

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Лекарственные препараты на основе соединений железа

Методические указания и практические
материалы по фармацевтической химии

Екатеринбург
2012

УДК 615.011:615.074

Лекарственные препараты на основе соединений железа. Методические указания и материалы по фармацевтической химии. – Екатеринбург: УГМА, 2012. – с. 49.

ISBN 978-5-89895-534-2

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям по фармацевтической химии студентов 3 курса очного отделения фармацевтического факультета.

Составители: доц. Мельникова О.А.,
проф. Петров А.Ю, Кутенёва Д.А.

Ответственный редактор доц. Мельникова О.А.

Рецензенты: док.мед.н., Родионов С.Ю.,
док тех. н., проф. Белоконова Н.А .

ISBN 978-5-89895-534-2

©УГМА, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

1. Фармакопейный анализ лекарственных препаратов на основе соединений железа	4
1.1. Методические указания для студентов	4
2. Теоретический материал	9
2.1. Типы железа	9
2.2. Изотопы железа	12
2.3. Минералы железа	13
2.4. Физические свойства железа	16
2.5. Характеристика элемента	17
2.6. Соединения железа (II)	19
2.6.1. Гидроксид железа (II)	19
2.6.2. Оксид железа (II)	21
2.6.3. Сульфид железа (II)	22
2.6.4. Количественное определение соединений железа (II)	23
2.7. Соединения железа (III)	25
2.7.1. Оксид железа (III)	25
2.7.2. Гидроксид железа (III)	26
2.7.3. Количественное определение солей железа (III)	28
2.8. Препараты железа. Классификация препаратов на основе железа	28
2.9. Лекарственные вещества железа и его соединений	32
2.9.1. Сульфат железа	32
2.9.2. Железа лактат	35
2.10. Биологические соединения железа: гемоглобин	36
3. Лабораторная работа	38
Приложение А. Тестовые задания по фармацевтической химии	39
Приложение Б. Примеры билетов входного контроля	41
Приложение В. Фармакопейная статья «Железо восстановленное»	46
Список использованной литературы	47

1. ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ЖЕЛЕЗА

Железо, являющееся символом индустриального общества, находит применение во многих сферах современной экономики. В живых существах, в концентрации менее одной сотой процента, оно способствует транспорту кислорода в тканях и выведению из них углекислоты.

При недостатке этого металла в организме возникает железодефицитная анемия, которую определяют как болезнь, характеризующуюся уменьшением количества гемоглобина в крови.

Анемия была вечным спутником человечества - следствием кровопотерь, инвазий, но чаще всего она была связана с интенсивной репродуктивной функцией у женщин, особенно молодого возраста.

Для лечения анемии используют лекарственные препараты солей железа, чаще всего — сульфат железа (феррокаль, тардиферон, ферроплекс и т. д.), аскорбинат железа, лактат железа, трехвалентное железо.

Настоящее методическое пособие составлено в соответствии с программой по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов (факультетов) и рассматривает характеристику групп и отдельных лекарственных препаратов на основе железа.

Авторы надеются, что настоящее методическое пособие будет способствовать лучшей подготовке студентов к практическим занятиям и экзаменам по фармацевтической химии.

1.1. Методические указания для студентов

1.1.1. Самоподготовка к занятию

1.1.1.1. В процессе самоподготовки необходимо изучить:

- способы получения железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксоксида железа (III), железа сульфата, железа лактата.
- физические свойства препаратов;
- реакции идентификации препаратов;
- определение примесей;
- особенности количественного определения препаратов;
- применение в медицинской практике, особенности хранения, формы выпуска.

1.1.1.2. План самоподготовки:

Для овладения указанными знаниями студент должен изучить:

- материал лекций по теме занятия;
- теоретический материал данной методички;
- разделы рекомендуемой литературы;
- решить задачи, представленные в данной методичке.

1.1.1.3. Рекомендуемая литература:

А) Обязательная:

1. Беликов В.Г. фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003.
2. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003.

3. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006.
4. Государственная фармакопея СССР, 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа.- М.: Медицина, 1987.
5. Государственная фармакопея РФ XII/”Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.
6. Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов / Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003.

Б) Дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебн. литерат. для студентов фармац. вузов и факультетов. / А.П. Арзамасцев, Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова и др. – М.: Медицина, 2001.
2. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ. – М.: Медицина, 1971.
3. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. / Под ред. Сенова П.Л. - М.: Медицина, 1978.

1.1.1.4. Контрольные вопросы:

1. Опишите строение атома железа. Назовите физические и химические свойства железа.
2. Какими химическими реакциями устанавливается подлинность лекарственных веществ на основе железа (II) и железа (III)? Напишите уравнения реакций.
3. Наличие каких примесей устанавливают в лекарственных веществах на основе железа?

4. Какие методы используют для количественного определения лекарственных веществ на основе железа? Напишите уравнения реакций.
5. Какие испытания, кроме фармакопейных, могут быть использованы для идентификации катионов и анионов, входящих в состав молекул лекарственных веществ данной группы?
6. Какими методами, кроме фармакопейных, можно провести определение количественного содержания лекарственных веществ? Напишите уравнения реакций.
7. Какие варианты комплексонометрического метода количественного анализа можно использовать для определения солей железа? Каковы условия применения каждого варианта?
8. Какова биологическая роль железа в организме человека?

1.1.2. Работа на занятии

1.1.2.1. Объекты исследования:

- Оксид железа (III) (субстанция),
- Сульфат железа (субстанция),
- Железо восстановленное (субстанция)

1.1.2.2. Цель занятия:

Освоить способы оценки качества лекарственных препаратов / фармакопейных субстанций.

1.1.2.2.1. В процессе занятия студент должен закрепить следующие знания:

- формулы, латинские и химические названия изучаемых препаратов;

- способы получения железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- физические свойства железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- методы качественного анализа препаратов;
- способы обнаружения допустимых и недопустимых примесей в препаратах;
- теоретические основы и особенности количественного определения препаратов;
- применение, особенности хранения и формы выпуска препаратов.

1.1.2.2.2. В процессе занятия студент должен приобрести следующие практические умения:

- выполнять реакции подлинности железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- выполнять реакции обнаружения железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- рассчитывать теоретический объем титранта для количественного определения железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- проводить количественное определение железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), гидроксида железа (II), гидроксида железа (III), железа сульфата, железа лактата;
- проводить расчет содержания препаратов;
- делать правильное заключение по результатам проведенного анализа.

1.1.2.3. План занятия:

1. Проверка подготовленности к занятию:
 - по тестовым заданиям (приложение А);
 - по билетам входного контроля (приложение Б);
 - методом опроса;
 - решением ситуационных задач (приложение В).
2. Коррекция исходного уровня знаний студентов и постановка задач.
3. Распределение индивидуальных заданий.
4. Самостоятельная работа и оформление протоколов.
5. Итоговый контроль.

1.1.2.4. Самостоятельная работа студентов:

Задание 1. Провести реакции идентификации железа восстановленного, оксида железа (II), оксида железа (III), железа сульфата (на выбор).

Задание 2. Провести фармакопейный анализ предложенного препарата.

Задание 3. Оформить отчет и протокол анализа.

1.1.2.5. Итоговый контроль:

Оформленный студентом отчет и протокол анализа проверяется преподавателем.

Студент проходит собеседование по контролю усвоения теоретических вопросов и овладению практическими умениями.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

2.1. Типы железа

Железо

26	Железо
Fe	
55,847	
$3d^64s^2$	

Железо — элемент побочной подгруппы восьмой группы четвёртого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева с атомным номером 26. Обозначается символом Fe (лат. *Ferrum*). Один из самых распространённых в земной коре металлов (второе место после алюминия).

Простое вещество железо (CAS-номер: 7439-89-6) — ковкий металл серебристо-белого цвета с высокой химической реакционной способностью: железо быстро корродирует при высоких температурах или при высокой влажности на воздухе. В чистом кислороде железо горит, а в мелкодисперсном состоянии самовозгорается и на воздухе.

На самом деле железом обычно называют его сплавы с малым содержанием примесей (до 0,8%), которые сохраняют мягкость и пластичность чистого металла. Но на практике чаще применяются сплавы железа с углеродом: сталь (до 2,14 вес. % углерода) и чугун (более 2,14 вес. % углерода), а также нержавеющая (легированная) сталь с добавками легирующих металлов (хром, марганец, никель и др.). Совокупность специфических свойств железа и его сплавов делают его «металлом № 1» по важности для человека.

В природе железо редко встречается в чистом виде, чаще всего оно встречается в составе железо-никелевых метеоритов. Распространённость железа в земной коре — 4,65% (4-е место после O, Si, Al). Считается также, что железо составляет большую часть земного ядра.

