

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МЁССБАУЭРОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ФУМАРАТА ЖЕЛЕЗА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОДУКТЕ, ИСПОЛЪЗУЕМОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

Ф.Г. Вагизов, Х. Николас Пинеда М.*

КФУ «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает железодефицитную анемию серьезной проблемой для здоровья населения развивающихся стран и рекомендует использовать таблетки, содержащие железо II, для её профилактики и лечения. Приведены результаты мёссбауэровских измерений фармацевтического препарата «Ферретаб» широко используемого в медицине для лечения железодефицитной анемии и её профилактики. Этот препарат содержит фумарат железа, $C_4H_2FeO_4$, и имеет небольшое количество фолиевой кислоты. В данной работе проведены исследования температурной зависимости величин изомерного сдвига и квадрупольного расщепления ядер ^{57}Fe в фумарате железа. Проведенные измерения показывают, что при повышении температуры изомерный сдвиг и квадрупольное расщепление ядер ^{57}Fe в фумарате железа понижается, уменьшение значения изомерного сдвига связано с эффектом Доплера второго порядка. На основе мёссбауэровских измерений определена температура Дебая этого препарата. Температура Дебая дает нам информацию о том, насколько сильно атомы ^{57}Fe связаны с окружающей средой. Высокое значение температуры означает сильную связь и, наоборот, небольшое значение температуры означает связь с низкой жесткостью. Константа связи (температура Дебая), определяемая для ядер железа препарата «Ферретаб», была сравнена с различными температурами Дебая, найденными в предыдущих исследованиях на некоторых препаратах для лечения железодефицитной анемии. Кроме того, их сравнивали с различными клиническими исследованиями, проводившимися в лабораториях *in vivo* и *in vitro*, чтобы сравнить эффективность некоторых из наиболее часто используемых препаратов для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Согласно этим сравнениям, была установлена возможная связь между температурой Дебая атомов железа исследуемых препаратов и их эффективностью. Было отмечено, что чем ниже температура Дебая атомов железа препарата, тем больше железа поглощает организм человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мёссбауэровские измерения, железодефицитная анемия, изомерный сдвиг, квадрупольное расщепление, эффект Доплера второго порядка, антианемические препараты, температура Дебая.

ВВЕДЕНИЕ

Железо играет очень важную роль в организме человека, поскольку оно отвечает за перенос кислорода и углекислого газа в крови. Низкое содержание железа в крови приводит снижению нормального уровня гемоглобина и может быть причиной железодефицитной анемии. