мл.* В мерную колбу вместимостью 100 мл 2,0 мл раствора 1 переносят, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают (концентрация раствора: около 0,008 мг/мл пиридоксина гидрохлорида).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка: | 250 х 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки: | 35 °С ; |
| Детектор: | Ультрафиолетовый |
| Длина волны детектирования | УФ, 270 нм; |
| Объем пробы: | 20 мкл; |
| Скорость потока: | 1,5 мл/мин. |

*Пригодность хроматографической системы*

В хроматографическую систему вводят растворитель, стандартный раствора с концентрацией около 0,008 мг/мл пиридоксина гидрохлорида и регистрируют хроматограммы.

На хроматограмме раствора:

* *относительное стандартное отклонение* площади пика пиридоксина гидрохлорида, рассчитанное по 3 хроматограммах - не более 2,0 %;

После проверки пригодности хроматографической системы проводят калибровку для пиридоксина гидрохлорида на основании хроматограмм стандартного раствора, используя метод внешнего стандарта. Затем вводят 20 мкл испытуемого раствора.

Содержание пиридоксина гидрохлорида C8H11NO3·HCI в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

**Х=**

где: S - площадь пика пиридоксин гидрохлорида на хроматограмме

испытуемого раствора;

S0 - средняя площадь пика пиридоксина гидрохлорида на

хроматограмме стандартного раствора;

a0 - навеска стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, мг;

Р - чистота стандартного образца пиридоксина гидрохлорида, %;

V1 - потеря в массе при высушивании стандартного образца пиридоксина

гидрохлорида, %;

a- навеска испытуемого образца, г;

G - средняя масса таблетки, г;

L - заявленное количество пиридоксина гидрохлорида в таблетке (1000

ME);

N - коэффициент разведения испытуемого раствора;

N0 - коэффициент разведения при приготовлении основного раствора.

**Фосфор.** Метод спектрофотометрический (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Натрия молибдата раствор.* В 100 мл воды очищенной растворяют 6,86 г натрия молибдата дигидрата и 400 мг гидразина сульфата, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл. Медленно, с осторожностью, при постоянном перемешивании и охлаждении прибавляют 100 мл серной кислоты концентрированной. Полученный раствор темно-синего цвета. После охлаждения раствора до температуры 15–25 °С, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор приобретает светло- коричневый цвет.

*Испытуемый раствор*. Точная навеска порошка измельченных таблеток, эквивалентная по содержанию 8,55 мг фосфора, помещают в платиновый тигель, прибавляют около 1 г магния оксида, хорошо перемешивают при необходимости, нагревают. Доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Для проявления цвета 5 мл этого раствора переносят пипеткой в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 20 мл раствора молибдата, 50 мл воды и нагревают на бане с кипящей водой в течение 30 мин вместе с растворами для калибровочной кривой. Охлаждают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность испытуемого раствора синего цвета при длине волны 830 нм, в качестве раствора сравнения используют контрольный раствор.

*Контрольный раствор* готовят аналогично испытуемому раствору, но вместо испытуемого образца используют воду очищенную.

*Стандартный раствор 100 мкг фосфора/мл.* Около 0,4393 г (точная навеска) калия дигидрофосфата, предварительно высушенного при температуре 105 °С, растворяют в воде очищенной и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор содержит 100 мкг фосфора/мл - (раствор I).

*Стандартный раствор 10 мкг фосфора/мл.* 100 мл раствора I переносят пипеткой в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора водой до метки - (раствор II). Раствор II содержит 10 мкг фосфора/мл и используется для построения калибровочной кривой.

*Построение калибровочной кривой*. Калибровочную кривую строят в интервале концентраций от 0 - 3 мкг фосфора/мл.

В пять мерных колб вместимостью 100 мл последовательно вносят 2,0 мл, 5,0 мл, 7,0 мл, 10,0 мл и 15,0 мл раствора II, что соответствует (0,2, 0,5, 07, 1,0,1,5 ) мкг/мл фосфора, прибавляют 20 мл молибдата раствора, доводят объем раствора водой почти до метки. Растворы энергично перемешивают, нагревают в течение 30 мин на водяной бане с кипящей водой, охлаждают, доводят объем растворов водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность стандартных растворов при 830 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно контрольного раствора.

Строят калибровочную кривую зависимости оптической плотности от концентрации раствора при каждом определении.

Содержание фосфора *Р* в одной таблетке в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: С – концентрация фосфора, полученная по калибровочной кривой

мкг/мл;

a- навеска испытуемого образца, в г;

G - средняя масса таблетки, в г;

L - заявленное количество фосфора в одной таблетке (77,0 мг).

F – фактор разведения испытуемого раствора;

***Аскорбиновая кислота****.* Метод титриметрии.

*Щавелевой кислоты раствор 0,5 %*. около 5 г (точная навеска) щавелевой кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Дихлорфенолиндофенола натриевой соли раствор.* Около 0,0625 г (точная навеска) дихлорфенолиндофенола натриевой соли переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл с 50 мл воды, содержащую 0,0525 г натрия гидрокарбоната. Раствор взбалтывают, чтобы растворились красящие вещества, затем доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Раствор быстро фильтруют через бумажный складчатый фильтр с размером пор 7 – 20 мкм во флакон коричневого стекла. Раствор хранят при температуре 2 – 8 °С.