В природе железо существует в различных формах:

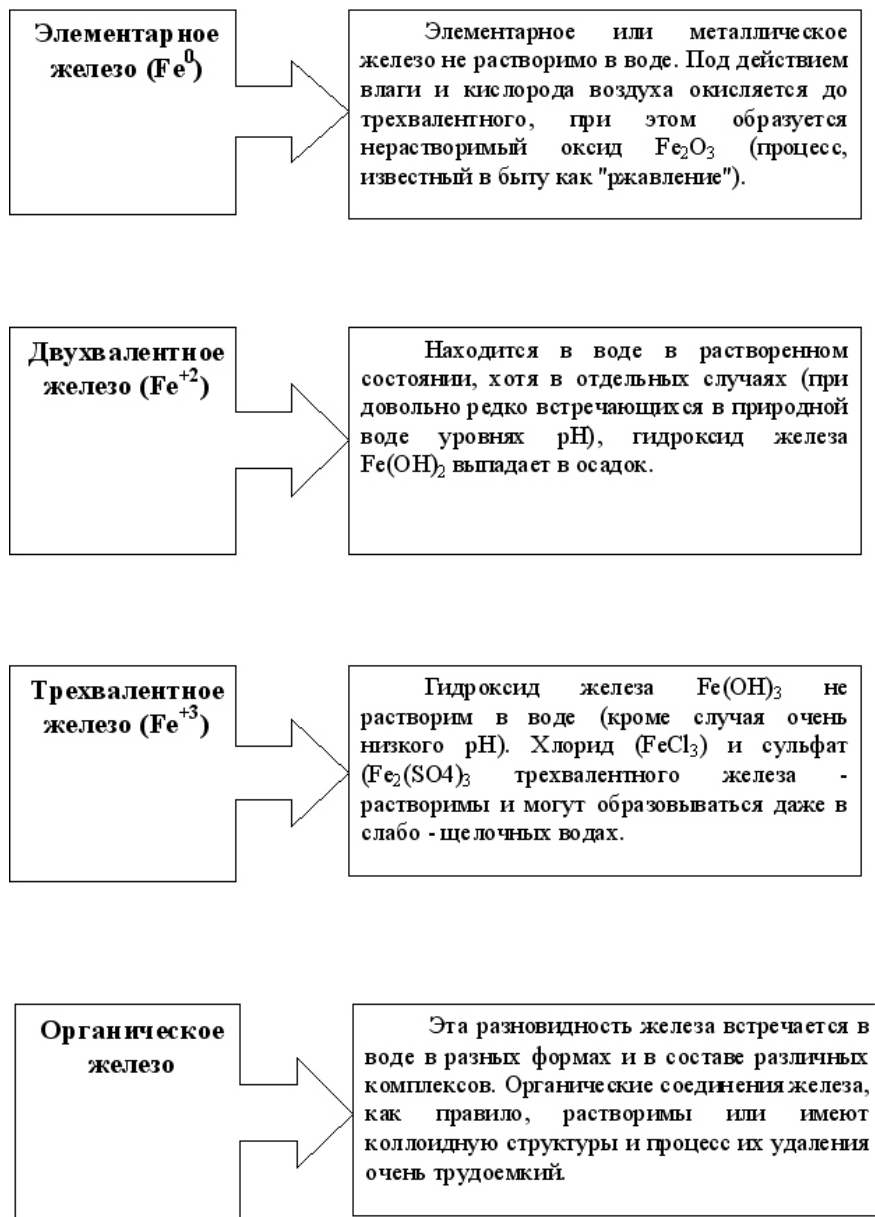


Рис. 1. Типы железа

Помимо типов железа существуют виды органически связанного железа, представленные на рисунке 2:



Рис. 2. Виды органического железа

Коллоидами являются нерастворимые частицы очень малого размера (менее 1 микрона). Поэтому они трудно поддаются фильтрации на гранулированных фильтрующих материалах. Крупные органические молекулы (такие как танины и лигнины) также относятся к этой категории.

Коллоидные частицы из-за своего малого размера и высокого поверхностного заряда создают в воде суспензии и не осаждаются, находясь во взвешенном состоянии.

Некоторые существующие в природе бактерии используют энергию растворенного железа в своей жизнедеятельности. В ходе данного процесса двухвалентное железо преобразуется в трехвалентное, которое сохраняется в желеобразной оболочке вокруг бактерии.

Растворимое железо образуется в связи с тем, что некоторые органические молекулы способны связывать железо в сложные растворимые комплексы — хелаты. Например, железо удерживается порфириновой группой гемоглобина крови или магнием хлорофиллом растений.

2.2. Изотопы железа

Природное железо состоит из четырёх стабильных изотопов, представленных на рисунке 3:

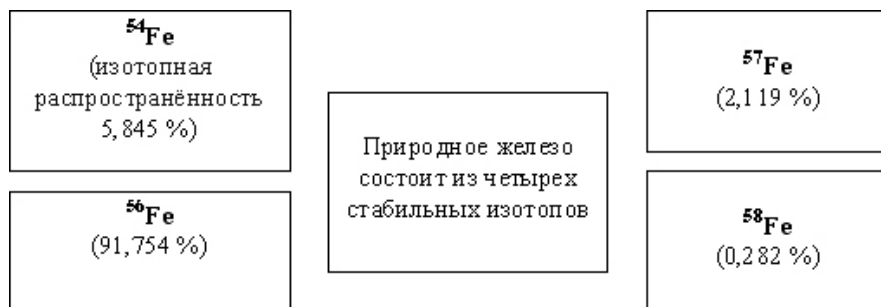


Рис. 3. Изотопы железа

В настоящее время известно более 20 нестабильных изотопов железа с массовыми числами от 45 до 72, наиболее устойчивые из которых — ^{60}Fe (период полураспада по уточнённым в 2009 году данным составляет 2,6 миллиона лет), ^{55}Fe (2,737 года), ^{59}Fe (44,495 суток) и ^{52}Fe (8,275 часа); остальные изотопы имеют период полураспада менее 10 минут.


Изотоп железа ^{56}Fe относится к наиболее стабильным ядрам: все следующие элементы могут уменьшить энергию связи на нуклон путём распада, а все предыдущие элементы, в принципе, могли бы уменьшить энергию связи на нуклон за счёт синтеза. Полагают, что железом оканчивается ряд синтеза элементов в ядрах нормальных звёзд, а все последующие элементы могут образоваться только в результате взрывов сверхновых.

2.3. Минералы железа



В земной коре железо распространено достаточно широко — на его долю приходится около 4,1% массы земной коры (4-е место среди всех элементов, 2-е среди металлов). В мантии и земной коре железо сосредоточено главным образом в силикатах, при этом его содержание значительно в основных и ультраосновных породах, и мало — в кислых и средних породах.




Минералы железа


Таблица 1

№	Формула минерала	Название	Свойства	Местонахождение в природе
1	гематит, Fe_2O_3 ; содержит до 70% Fe 	красный железняк	Цвет: металлический серый, до коричнево-красного Цвет черты: красно-коричневая Твёрдость: 5,5–6,5 Плотность: 4,9–5,3 г/см ³	В природе гематит — широко распространённый минерал, нередко образует большие скопления и рудные залежи. Обычен для эффузивных пород, чаще всего встречается в гидротермальных жилах. Встречается как контактово-метаморфический минерал вместе с магнетитом в скарнах. В больших количествах присутствует в докембрийских метаморфизованных полосчатых железных рудах.

№	Формула минерала	Название	Свойства	Местонахождение в природе
2	$\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ 	магнитный железняк	<p>Цвет: железно-чёрный Цвет черты: чёрная Блеск: металлический Прозрачность: непрозрачен Твёрдость: 5,5–6 Плотность: 4,9–5,2 г/см³</p>	<p>Распространён весьма широко, образует большие скопления и рудные залежи. Встречается в виде кристаллов октаэдрического и ромбододекаэдрического облика, нередко образующих друзы, кристаллические сrostки и щётки. Также плотные сливные массы, вкрапленники в сланцах и других метаморфических породах, вкрапленные и полосчатые руды. Встречается также в виде окатанных зёрен в осадочных горных породах и в россыпях.</p>
3	$\text{FeOOH} \cdot (\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O})$ 	бурый железняк или лимонит	<p>Цвет: бурый, чёрный, охристо-жёлтый Блеск: матовый Прозрачность: прозрачный, просвечивающий, непрозрачный Твёрдость: 1,5–5,5 Плотность: 3,3–3,9 г/см³</p>	<p>Чаще всего лимонит можно найти на месторождениях других железных руд, особенно гематита. Наиболее крупное по запасам и широко известное месторождение лимонитовых руд — Керченское (Крымский п-ов), где руды представлены первичными</p>

№	Формула минерала	Название	Свойства	Местонахождение в природе
				неокисленными и развивающимся по ним вторичными (оолитовая или «бобовая» руда) пластами. В больших скоплениях в зоне окисления железистых кварцитов Курской Магнитной Аномалии (КМА).
4	FeCO_3 	Сидерит	<p>Цвет: желтовато-коричневый, коричневый, серый, желтовато-серый, зеленовато-серый</p> <p>Цвет черты: белая</p> <p>Блеск: стеклянный</p> <p>Прозрачность: полупрозрачный</p> <p>Твёрдость: 3,5–4,5</p> <p>Плотность: 3,96 г/см³</p>	Содержит примерно 35% железа. Обладает желтовато-белым (с серым или коричневым оттенком в случае загрязнения) цветом. Происхождение: Гидротермальное — встречается в полиметаллических месторождениях как жильный минерал. Легко выветривается до лимонита.
5	FeS_2 	Марказит	<p>Цвет: латунно-жёлтый с зеленоватым оттенком, переходящий в сероватый, на свежем сколе светлый, почти белый.</p> <p>Цвет черты: чёрный</p>	Содержит 46,6% железа. Не образует крупных месторождений в виде сплошных руд. В незначительных количествах широко распространён в осадочных породах во многих областях России.

