**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Железа (II) сульфат гептагидрат****Железа сульфат****Ferrous sulfate heptahydrate** | **ФС****Взамен ГФ IX, ст. 183** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию Железа (II) сульфат гептагидрат (Железа(II) сульфат) - Ferrous sulfate heptahydrate. Используют в качестве субстанции для производства/изготовления лекарственных препаратов.

Железа(II) сульфата гептагидрат

|  |  |
| --- | --- |
| FeSO4 ∙7 H2O  | М.м. 278,0 |

Субстанция содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % FeSO4∙7 H2O.

**Описание.** Светло-зеленый, кристаллический порошок или синевато-зеленые кристаллы.

\*Выветривается на воздухе.

\*\*Субстанция окисляется во влажной атмосфере, приобретая коричневое окрашивание.

**Растворимость**. Очень легко растворим в кипящей воде, легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле 96 %.

**Подлинность**

***Качественные реакции***

1. Субстанция должна давать реакцию подлинности на железо(II) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).
2. Субстанция должна давать реакцию подлинности на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**pH.** От 3,3 до 3,8. В соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия» (метод 3). 5,0 г субстанции растворяют в 95 мл воды, свободной от углерода диоксида.

**Хлориды.** Не более 0,002 %.

*Приготовление растворов*

*Азотной кислоты раствор 25 %.* 40 г азотной кислоты концентрированной доводят водой до 100 мл.

*Азотной кислоты раствор 1 %.* 1,6 г азотной кислоты концентрированной доводят водой до 100 мл.

*Приготовление железа(II) сульфата раствора, не содержащего Сl-иона.* 8,0 г железа(II) сульфата растворяют в 80 мл воды, прибавляют 32 мл азотной кислоты раствора 25 % и нагревают до начала выделения окислов азота. После окончания реакции раствор нагревают до кипения, кипятят в течение 2 мин, охлаждают, прибавляют 8 мл азотной кислоты раствора 25 %, 4 мл серебра нитрата раствора 1,7 %, доводят объем водой до 160 мл. Через 24 ч раствор фильтруют через беззольный фильтр, предварительно промытый азотной кислоты раствором 1 % горячим.

2,0 г субстанции помещают в колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 8 мл азотной кислоты раствор 25 % и нагревают до начала выделения окислов азота. После окончания реакции раствор нагревают до кипения, кипятят в течение 2 мин, охлаждают (если раствор мутный, его фильтруют через беззольный фильтр, предварительно промытый азотной кислоты раствором 1 % горячим), разбавляют водой до 40 мл, прибавляют 2 мл азотной кислоты раствора 25 %, 1 мл серебра нитрата раствора 1,7 %, доводят объем раствора водой до 50 мл, перешивают и через 20 мин сравнивают с раствором сравнения, приготовленным аналогично из 40 мл раствора железа(II) сульфата, не содержащего Сl-иона и 0,1 мл стандартного раствора Cl-иона (400 мкг/мл).

Опалесценция, появившаяся в испытуемом растворе не должна превышать опалесценции раствора сравнения.

**Свинец.** Не более 0,003 %.В соответствии с требованиями ОФС "Атомно-абсорбционная спектрометрия".

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор свинца-иона 100 мг/л.* 0,1600 г свинца(II)нитрата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 5 мл азотной кислоты и доводят тем же растворителем до метки.

*Стандартный раствор свинца-иона 10 мг/л.* 10 мл стандартного раствора свинца-иона 100 мкг/мл помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Железа(II) сульфата раствор 20 %.* 20,0 г железа(II) сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, подкисленной 10 мл серной кислоты раствора 50 %, доводят объем раствора до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы свинца-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,4; 0,6; 0,8 мг/л).* 2; 4; 6; 8 мл стандартного раствора свинца-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, добавляют по 10 мл железа (II) сульфата раствора 20 %, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

Около 2,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 1 мл раствора серной кислоты раствора 50 %, доводят объем раствора водой до метки (испытуемый раствор).

Измеряют поглощение стандартных растворов и испытуемого раствора при длине волны 283,3 нм.

Концентрацию свинца в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам свинца-иона.

Содержание свинца в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{С ∙100∙ 100 }{ a ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙100 } ,$$

где $С$ – концентрация свинца в испытуемом растворе, мг/л;

$a$ – навеска субстанции, г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из мг в г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из л в мл.

**Мышьяк.** Не более 0,0001 %. В соответствии с требованиями ОФС «Мышьяк». 0,5 г субстанции должны выдерживать испытание на мышьяк.

**Медь**. Не более 0,005 %. В соответствии с требованиями ОФС "Атомно-абсорбционная спектрометрия".

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор меди-иона 100 мг/л.* 10 мл стандартного раствора иона меди (1000 мг/л) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Стандартные растворы меди-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,6; 1,0; 1,6 мг/л). 0,*2; 0,6; 1,0; 1,6 мл стандартного раствора меди-иона 100 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, добавляют по 10 мл железа (II) сульфата раствора 20 %, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

*Железа(II) сульфата раствор 20 %. (*Полученный в разделе «Свинец»).

