**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Железа фумарат****Ferrous fumarate** | **ФС****Вводится впервые** |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на фармацевтическую субстанцию Железа фумарат - Ferrous fumarate. Используют в качестве субстанции для производства/изготовления лекарственных препаратов.

Железа(II) фумарат

|  |  |
| --- | --- |
| С4 H2FeO4  | М.м. 169,9 |

Субстанция содержит не менее 93,0 % и не более 101,0 % С4 H2FeO4 (в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Мелкий порошок от красновато-оранжевого до красновато-коричневого цвета.

**Растворимость**. Умеренно растворим в серной кислоте разведённой 16 % и хлористоводородной кислоте разведённой 8,3 % при нагревании до 80 оС (растворы при охлаждении мутнеют с последующим выпадением осадка), мало растворим в воде, практически нерастворим в этаноле 96 %.

**Подлинность**

*Приготовление растворов*

*Подвижная фаза.* Гептан – бутанол – метиленхлорид - муравьиная кислота безводная (44:32:16:12).

*Испытуемый раствор.* К 1,0 г субстанции прибавляют 25 мл смеси хлористоводородная кислота концентрированная - вода (1:1), нагревают на водяной бане в течение 15 мин, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента». Осадок на фильтре промывают 50 мл смеси хлористоводородная кислота разведённая 7,3 % - вода (1 : 9), сушат при температуре 100 - 105 оС. 0,02 г сухого остатка растворяют в 10 мл ацетона и перемешивают.

Фильтрат затем используют в качественных реакциях.

*Раствор стандартного образца (СО)* *фумаровой кислоты.* 0,02 г СО фумаровой кислоты растворяют в 10 мл ацетона и перемешивают. Раствор используют свежеприготовленным.

***Тонкослойная хроматография***

На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля F254 наносят раздельно полосами длиной 10 мм и шириной не более 2 мм 5 мкл испытуемого раствора и 5 мкл раствора СОфумаровой кислоты. Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру с подвижной фазой, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 80 - 90 % от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100 – 105 оС в течение 15 мин, и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора основная зона адсорбции по положению, интенсивности и величине должна соответствовать зоне адсорбции СО фумаровой кислоты.

***Качественные реакции***

1. 0,5 г субстанции смешивают с 1 г резорцина. 0,5 г полученной смеси помещают в тигель, прибавляют 0,15 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают. Образовавшуюся темно-красную полутвердую массу осторожно помещают в коническую колбу с 100 мл воды; должно наблюдаться оранжево-желтое окрашивание. В УФ-свете не должно наблюдаться флуоресценции.

2. Фильтрат, полученный при приготовлении испытательного раствора, должен давать реакцию подлинности на железо(II) (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Сульфаты.** Не более 0,2 %. (ОФС "Сульфаты", метод 2).

*Испытуемый раствор*. Около 0,15 г субстанции смешивают с 8 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 %, 20 мл воды и нагревают. Охлаждают на ледяной бане, фильтруют через бумажный фильтр и доводят водой до получения 30 мл раствора.

**Железо (III).** Не более 2,0 %.(ОФС "Железо").

Около 3,0 г субстанции помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют смесь из 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и 100 мл воды, перемешивают, быстро нагревают и кипятят в течение 15 с, затем быстро охлаждают, прибавляют 3,0 г калия йодида, закрывают пробкой и выдерживают в течение 15 мин в защищенном от света месте. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора (2 мл раствора крахмала 1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 5,585 мг ионов железа (III).

**Мышьяк.** Не более 0,0005 % (ОФС «Мышьяк», метод 1).

*Испытуемый раствор.* 1,0 г субстанции помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл воды и 15 мл кислоты серной концентрированной. Нагревают до полного выпадения осадка фумаровой кислоты, охлаждают, прибавляют 30 мл воды и фильтруют в мерную колбу вместимостью 250 мл. Осадок промывают водой, промывные воды собирают в ту же мерную колбу, доводят объем раствора в колбе водой до метки и перемешивают.

25 мл испытуемого раствора помещают в колбу 1 прибора для испытания на мышьяк.

Параллельно в другой такой же прибор помещают 23 мл воды, 1.5 мл кислоты серной концентрированной и 0,5 мл эталонного раствора мышьяка.