№	Формула минерала	Название	Свойства	Местонахождение в природе
			Блеск: металлический слабый. Твердость: 6–6,5. Плотность: 4,8–4,9 г/см ³ .	
6	FeAs_2 	Лёллингит	Цвет: серебристо-белый до стально-серого с жёлтой побелостью Блеск: металлический Прозрачность: Непрозрачен Твёрдость: 5–5,5 Плотность: 7,4–7,5 г/см ³	Содержит 27,2% железа. Относительно редок. В России известен в месторождениях Урала, Западной и Восточной Сибири. Как наиболее богатый мышьяком арсенид железа представляет собой мышьяковую руду.
7	FeAsS 	Миспикель (Арсенопирит)	Цвет: белый, светло-серый Цвет черты: Чёрная Блеск: металлический Прозрачность: Непрозрачный Твёрдость: 5–6 Плотность: 5,9–6,2 г/см ³	Содержит 34,3 % железа. Арсенопирит встречается в гидротермальных рудных жилах совместно с галенитом, сфалеритом, флюоритом, кварцем. Реже — в ассоциации с вольфрамитом, касситеритом, самородным золотом и др.
8	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 	Мелантерит	Цвет: на свежей поверхности бледно-зелёный; на воздухе теряет воду, окисляется, буреет	Реже встречается в природе. Образуется вместе с другими сульфатами в результате окисления сульфидов железа. Продукт

№	Формула минерала	Название	Свойства	Местонахождение в природе
			(вы д е л я я H ₂ SO ₄). Цвет черты: бесцветный или бледный белый. Блеск: стеклянный. Прозрачность: просвечивающий. Плотность: 1.9. Твёрдость: 2	выветривания пирита, марказита, пирротина; встречается в виде выцветов на шахтных креплениях.
9	Fe ₃ (PO ₄) ₂ •8H ₂ O 	Вивианит	Цвет: бесцветный, зелёный, голубой, тёмно-зелёный, голубовато-зелёный Цвет черты: голубовато-белая Блеск: стеклянный Прозрачность: от прозрачного до непрозрачного Твёрдость: 1,5–2 Плотность: 2,6–2,7 г/см ³	Образуется в восстановительных условиях лимонитовой зоны осадочных сидеритовых месторождений железа и в торфяниках, округлые порошковатые скопления вивианита обычны в низинных торфяных болотах. При выветривании окисляется и замещается темно-зеленым или бурым керченитом. Сопутствующие минералы — гётит, лимонит, гипс

Из табл. 1 видно, что железо содержится преимущественно в 9 минералах: красный железняк, магнитный железняк, бурый железняк или лимонит, сидерит, марказит, лёллингит, миспикель (арсенопирит), мелантерит, вивианит.

2.4. Физические свойства

Железо — типичный металл, в свободном состоянии — сербристо-белого цвета с сероватым оттенком. Чистый металл пластичен, различные примеси (в частности, углерод) повышают его твёрдость и хрупкость. Обладает ярко выраженными магнитными свойствами. Часто выделяют так называемую «триаду железа» — группу трёх металлов (железо Fe, кобальт Co, никель Ni), обладающих схожими физическими свойствами, атомными радиусами и значениями электроотрицательности.

Для железа характерен полиморфизм, он имеет четыре кристаллические модификации:

- до 769°C существует $\alpha\text{-Fe}$ (феррит) с объёмноцентрированной кубической решёткой и свойствами ферромагнетика ($769^{\circ}\text{C} \approx 1043\text{ K}$ — точка Кюри для железа);
- в температурном интервале $769\text{--}917^{\circ}\text{C}$ существует $\beta\text{-Fe}$, который отличается от $\alpha\text{-Fe}$ только параметрами объёмноцентрированной кубической решётки и магнитными свойствами парамагнетика;
- в температурном интервале $917\text{--}1394^{\circ}\text{C}$ существует $\gamma\text{-Fe}$ (аустенит) с гранецентрированной кубической решёткой;
- выше 1394°C устойчиво $\delta\text{-Fe}$ с объёмноцентрированной кубической решёткой.

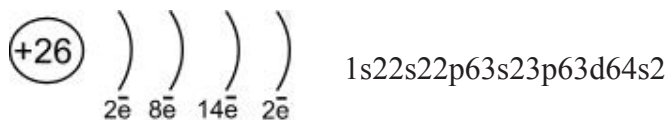
Металловедение не выделяет $\beta\text{-Fe}$ как отдельную фазу и рассматривает её как разновидность $\alpha\text{-Fe}$. При нагреве железа или стали выше точки Кюри ($769^{\circ}\text{C} \approx 1043\text{ K}$) тепловое движение ионов расстраивает ориентацию спиновых магнитных моментов электронов, ферромагнетик становится парамагнетиком — происходит фазовый переход второго рода, но фазового перехода первого рода с изменением основных физических параметров кристаллов не происходит.

Наличие в стали углерода и легирующих элементов существенно образом изменяет температуры фазовых переходов. Твёрдый раствор углерода в α - и δ -железе называется ферритом. Иногда различают высокотемпературный δ -феррит и низкотемпературный α -феррит (или просто феррит), хотя их атомные структуры одинаковы. Твёрдый раствор углерода в γ -железе называется аустенитом.

Железо тугоплавко, относится к металлам средней активности. Температура плавления железа — 1539°C , температура кипения — 2862°C .

2.5. Характеристика элемента

Fe d — элемент VIII группы; порядковый номер — 26; атомная масса — 56; (26p; 30 n), 26e



Металл средней активности, восстановитель.
Степень окисления 0,+2, +3 ,+4 и иногда +6

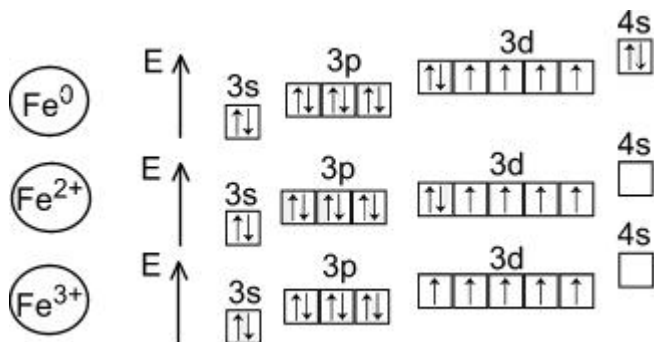


Рис. 4. Электронное строение железа

При хранении на воздухе при температуре до 200°C железо постепенно покрывается плотной плёнкой оксида, который препятствует дальнейшему окислению металла. Во влажном воздухе железо покрывается рыхлым слоем ржавчины, который не препятствует доступу кислорода и влаги к металлу и его разрушению. Ржавчина не имеет постоянного химического состава, приближённо её химическую формулу можно записать как $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

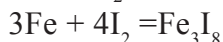
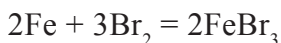
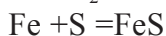
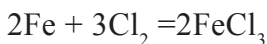
На основании химического строения можно рассмотреть химические свойства железа:

1. с кислородом при нагревании:

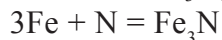
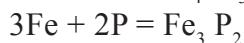
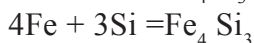
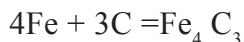


2. с неметаллами:

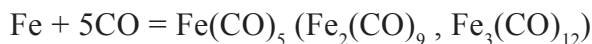
- 2.1. При нагревании



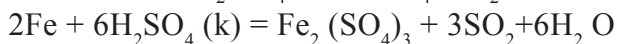
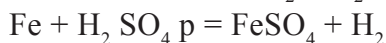
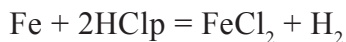
- 2.2. При очень высокой температуре

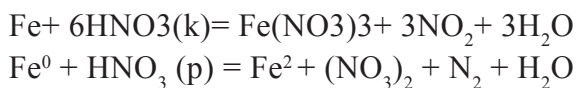


- 2.3. При повышенном давлении



3. с кислотами разбавленными и концентрированными





При нагревании кислоты-окислители взаимодействуют с железом с образованием железа (III) и продуктов восстановления, при реакции с азотной кислотой может образовываться несколько типов продуктов (NO , NO_2 , N_2O , N_2 , NH_3 и т.д.). В химической реакции обычно записывается какой-то один продукт, который образуется в наибольшем количестве. Водные растворы железа (III) окрашены в желтый цвет, соответствующий окраске аквакомплекса $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$.