*Испытуемый раствор.* (Полученный в разделе «Свинец»).

Измеряют поглощение стандартных растворов и испытуемого раствора при длине волны 324,7 нм.

Концентрацию меди в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам меди-иона.

Содержание меди в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{С ∙100∙ 100 }{ a ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙100 } ,$$

где $С$ – концентрация меди в испытуемом растворе, мг/л;

$a$ – навеска субстанции, г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из мг в г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из л в мл.

**Ионы железа (III).** Не более 0,1 %. В соответствии с требованиями ОФС «Железо».

*Приготовление растворов*

*Аммония тиоцианата раствор 30 %.* 30,0 г аммония тиоционата помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют и доводят объем раствора водой до метки*.* Используют свежеприготовленным.

*Вода, не содержащая кислорода.* Воду кипятят в течение 2 ч, затем закрывают колбу пробкой, соединенной при помощи трубки с колбой, содержащей щелочной раствор пиррогалола. Используют свежеприготовленной.

*Раствор сравнения.* К 5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл железо(III)-иона прибавляют 20 мл воды,0,5 мл раствора серной кислоты 20 %. Используют свежеприготовленным.

1,0 г субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, наполненную углерода диоксидом и растворяют в 30 мл воды, не содержащей кислорода, прибавляют 10 мл серной кислоты раствор 20 %, доводят объем той же водой до метки (испытуемый раствор).

К 5 мл испытуемого раствора прибавляют 20 мл воды, не содержащей кислорода, 4 мл аммония тиоцианата 30 %. Одновременно к 5 мл эталонного раствора прибавляют 4 мл аммония тиоцианата 30 % и сравнивают окраску этих растворов.

**Магний**. Не более 0,03 %. В соответствии с требованиями ОФС "Атомно-абсорбционная спектрометрия".

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор магния-иона (1000 мг/л)*. 10,140 г магния сульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в воде, содержащей 1 мл раствора серной кислоты 5 % и доводят этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор магния-иона 100 мг/л.* 10 мл стандартного раствора магния-иона 1000 мг/л помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

*Стандартные растворы магния-иона для построения калибровочного графика (2; 4; 6; 8 мг/л).* 2; 4; 6; 8 мл стандартного раствора магния-иона 100 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, добавляют по 10 мл железа (II) сульфата раствора 20 %, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными

*Железа(II) сульфата раствор 20 %. (*Полученный в разделе «Свинец»).

*Испытуемый раствор.* (Полученный в разделе «Свинец»).

Измеряют поглощение стандартных растворов и испытуемого раствора при длине волны 285,2 нм.

Концентрацию магния в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам магния-иона.

Содержание магния в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{С ∙100∙ 100 }{ a ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙100 } ,$$

где $С$ – концентрация магния в испытуемом растворе, мг/л;

$a$ – навеска субстанции, г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из мг в г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из л в мл.

**Цинк.** Не более 0,01 %. В соответствии с требованиями ОФС "Атомно-абсорбционная спектрометрия".

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор цинка-иона 100 мг/л.* 10 мл стандартного раствора цинка-иона 1000 мг/л помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

*Стандартные растворы цинка-иона для построения калибровочного графика (1; 2; 3; 4 мг/л).* 1; 2; 3; 4 мл стандартного раствора цинка-иона 100 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, добавляют по 10 мл железа (II) сульфата раствора 20 %, доводят объемы растворов водой до метки и перемешивают. Растворы используют свежеприготовленными.

*Железа(II) сульфата раствор 20 %. (*Полученный в разделе «Свинец»).

*Испытуемый раствор.* (Полученный в разделе «Свинец»).

Измеряют поглощение стандартных растворов и испытуемого раствора при длине волны 213,9 нм.

Концентрацию цинка в испытуемом растворе находят по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам цинка-иона.

Содержание цинка в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{С ∙100∙ 100 }{ a ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙100 } ,$$

где $С$ – концентрация цинка в испытуемом растворе, мг/л;

$a$ – навеска субстанции, г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из мг в г;

$1000$ *–* коэффициент пересчёта из л в мл.

**Вещества, нерастворимые в воде.** Не более 0,01 %. 25,0 г субстанции растворяют в химическом стакане в смеси 200 мл воды и 2 мл серной кислоты концентрированной. Стакан с раствором накрывают часовым стеклом, выдерживают 1 час на кипящей водяной бане. Раствор фильтруют через высушенный и взвешенный стеклянный фильтр № 3. Остаток на фильтре промывают 100 мл горячей воды, после чего фильтр сушат при температуре 105-110oC до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,0025 г.

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, прибавляют 5 мл серной кислоты концентрированной, 2 мл фосфорной кислоты концентрированной и титруют 0,0167 М раствором калия дихромата до появления фиолетовой окраски (индикатор – 0,5 % водный раствор дифениламин-4-сульфокислоты натриевая соль).

1 мл 0,0167 М раствора калия дихромата соответствует 27,80 мг FeSO4.7H2O.

**Хранение**. В плотно укупоренной упаковке.