*Определение титра*: 2,0 мл стандартного раствора аскорбиновой кислоты переносят в высокую, узкую мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 10 мл щавелевой кислоты раствора 0,5 % и перемешивают. Затем быстро титруют раствором дихлорфенолиндофенола натриевой соли до изменения цвета раствора на розовый. Окраска раствора должна оставаться устойчивой в течение 5 с.

При потенциометрическом титровании титрованный раствор дихлорфенолиндофенола натриевой соли прибавляют из бюретки равными объемами при постоянном перемешивании. Вблизи точки эквивалентности прибавляют 0,1 мл дихлорфенолиндофенола натриевой соли раствора каждую минуту до достижения точки эквивалентности. Для титрования используют комбинированный платиновый электрод. Одновременно проводят титрование контрольного раствора.

мг аскорбиновой кислоты/мл = ,

где: W – навеска аскорбиновой кислоты, содержащейся в 2 мл

стандартного раствора, мг;

V – объем раствора дихлорфенолиндофенола натриевой соли для

титрования стандартного раствора, мл;

Vk - объем раствора дихлорфенолиндофенола натриевой соли для

титрования контрольного раствора, мл;

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка измельченных таблеток, эквивалентную по содержанию 15,0 мг аскорбиновой кислоты переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 75 мл щавелевой кислоты раствора 0,5 %, до метки и перемешивают. Полученную суспензию фильтруют через фильтровальную бумагу с размером пор 7 – 20 мкм. Первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 10 мл фильтрата переносят в высокую, узкую мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл щавелевой кислоты раствора 0,5 %, быстро титруют дихлорфенолиндофенола натриевой соли раствором до изменения цвета раствора на розовый. Окраска раствора должна оставаться устойчивой в течение 5 с.

При потенциометрическом титровании титрованный раствор дихлорфенолиндофенола натриевой соли прибавляют из бюретки равными объемами при постоянном перемешивании. Вблизи точки эквивалентности прибавляют 0,1 мл дихлорфенолиндофенола натриевой соли раствора каждую минуту до достижения точки эквивалентности. Для титрования используют комбинированный платиновый электрод.

*Раствор стандартного образца аскорбиновой кислоты*. Непосредственно перед проведением анализа около 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца аскорбиновой кислоты переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в щавелевой кислоты растворе 0,5 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

Одновременно проводят титрование контрольного раствора.

Содержание аскорбиновой кислоты C6H8O6 в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=,

где: V - объем раствора дихлорфенолиндофенола натриевой соли для

титрования испытуемого образца, мл;

Vk - объем раствора дихлорфенолиндофенола натриевой соли для титрования контрольного раствора, мл;

T- титр раствора дихлорфенолиндофенола натриевой соли (мг аскорбиновой кислоты /мл);

a- навеска испытуемого образца, г;

G - средняя масса таблеток, г;

L **-** заявленное количество аскорбиновой кислоты в 1 таблетке (15 мг).

**Кальций.** Метод титрометрии.

*Натрия эдетата раствор 0,1 М.* Около 37,224 г (точная навеска) натрия эдетата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 50 °С, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

*Азотной кислоты раствор 1 М:* 500 мл воды помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, осторожно добавляют 96,6 мл азотной кислоты концентрированной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают;

*Натрия гидроксида раствор 45 %*. Около 45 г (точная навеска) натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в воде, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают;

*Определение титра 0,1 М раствора натрия эдетата*: около 300 мг (точная навеска) нитрата свинца, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 105 °С, растворяют в 50 мл воды, прибавляют 1 мл азотной кислоты раствора 1 М, 1 г метенамина, 0,1 г индикатора метилтимолового синего и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до конечной точки (желтого цвета).

Титр определяют по формуле:

T=,

где: W - навеска нитрата свинца, мг;

V - объем 0,1 М раствора натрия эдетата, использованного для

титрования нитрата свинца, мл;

33,12 - эквивалент в мг/мл: 1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата

соответствует 33,12 мг нитрата свинца.

*Испытуемый раствор.* Точная навеска порошка измельченных таблеток эквивалентная 1,0 г кальция гидрофосфата дигидрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, содержащую 15 мл хлористоводородной кислоты концентрированной 10 мл воды, осторожно нагревают на водяной бане в течение 30 мин, периодически перемешивая. Через 30 мин раствор охлаждают, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через фильтровальную бумагу («синяя лента») с ориентировочным размером пор 8-15 мкм.

В лабораторный стакан переносят 25,0 мл прозрачного фильтрата испытуемого раствора, прибавляют 125 мл воды, при постоянном перемешивании прибавляют 0,5 мл триэтаноламина, 30 мг индикатора гидроксинафтолового синего и 11,5 мл 0,1 М раствора натрия эдетата. Раствор должен иметь красное окрашивание. Затем по каплям прибавляют натрия гидроксида раствор до тех пор, пока окрашивание раствора не изменится на зеленый и в конце титрования на темно краснофиолетовый цвет, при этом pH раствора должен находится в интервале от 12 до 13. Затем дополнительно прибавляют 0,5 мл натрия гидроксида раствора и медленно по каплям продолжают титрование 0,1 М раствором натрия эдетата до конечной точки титрования до изменения окрашивания раствора в зеленосиний цвет. Окраска раствора должна сохраняться в течение 60 с.

Содержание кальция Ca в препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

Х=

где: V - объем 0,1 M раствора натрия эдетата, использованного для титрования образца, в мл;

T - титр 0,1 М раствора натрия эдетата;

G - средняя масса таблетки, в г;

a - навеска испытуемого образца, в г;

L - заявленное количество кальция в таблетке (100 мг);

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 4,1 мг кальция;

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».