2.6. Соединения железа (II)

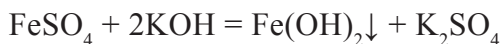
2.6.1. Гидроксид железа

Первым представителем соединений железа (II) является гидроксид железа.



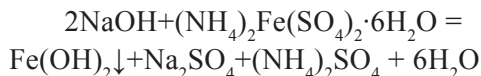
Химическая формула: $\text{Fe}(\text{OH})_2$
 Молярная масса: 89,86 г/моль
 Состояние: твёрдое
 Плотность: 3,4 г/см³

Для получения гидроксида железа (II) $\text{Fe}(\text{OH})_2$ используется реакция растворимой соли железа (II) со щелочью: сульфат железа (II) и гидроксид калия.



Образуется серо-зеленый осадок гидроксида железа (II).

Также оксид железа (II) не растворяется в воде, поэтому соответствующий гидроксид получают косвенным путём, например, при взаимодействии соли Мора с раствором щёлочи:

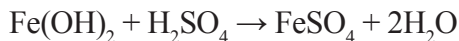


По физическим свойствам гидроксид железа (II) — соединение белого цвета. На воздухе $\text{Fe}(\text{OH})_2$ быстро окисляется, превращаясь сначала в гидратированный оксид состава $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ зелёного цвета, а затем в частично обезвоженный бурый гидроксид железа $\text{Fe}(\text{OH})_3$:

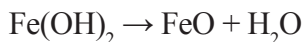


Для получения неокисленного гидроксида Fe(II) нужна тщательная изоляция реагентов от их воздействия с кислородом воздуха, например, проведение реакции получения гидроксида Fe(II) под слоем бензола.

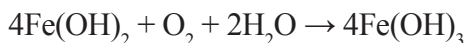
Химические свойства. $\text{Fe}(\text{OH})_2$ — слабое основание, растворимо в сильных кислотах:



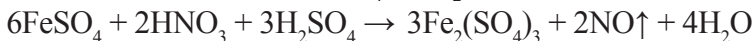
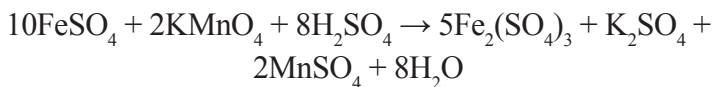
При прокаливании $\text{Fe}(\text{OH})_2$ без доступа воздуха образуется оксид железа (II) FeO :



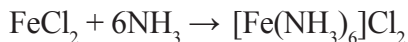
В присутствии кислорода воздуха белый осадок $\text{Fe}(\text{OH})_2$, окисляясь, буреет — образуя гидроксид железа (III) $\text{Fe}(\text{OH})_3$:



Соединения железа (II) обладают восстановительными свойствами, они легко превращаются в соединения железа (III) под действием окислителей:

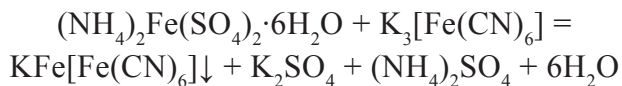


Соединения железа склонны к комплексообразованию (координационное число=6):



Качественная реакция на Fe^{2+}

При действии на соли железа гексацианоферратом (III) калия $K_2[Fe(CN)_6]$ (красная кровяная соль):



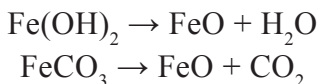
образуется синий осадок $KFe[Fe(CN)_6] \downarrow$ (турбулева синь).

2.6.2. Оксид железа (II)



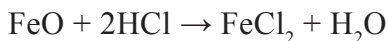
Химическая формула: FeO
Молярная масса: 71,844 г/моль
Состояние: твёрдое
Плотность: 5,745 г/см³
Температура плавления: 1377°C
Температура кипения: 3414°C

Получают оксид железа термическим разложением соединений железа без доступа воздуха:



Химические свойства оксида железа включают взаимодействие с кислотами.

1. Взаимодействие с разбавленной соляной кислотой протекает по схеме:



Образуется хлорид железа и вода.

2. Взаимодействие с концентрированной азотной кислотой:



При взаимодействии с концентрированными кислотами, взаимодействие проходит по типу окислительно-восстановительной реакции.

Железо изменяет свою степень окисления с (II) до (III), азотная кислота восстанавливается с (+5) до (+4).

В результате реакции с гидроксидом натрия образуется гидроксид железа.

2.6.3. Сульфид железа (II)



Химическая формула: FeS

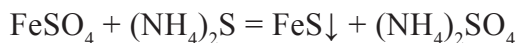
Молярная масса: 87,910 г/моль

Состояние: твёрдое

Плотность: 4,84 г/см³

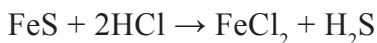
Температура плавления: 1194°C

Сульфид железа (II) можно получить только при достаточно большой концентрации ионов S²⁻ в растворе. Это достигается действием растворимого сульфида (щелочных металлов или аммония) на соли, содержащие катионы Fe(II):



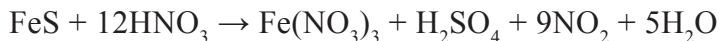
Среди химических свойств можно выделить способность сульфида железа растворяться как в кислотах-окислителях, так и в кислотах не окислителях:

Взаимодействие с разбавленной HCl:



Происходит по типу кислотно-основного взаимодействия и приводит к образованию солей железа в той же степени окисления.

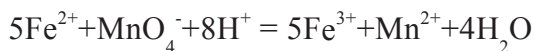
Взаимодействие с концентрированной HNO_3 :



Взаимодействие с концентрированной азотной кислотой происходит по типу окислительно-восстановительной реакции и приводит к изменению степени окисления железа и азотной кислоты.

2.6.4. Количественное определение солей железа (II)

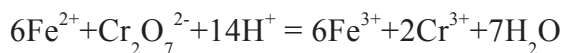
Перманганатометрия. Метод основан на титровании раствора двухвалентного железа стандартизированным раствором перманганата калия.



Реакция проходит сложно, через образование промежуточных степеней окисления марганца и является аутокаталитической. Поэтому первые капли перманганата стоит добавлять медленно.

Если определение проводится в солянокислой среде, то необходимо предотвратить окисление хлорид-ионов перманганатом путем введения защитной смеси Рейнгарда-Цимермана (раствор сульфата марганца и фосфорной кислоты в разбавленной серной кислоте). Присутствие серной кислоты создает кислотность, требующуюся для восстановления перманганат-ионов до марганца (II), а не (IV), фосфорная кислота и сульфат марганца (II) понижают потенциал пары Mn(III)/Mn(II) .

Бихроматометрия. Данный метод основан на титровании Fe^{2+} раствором бихромата калия с применением дифениламина в качестве редоксиндикатора.

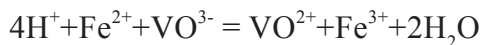


Титрование необходимо вести в кислой среде в присутствии фосфорной кислоты. Фосфорная кислота применяется для понижения потенциала пары $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$.

Трехвалентное железо связывается в фосфатный комплекс $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{PO}_4)_4]^-$, что приводит к понижению концентрации Fe^{3+} , а соответственно, и к понижению потенциала пары $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, что делает возможным применять дифениламин в качестве индикатора.

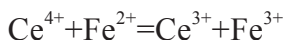
Метод имеет много преимуществ — устойчивость стандартного раствора бихромата, отсутствие окисления хлорид-ионов, резкий переход окраски индикатора.

Ванадатометрия. Для титрования восстановленного до двухвалентного состояния можно также применять раствор метаванадата аммония в приблизительно 6M серной кислоте.



Индикатором служит фенилантраниловая кислота.

Цериметрия. Для титрования сульфата железа (II) можно также применять сульфат церия (IV):



Определению не мешают умеренные количества хлоридов и соляной кислоты и такие органические кислоты, как уксусная, винная, щавелевая и лимонная. Стоит отметить невозможность проведения титрования в фосфорнокислой среде — фосфат церия (IV) не растворим.

2.7. Соединения железа (III)

2.7.1. Оксид железа (III)

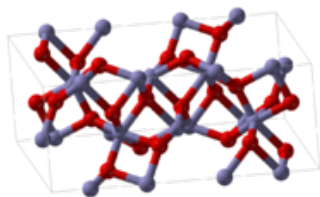


Химическая формула Fe_2O_3

Состояние твёрдое

Плотность $5,242 \text{ г/см}^3$

Температура плавления 1566°C

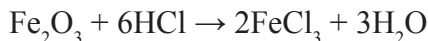


Оксид железа (III) Fe_2O_3 — красно-коричневое кристаллическое вещество, устойчивое при атмосферном давлении до 1445°C . В лаборатории Fe_2O_3 можно получить высокотемпературным разложением некоторых солей, например, нитрата Fe (III):



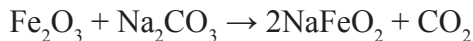
Среди химических свойств у оксида Fe(III) преобладают амфотерные свойства, с преобладанием свойств основного характера. Он растворяется в кислотах, образуя соли Fe(III):

1. Взаимодействие с разбавленной соляной кислотой:

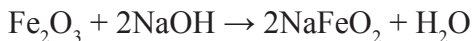


В результате реакции образуется хлорид железа и вода.