**Кадмий.** Не более 0,001 %. Испытания проводят методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* Около 2,0 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 90 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 %, нагревают при 50 оС в течение 5 мин, охлаждают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют через фильтр «синяя лента».

*Стандартный раствор кадмий-иона 10 мг/л.* 1 мл ГСО кадмий-иона (1 мг/мл ионов кадмия) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы кадмий-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,4; 0,6; мг/л).* 2; 4; 6 мл стандартного раствора кадмий-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют поглощение испытуемого раствора и стандартных растворов кадмий-ионапри длине волны 228,8 нм.

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

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

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

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

$a$ – навеска субстанции, г;

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

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

**Хром.** Не более 0,02 % (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор А.* 10 мл испытуемого раствора (раздел «Кадмий») помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартный раствор хром-иона 10 мг/л.* 1 мл ГСО хром-иона (1 мг/мл ионов хрома) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы хром-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,4; 0,6; мг/л).* 2; 4; 6 мл стандартного раствора хром-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют поглощение испытуемого раствора А и стандартных растворов кадмий-ионапри длине волны 357,9 нм.

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

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

$$X= \frac{С ∙ 100 ∙100∙ 100 }{ a ∙ 10 ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙10 } ,$$

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

$a$ – навеска субстанции, г;

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

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

**Свинец.** Не более 0,002 % (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор свинца-иона 10 мг/л.* 10 мл стандартного раствора свинца-иона 100 мг/л помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы свинца-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,4; 0,6 мг/л).* 2; 4; 6 мл стандартного раствора свинца-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют поглощение испытуемого раствора (раздел «Кадмий») и стандартных растворов свинца-иона 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 мл в л.

**Никель.** Не более 0,02 % (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор никель-иона 10 мг/л.* 1 мл ГСО никель-иона (1 мг/мл ионов никеля) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы никель-иона для построения калибровочного графика (0,2; 0,4; 0,6 мг/л). 2*; 4; 6 мл стандартного раствора никель-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют поглощение испытуемого раствора А (раздел «Хром») и стандартных растворов никель-ионапри длине волны 232,0 нм.

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

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

$$X= \frac{С ∙ 100 ∙100∙ 100 }{ a ∙ 10 ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙10 } ,$$

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

$a$ – навеска субстанции, г;

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

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

**Цинк.** Не более 0,05 %. (ОФС «Атомно-абсорбционная спектроскопия»).

*Приготовление растворов*

*Стандартный раствор цинк-иона 10 мг/л.* 1 мл ГСО цинк-иона (1 мг/мл ионов цинка) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

*Стандартные растворы цинк-иона для построения калибровочного графика (0,1; 0,5; 1,0; мг/л). 1*; 5; 10 мл стандартного раствора цинк-иона 10 мг/л помещают в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объемы растворов хлористоводородной кислотой разведенной 8,3 % до метки и перемешивают.

Растворы используют свежеприготовленными.

Измеряют поглощение испытуемого раствора и стандартных растворов цинк-ионапри 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:

$$X= \frac{С ∙ 100 ∙100∙ 100 }{ a ∙ 10 ∙1000 ∙ 1000 }= \frac{С }{ a ∙10 } ,$$

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

$a$ – навеска субстанции, г;

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

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

**Ртуть.** Не более 0,0001 %. (ОФС «Ртуть», метод 2).

*Приготовление растворов*

*Испытуемый раствор.* 2,0 г субстанции (точная навеска) помещают в коническую колбу, растворяют в смеси из 10 мл хлористоводородной кислоты, свободной от свинца и 80 мл воды, нагревая при необходимости, охлаждают и фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют поглощение испытуемого раствора и стандартных растворов ртутипри длине волны 253,7 нм.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 1,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1,0 г субстанции сушат в сушильном шкафу при температуре 100 - 105 оС до постоянной массы.

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

**Количественное определение**

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют при слабом нагревании в 7,5 мл серной кислоты разведённой 9,8 %, охлаждают и прибавляют 25 мл воды. Полученный раствор сразу титруют 0,1 М раствором церия сульфата до изменения окраски от оранжевой до светлой синевато-зеленой (индикатор – 0,1 мл раствора *о*-фенантролина сульфата).

Параллельно проводят контрольное титрование.

1 мл 01 М раствора церия сульфата соответствует 16,99 мг железа фумарата.

**Хранение**. В плотно укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.