2. Взаимодействие с карбонатом натрия:



3. Взаимодействие с гидроксидом натрия:



Приводит к образованию феррита натрия.

2.7.2. Гидроксид железа (III)

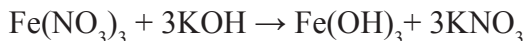


Химическая формула: $\text{Fe}(\text{OH})_3$

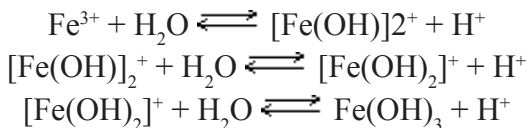
Молярная масса: 88,85 г/моль

Внешний вид: яркий, темно-оранжевый, непрозрачные кристаллы

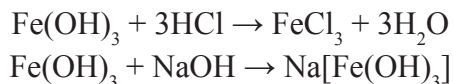
Гидроксид железа (III) образуется при действии растворов щелочей на соли трёхвалентного железа: выпадает в виде красно-бурого осадка



$\text{Fe}(\text{OH})_3$ — более слабое основание, чем гидроксид железа (II). Это объясняется тем, что у Fe^{2+} меньше заряд иона и больше его радиус, чем у Fe^{3+} , а поэтому Fe^{2+} слабее удерживает гидроксид-ионы, т.е. $\text{Fe}(\text{OH})_2$ более легко диссоциирует. В связи с этим, соли железа (II) гидролизуются незначительно, а соли железа (III) — очень сильно. Гидролизом объясняется и цвет растворов солей Fe(III): несмотря на то, что ион Fe^{3+} почти бесцветен, содержащие его растворы окрашены в жёлто-бурый цвет, что обусловлено присутствием гидроксоионов железа или молекул $\text{Fe}(\text{OH})_3$, которые образуются благодаря гидролизу:



При нагревании окраска темнеет, а при прибавлении кислот становится более светлой вследствие подавления гидролиза. $\text{Fe}(\text{OH})_3$ обладает слабо выраженной амфотерностью: он растворяется в разбавленных кислотах и в концентрированных растворах щелочей:

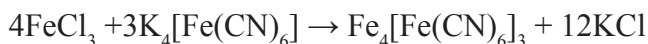


Соединения железа (III) - слабые окислители, реагируют с сильными восстановителями:

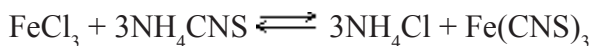


Среди качественных реакций на железо (III) можно выделить взаимодействие с гексацианоферратом калия и роданидом железа.

При действии гексацианоферрата (II) калия $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (жёлтой кровавой соли) на растворы солей трёхвалентного железа образуется синий осадок (берлинская лазурь):



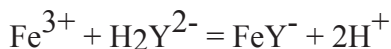
При добавлении к раствору, содержащему ионы Fe^{3+} роданистого калия или аммония, появляется интенсивная кроваво-красная окраска роданида железа(III):



В отличие от Fe^{3+} при взаимодействии же с роданидами ионов Fe^{2+} раствор остаётся практически бесцветным.

2.7.3. Количественное определение солей железа (III)

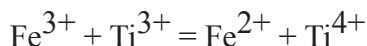
Для определения солей железа часто используют комплексонометрическое титрование. Данное определение основано на реакции:



Титрование проводят при $pH=2,5-4$ в горячем растворе для увеличения скорости реакции комплексообразования. Конечная точка титрования фиксируется с помощью металлоиндикаторов.

Данному определению мешают все ионы, образующие в подобной среде устойчивые комплексы с ЭДТА (в том числе и хром). Не мешают медь, марганец, магний, цинк.

Титанометрия. Титрование растворами титана (III) отличается от описанных выше титрований тем, что в этом случае железо титрующим раствором не окисляется, а, наоборот, восстанавливается.



Конечную точку титрования фиксируют, применяя метиленовую синь или роданид аммония. Определению мешают азотная кислота, некоторые органические соединения, медь, сурьма, вольфрам и ванадий.

2.8. Классификация препаратов железа

Препараты железа — группа лекарственных средств, содержащих соли или комплексы двух- и трёхвалентного железа, а также их комбинации с другими препаратами. В основном используются для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Комбинированные препараты, входящие в данную группу, должны содержать не менее 30 мг основного действующего вещества в пересчёте на элементарное железо, в противном случае они не могут применяться при лечении железодефицитных состояний и будут классифицироваться как витамины или общетонизирующие средства.

В целом данную категорию лекарственных средств можно разделить на несколько основных групп:

1. Препараты на основе солей двухвалентного железа;
2. Препараты на основе трёхвалентного железа;
3. Препараты различных комплексных соединений железа;
4. Соли органических соединений и железа;
5. Комбинированные средства на основе железа.

К препаратам на основе солей двух валентного железа можно отнести препараты, представленные в табл. 2.

Примеры препаратов на основе железа

Таблица 2

№	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска
<i>1. Препараты на основе солей двухвалентного железа</i>			
1	Тардиферон	Железа сульфат	таблетки пролонгированного действия, покрытые сахарной оболочкой
2	Феррограду-мет	Железа сульфат	таблетки, покрытые оболочкой
<i>2. Препараты на основе солей трехвалентного железа</i>			
1	Ферри	Железа [III] гидроксид полимальтозат	сироп
2	КосмоФер	Железа [III] гидроксид декстран	раствор для внутривенного и внутримышечного введения
3.	Мальтофер®	Железа [III] гидроксид полимальтозат	капли для приема внутрь
<i>3. Препараты различных комплексных соединений железа</i>			
1.	Аргеферр	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс	раствор для внутривенного введения
2.	Ферровир	Дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс	раствор для внутримышечного введения
<i>4. Соли органических соединений и железа</i>			
1.	Феназид	Изоникотиноилгидразин железа сульфат	таблетки
<i>5. Комбинированные средства на основе железа</i>			
1.	Ферретаб комп	Железа фумарат + Фолиевая кислота	капсулы пролонгированного действия
2.	Ферроплекс	Железа сульфат + [Аскорбиновая кислота]	драже
3.	Ферро-Фольгамма	Железа сульфат + Фолиевая кислота + Цианокобаламин	капсулы

Поглощение железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта из солевых соединений в основном происходит в двухвалентной форме, так как апоферритин в энтероцитах может связываться только с ионами Fe^{2+} . Поэтому препараты на основе различных солей железа(II) (сульфата, fumarата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата и т. п.) обладают большей биодоступностью и в общем случае более предпочтительны, чем препараты, содержащие соли железа(III). Кроме того, они являются наиболее дешёвыми лекарственными средствами на фоне других препаратов железа.

Несмотря на указанные преимущества, солевые препараты железа имеют и существенные недостатки, в частности, высокий уровень желудочно-кишечных побочных эффектов (около 23%). Биодоступность солей железа(II) может снижаться при взаимодействии с различными компонентами пищи и другими лекарственными препаратами (фитинами, оксалатами, танинами, антацидами и др.), в связи с чем, их назначают натощак, хотя при этом усиливается их негативное воздействие на слизистую кишечника.

Рекомендуемая среднесуточная доза для препаратов этой группы составляет 200 мг в пересчёте на элементарное железо, вне зависимости от того, в каком соединении оно находится.

Основными представителями препаратов из солей двухвалентного железа являются средства на основе гептагидрата сульфата железа $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (содержание элементарного железа — 20% от массы соли). Сульфат железа хорошо растворим в воде и как и другие водорастворимые соли имеет сравнительно высокую биодоступность. При этом следует заметить, что сульфат железа(II) во влажной среде постепенно окисляется до сульфата железа(III), что налагает некоторые ограничения на его хранение и использование (не может применяться в виде растворов, сиропов и других жидких форм).

В России зарегистрировано несколько торговых наименований лекарственных средств, содержащих сульфат железа: «Тардиферон», «Гемофер пролонгатум». Также сульфат железа

иногда применяют в сочетании со стабилизирующими агентами, например, аскорбиновой кислотой, которая выступает в качестве антиоксиданта (торговые марки «Сорбифер Дурулес», «Ферроплекс»).

Препараты на основе тетрагидрата хлорида железа $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (содержание железа 28%), в отличие от сульфата железа, в водных растворах не окисляются, поэтому производятся в форме капель для приёма внутрь (зарегистрированная в России торговая марка — «Гемофер»). При приёме таких препаратов следует учитывать, что растворы солей железа могут вызывать потемнение зубов, связанное с осаждением на их поверхности нерастворимого сульфида железа, образующегося при взаимодействии ионов Fe^{2+} с сероводородом, который может содержаться в полости рта (например, при кариесе зубов).

Фумарат железа $\text{FeC}_4\text{H}_2\text{O}_4$ (содержание элементарного железа 33% от массы соли), в отличие от предыдущих солей, менее растворим в воде, однако, хорошо растворяется в разбавленных растворах кислот, таких, как желудочный сок. Поэтому препараты на основе фумарата железа более стабильны, не имеют характерного железного привкуса, не связываются с белками в верхних отделах ЖКТ, но, в то же время, хорошо растворяются непосредственно в желудке и поэтому по биодоступности не уступают водорастворимым солям. Фумарат железа зарегистрирован в России как лекарственное средство, однако, на данный момент распространения не получил.

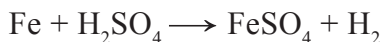
Препараты из солей трёхвалентного железа традиционно менее предпочтительны в сравнении с солями железа(II), так как для поглощения организмом ионы Fe^{3+} должны предварительно восстановиться до Fe^{2+} , что является причиной их меньшей биодоступности. Кроме этого, соли железа(III) в верхних отделах тонкой кишки легко гидролизуются с образованием мало растворимых гидроксидов, что также снижает их усвояемость.

2.9. Лекарственные вещества железа и его соединений

2.9.1. Сульфат железа

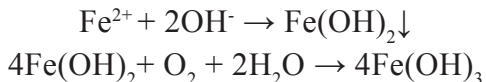
Лекарственное вещество	Химическая формула
Ferrous Sulfate (Ferri (II) sulfas) – железа (II)сульфат	$\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

В медицинской практике применяют железа (II) сульфат. Гептагидрат сульфата $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ содержит природный минерал мелантерит. Его получают также, растворяя избыток восстановленного железа в 25–30%-ном растворе серной кислоты, при нагревании до 80°C по схеме:

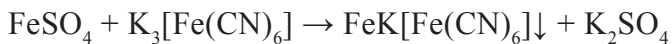


Раствор упаривают до кристаллизации, и полученный железа (II) сульфат сушат при 30°C . Он легко растворим в воде с образованием растворов слабокислой реакции, растворим в этаноле, глицерине. Железа (II) сульфат проявляет восстановительные свойства, образует двойные соли (соль Мора), аддукты $(\text{FeSO}_4)_x(\text{NO})_y$, другие комплексы.

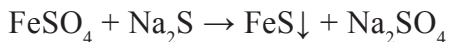
С раствором аммиака или щелочей соли железа (II) образуют осадок железа (II) гидроксида зеленого цвета, который на воздухе постепенно превращается в бурого цвета осадок железа (III) гидроксида:



Катион железа (II) можно обнаружить с помощью различных реакций. ФС рекомендует для этого реакцию образования синего осадка турнбулевой сини при действии раствором гексацианоферрата (III) калия:

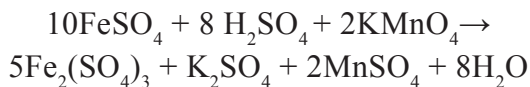


С сульфид ионами катионы железа (II) образуют черный осадок сульфида:



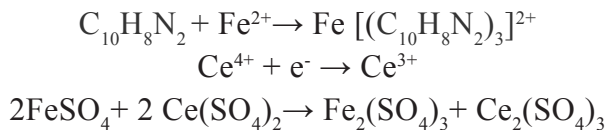
Диметилглиоксим образует с ионами железа (II) в аммиачных растворах устойчивое комплексное соединение красного цвета, растворимое в воде. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия:



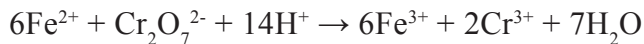
Использование хлороводородной кислоты вместо серной ведет к перерасходу титранта, так как избыток хлоридов взаимодействует с перманганат-ионом.

Простым методом, позволяющим быстро и точно определять содержание железа (II), является цериметрия. Соли железа (II) в присутствии разведенной серной кислоты и α, α' -дипиридила приобретают интенсивное красное окрашивание:



Окраска исчезает после добавления избытка раствора сульфата церия (IV), что позволяет использовать α, α' -дипиридил в качестве индикатора при цериметрическом определении.

Фотометрический метод основан на образовании окрашенного комплекса железа (II) с о-фенантролином. Оптическую плотность измеряют при 508 нм. Титрование солей железа (II) может быть выполнено методом дихроматометрии по реакции:



Индикатор дифениламин.

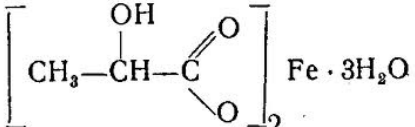
Для определения общего содержания железа в ЛС или установления его примеси может быть использована атомно-абсорбционная спектрофотометрия, отличающаяся высокой эффективностью и чувствительностью.

Железа (II) сульфат хранят в хорошо укупоренных банках в сухом месте, чтобы не допустить потери кристаллизационной воды. Он может также окисляться во влажном воздухе с образованием основной соли $\text{Fe}_2(\text{OH})_4\text{SO}_4$. При 64°C железа (II) сульфат плавится в своей кристаллизационной воде.

Применяется в комплексной терапии гипохромных анемий. Назначают внутрь по 0,05–0,3 г.

Лекарственный препарат железа в сочетании с сахарами является феррум лек (Ferrum Lek). В медицинской практике применяется целый ряд готовых ЛФ, в состав которых входят железо (II) и железо (III) ионы. Пример этому — ферроплекс (Ferroplex), феррокаль (Ferrocolum), канефрон (Conferon) и др.

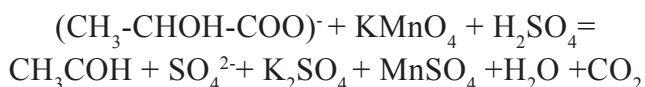
2.9.2. Железа лактат

Лекарственное вещество	Химическая формула
Ferri lactas, Железа закисного лактат	

По физическим свойствам лактат железа представляет собой зеленовато-белый кристаллический порошок или сrostки мелких игольчатых кристаллов с характерным запахом. Трудно и медленно растворим в холодной воде (1:50), растворим в кипящей воде (1:12), практически не растворим в спирте, легко растворим в разведенных минеральных кислотах. Водные растворы имеют слабокислую реакцию, зеленовато-желтую окраску; при соприкосновении с воздухом раствор не бурет.

Среди реакций подлинности выделяют реакции на катион железа (II) с гексацианоферратом калия и на лактат ион с калия перманганатом.

При определении лактат-иона используют кислоту серную разведенную и раствор калия перманганата.



Реагенты смешивают до красно-фиолетового окрашивания и нагревают, в результате появляется запах ацетальдегида.

Применяется железа лактат при гипохромной анемии в качестве стимулятора кроветворения, поскольку легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и не вызывает раздражения слизистой оболочки.

2.10. Биологические соединения железа: гемоглобин

Гемоглобин (Hb) — дыхательный пигмент крови человека — состоит из активной группы, включающей четыре молекулы гема, и белкового носителя — глобина (рисунок 5).

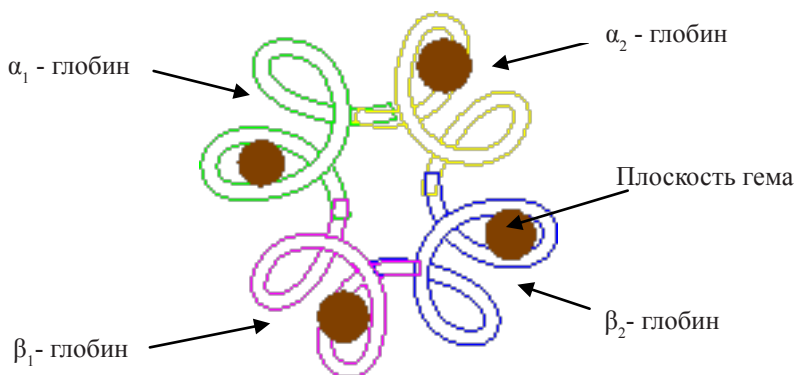


Рис. 5. Строение гемоглобина

Гемоглобин человека является тетрамером, то есть состоит из четырех субъединиц. В состав гема входит двухвалентное железо, чем обуславливается способность гемоглобина переносить кислород. Один грамм гемоглобина содержит 3,2–3,3 мг железа. Глобин состоит из α и β полипептидных цепей. У взрослого человека они представлены полипептидными цепями α_1 , α_2 , β_1 и β_2 .

Субъединицы соединены друг с другом по принципу изоэдрического тетраэдра. Основной вклад во взаимодействие субъединиц вносят гидрофобные взаимодействия. И α , и β -цепи относятся к α -спиральному структурному классу, так как содержат исключительно α -спирали. Каждая цепь содержит восемь спиральных участков, обозначаемых буквами А–Н (От N-конца к С-концу).

Железо (II) характеризуется октаэдрической координацией, то есть связывается с шестью лигандами. Четыре из них представлены атомами азота порфиринового кольца, лежащими в одной плоскости. Две других координационных позиции лежат на оси, перпендикулярной плоскости порфирина (рисунок 6).

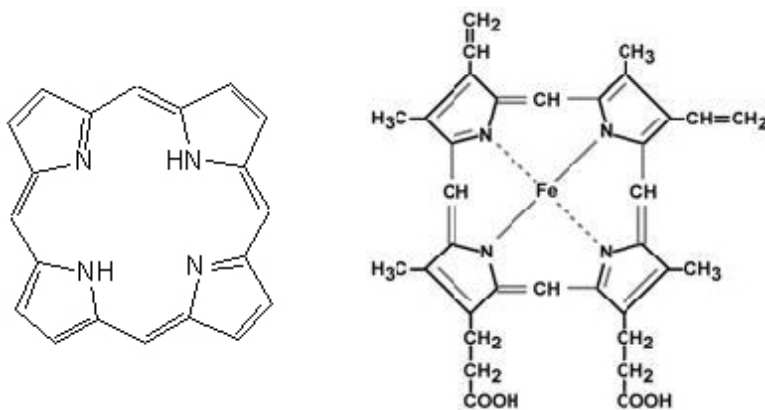
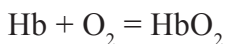


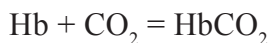
Рис. 6. Строение порфиринового кольца (а) и строение молекулы гемоглобина (б)

Одна из них занята азотом остатка гистидина в 93 положении полипептидной цепи. Связываемая гемоглобином молекула кислорода координируется к железу с обратной стороны и оказывается заключённой между атомом железа и азотом ещё одного остатка гистидина, располагающегося в 64 положении цепи.

Всего в гемоглобине человека четыре участка связывания кислорода (по одному гему на каждую субъединицу), то есть одновременно может связываться четыре молекулы кислорода. Гемоглобин в легких при высоком парциальном давлении кислорода соединяется с ним, образуя оксигемоглобин.



При этом, кислород соединяется с гемом, присоединяясь к железу гема на 6-ю координационную связь. На эту же связь присоединяется и монооксид углерода, вступая с кислородом в «конкурентную борьбу» за связь с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин.



Связь монооксида углерода с гемоглобином более прочная, чем с кислородом. Поэтому часть гемоглобина, образующая комплекс с монооксидом углерода, не участвует в транспорте кислорода. В норме у человека образуется 1,2% карбоксигемоглобина. Повышение его уровня характерно для гемолитических процессов, в связи с этим, уровень карбоксигемоглобина является показателем гемолиза.

Способность гемоглобина переходить в оксигемоглобин и, наоборот, имеет большое значение для поддержания постоянства рН крови.

3. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Задание 1. Проведите фармацевтический анализ железа сульфата по показателям:

Описание. Опишите ЛС, предложенное для анализа.

Растворимость, рН раствора. Растворить 2 навески по 1 г ЛС в 1,0 и 2,5 мл воды. Оценить растворимость, измерить рН растворов.

Подлинность. Препарат должен давать характерные реакции на ион железа (II) и сульфат-ион.

Проведите реакции на ион железа (II): Приготовьте раствор 0,01 г ЛС в 1 мл воды. К 1 мл полученного раствора добавить 1 мл 5% раствора калия гексацианоферрата (III). Образуется синий осадок, не растворимый в минеральных кислотах, но растворимый в щелочах.

Проведите реакции на сульфат-ион. Приготовьте раствор 0,5 г ЛС в 10 мл воды. При добавлении к 5 мл этого раствора 1 мл раствора бария хлорида образуется белый осадок.

Задание 2. Сравните предел обнаружения железа (II) по фармакопейным и нефармакопейным методам.

Задание 3. Проведите количественное определение железа (II) сульфата в точной навеске препарата в соответствии с методикой.

Около 1 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл дистиллированной воды в мерной колбе емкостью 50 мл. Добавляют 10 мл разведенной серной кислоты и доводят той же водой до метки. 5 мл этого раствора помещают в колбу для титрования, добавляют 2 капли спиртового раствора 2,2-дипиридила и тотчас же титруют 0,1М раствором церия(IV) сульфата до изменения окраски из красной в бледно-голубую. 1 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 0,02780 г сульфата железа (II), которого в ЛС должно быть не менее 98,0%.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Тестовые задания по фармацевтической химии:

1. Будет ли протекать реакция замещения при внесении железа в разбавленный раствор:
 - а) йодида калия;
 - б) йодоводорода;
 - в) сульфата натрия;
 - г) сульфата магния.
2. С какими из предложенных веществ будет реагировать железо:
 - а) кислород;
 - б) медь;
 - в) хлор;
 - г) щёлочь;
 - д) соляная кислота.
3. На каких этапах в цепочке превращений $\text{Fe} \rightarrow \text{FeCl}_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Fe}(\text{OH})_3 \rightarrow \text{FeCl}_3$ необходимо использование соляной кислоты:
 - а) 1;
 - б) 2;
 - в) 3;
 - г) 4;
 - д) 5.
4. Правильная формула валентных подуровней атома железа — это:
 - а) $3d^44s^2$;
 - б) $3d^54s^1$;
 - в) $3d^64s^0$;
 - г) $3d^64s^2$.

5. Железную стружку можно отделить от алюминиевой с помощью:
- а) раствора NaOH
 - б) магнита
 - в) раствора аммиака;
 - г) раствора соляной концентрированной кислоты.
6. Железо будет вытеснять водород из:
- а) раствора NaOH(конц);
 - б) раствора $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (конц);
 - в) раствора HNO_3 (разб);
 - г) раствора H_2SO_4 (разб).
7. Укажите реакции получения хлорида железа (III):
- а) $\text{FeCl}_2 + \text{Cl}_2 \rightarrow \dots$;
 - б) $\text{FeS} + \text{HCl}$ (разб.) $\rightarrow \dots$;
 - в) $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + \text{BaCl}_2 \rightarrow$.
8. Краткому ионному уравнению $\text{Fe}^{2+} + \text{S}^{2-} = \text{FeS}$ соответствуют реагенты:
- а) $\text{Fe}(\text{OH})_2$ и K_2S ;
 - б) $\text{Fe}(\text{OH})_2$ и H_2S ;
 - в) FeSO_4 и K_2S .
9. Укажите, какие реактивы используются для испытания подлинности катиона железа (II):
- а) гексацианоферрат (III) калия
 - б) гексацианоферрат (II) калия
 - в) роданид аммония
 - г) сульфид аммония
10. Гексацианоферрат (II) калия можно использовать для идентификации катионов:
- а) кальция
 - б) цинка
 - в) железа (II)
 - г) железа (III)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Примеры билетов входного контроля

Билет №1

1. Какие лекарственные вещества соединений железа применяются в медицине? Напишите их латинские названия.
2. Напишите реакции подлинности оксида железа.
3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа оксида (II) (М.м. = 72,16) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску оксида железа (II), чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,98$).

Билет №2

1. Какие реакции рекомендуются по ГФ XI для испытания подлинности лекарственных веществ железа?
2. Какие индикаторы применяют в комплексонометрии? Чем объяснить изменение окраски их растворов в эквивалентной точке?
3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа оксида (III) (М.м. = 160,37) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 10,0 мл раствора, полученного после растворения в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, в 50 мл разведенной хлористоводородной кислоты и доведения водой до метки навески оксида железа (III) массой 0,3564 г.

Билет №3

1. В чем сущность комплексонометрического определения солей металлов? Напишите уравнения химических реакций, происходящих в процессе титрования?

2. Напишите реакции подлинности сульфата железа .

3. Приведите уравнения реакций количественного определения оксида железа (II) (М.м. = 72) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание цинка оксида (%), если навеску массой 0,7028 г растворили в разведенной хлористоводородной кислоте и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200,0 мл. На титрование аликвоты объемом 20,0 мл пошло 16,95 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,02$).

Билет №4

1. С какой целью добавляют буферный раствор при количественном анализе комплексонометрическим методом?

2. Напишите реакции подлинности сульфата железа.

3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (М.м. 151,91) методом церметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте титр рабочего раствора по определяемому веществу, навеску железа (II) сульфата, чтобы на титрование пошло 25,0 мл 0,1 моль/л раствора сульфата церия ($K = 1,02$).

Билет №5

1. Какие индикаторы применяют в цереметрии? Чем объяснить изменение окраски их растворов в эквивалентной точке?
2. Напишите реакции подлинности железа оксида.
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (М.м. 151,91) методом цереметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора сульфата церия ($K = 0,98$), который пойдет на титрование навески сульфата железа массой 0,2436 г.

Билет №6

1. Какими методами, кроме рекомендуемых ГФ XI, можно провести количественное определение оксида железа (II) и оксида железа (III)?
2. Напишите реакции подлинности железа оксида.
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (М.м. 151,91) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание железа сульфата (%), если на титрование навески массой 0,1602 г пошло 21,5 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,01$). Соответствует ли содержание железного сульфата требованиям ГФ (не менее 99,5 и не более 101,0%). Объясните причину получения такого результата.

Билет №7

1. В каких минералах находится железо в природе?
2. Напишите реакции подлинности железа восстановленного.
3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа восстановленного (М.м. = 55,85) методом перманганатометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску железа восстановленного, чтобы на титрование пошло 25 мл 0,1 моль/л раствора перманганата калия ($K = 0,98$)

Билет №8

1. Какие химические реакции выполняют при установлении в железе восстановленном примесей солей меди, сульфидов, мышьяка?
2. Напишите реакции подлинности железа восстановленного.
3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа оксида (М.м. = 71,86) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,99$), который пойдет на титрование 10,0 мл раствора, полученного после растворения в мерной колбе вместимостью 100,0 мл в 50 мл разведенной хлористоводородной кислоты и доведения водой до метки навески железа (II) оксида массой 0,3564 г.

Билет №9

1. Как определить щёлочность в лекарственном веществе - окись железа (II)?
2. Напишите реакции подлинности сульфида железа (II).
3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа оксида (II) (М.м. = 71,37) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание железа оксида (%), если навеску массой 0,6028 г растворили в разведенной хлористоводородной кислоте и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 200,0 мл. На титрование аликвоты объемом 20,0 мл пошло 16,95 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,02$)

Билет №10

1. Каким образом получают восстановленное железо в природе?
2. Напишите реакции подлинности железа сульфата.
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа (II) сульфата (М.м. 151,91) методом дихроматометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте титр рабочего раствора по определяемому веществу, навеску железа сульфата, чтобы на титрование пошло 25,0 мл 0,05 моль/л раствора дихромата калия ($K = 1,02$)

Билет №11

1. Реагирует ли железо с кислородом воздуха при комнатной температуре и при нагревании?
2. Напишите реакции подлинности гидроксида железа (III).
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (III) (М.м. 151,91) методом перманганатометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски)

ски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора перманганата калия ($K = 0,98$), который пойдет на титрование навески железа сульфата массой 0,2436 г.

Билет №12

1. Можно ли отличить железа оксид и от железа сульфата по растворимости в воде?
2. Напишите реакции подлинности железа оксида (III).
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (М.м. 151,91) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте содержание железа сульфата (%), если на титрование навески массой 0,1602 г пошло 21,5 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 1,01$). Соответствует ли содержание железо сульфат требованиям ГФ (не менее 99,5 и не более 101,0%). Объясните причину получения такого результата.

Билет №13

1. Как определить кислотность и щелочность в растворах железа сульфата?
2. Напишите реакции подлинности железа хлорида (III).
3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (III) (М.м. 151,91) методом перманганатометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора перманганата калия ($K = 0,98$), который пойдет на титрование навески железа сульфата массой 0,2436 г.

Билет №14

1. Какие лекарственные вещества соединений железа применяются в медицине? Напишите их международные непатентованные и торговые наименования.

2. Напишите реакции подлинности железа сульфата

3. Приведите уравнения реакций количественного определения железа оксида (II) (М.м. = 72,16) методом комплексонометрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте титр по определяемому веществу, навеску оксида железа (II), чтобы на титрование пошло 25 мл 0,05 моль/л раствора трилона Б ($K = 0,98$)

Билет №15

1. Какие биологические соединения железа Вы знаете?

2. В чем сущность комплексонометрического определения солей железа? Напишите уравнения химических реакций, происходящих в процессе титрования?

3. Приведите уравнение реакции количественного определения железа сульфата (М.м. 151,91) методом цериметрии. Укажите индикатор (название, формулу, переход окраски в точке конца титрования). Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора сульфата церия ($K = 0,98$), который пойдет на титрование навески сульфата железа массой 0,2436 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Фармакопейная статья «Железо восстановленное» 267. Ferrum reductum

Железо восстановленное

Fe

Ат. в 55,85

Описание. Мелкий от серого до тёмно-серого цвета, блестящий или матовый порошок, притягиваемый магнитом. При накаливании тлеет и переходит в чёрную закись-окись железа.

Подлинность. 0,2 г препарата после растворения в 5 мл разведённой соляной кислоты и разбавления полученного раствора равным количеством воды дают с раствором ферроцианида калия тёмно-синий осадок.

Сульфиды. К 1 г препарата прибавляют 25 мл разведённой соляной кислоты и перемешивают. Выделяющийся при этом газ не должен вызвать в течение 2 минут потемнения бумаги, смоченной уксусом свинца.

Вещества, не растворимые в разведённой соляной кислоте. 1 г препарата растворяют в 25 мл разведённой соляной кислоты при нагревании на водяной бане. Раствор фильтруют через взвешенный и высушенный стеклянный фильтр № 3 или № 4, колбы и фильтр промывают водой до отрицательной реакции на хлорид ион, после чего фильтр сушат до постоянного веса. Остаток не должен превышать 0,01 г.

Соли меди. 0,5 г препарата растворяют в 8 мл соляной кислоты при нагревании на водяной бане, прибавляют 2–3 мл пергидроля и кипятят 5 минут. К горячему раствору прибавляют 15 мл воды, 15–20 мл раствора аммиака и фильтруют в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Фильтрат не должен иметь голубого оттенка.

Тяжёлые металлы. Осадок на фильтре промывают водой, присоединяя её к фильтрату в колбе. Содержимое колбы доводят водой до метки и хорошо перемешивают. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытания на тяжёлые металлы (не более 0,01% в препарате).

Мышьяк. К смеси 0,3 г препарата с 0,3 г бертолетовой соли постепенно прибавляют 3 мл разведённой серной кислоты. По окончанию реакции смесь нагревают на водяной бане для удаления свободного хлора, затем охлаждают. Охлаждённая смесь не должна давать реакции на мышьяк.

Количественное определение. 1 гр. препарата растворяют в 25 мл разведённой серной кислоты при нагревании на водяной бане, закрытой бунзеновским клапаном. По растворению железа жидкость быстро охлаждают, переносят в мерную колбу ёмкостью 100 мл и доводят до метки свежeproкипячённой и охлаждённой водой. К 20 мл этого раствора прибавляют 10 мл разведённой серной кислоты и титруют 0,1 н. раствором перманганата калия до розовой окраски, не исчезающей в течение полминуты.

1 мл 0,1 н. раствора перманганата калия соответствует 0,005585 г железа, которого в препарате должно быть не менее 99%.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
2. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 640 с.
3. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие/Беликов В.Г., Вергейчик Е.Н., Компанцева Е.В., Куль И.Я., Лукьянчикова Г.И., Саушкина А.С., Тираспольская С.Г./под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – с. 342.
4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учеб. пособие/Аксенова Э.Н., Андрианова О.П., Арзамасцев А.П. и др./Под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 384 с.
5. Саушкина А.С. Сборник задач по фармацевтической химии: Учебное пособие по фармацевтической химии для студентов фармацевтических вузов и фармацевтических факультетов медицинских вузов /Под ред. В.Г. Беликова. – Пятигорск: Изд-во ПятГФА, 2003. – 274 с.
6. Государственная фармакопея РФ XII”Издательство ”Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2008. – 704 с.
7. Государственная фармакопея XI, в.1. – М.: Медицина, 1987.
8. Государственная фармакопея XI, в.2. – М.: Медицина, 1990.
9. Государственная фармакопея X. – М.: Медицина, 1968.
10. Общие фармакопейные методы анализа (избранные главы): Учеб. пособие/ Чекрышкина Л.А., Киселева А.А., Березина Е.С., Чиркова З.Г./ Под ред.Л.А. Чекрышкиной. – 2-е издание, дополненное – Пермь: Издательство ПГФА, 2008. – 65 с.

11. Практическое руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии для студентов III курса / Ярыгина Т.И., Визгунова О.Л., Дубовик В.А. и др. / Под ред. Л.М. Коркодиновой – Пермь: Издательство ПГФА, 2008. – 100 с.
12. Государственная фармакопея Украины.
13. USPC 2010
14. British Pharmacopoeia 2009
15. Типовые тестовые задания для итоговой государственной аттестации выпускников высших медицинских и фармацевтических учебных заведений по специальности 060108 (040500) “Фармация”/Под ред. А.П. Арзамасцева, П.Ф. Литвицкого. -5-е изд., перераб. и доп. – М.: ФГОУ “ВУНМЦ Росздрава”, 2009. – 224 с.

Лекарственные препараты на основе соединений железа

Методические указания и практические материалы по фармацевтической химии

Ольга Александровна Мельникова
Александр Юрьевич Петров
Дарья Анатольевна Кутенёва

Рекомендовано к изданию ЦМС в 2012 г.
Редактор В.В. Кривонищенко

Подписано в печать
Формат
Тираж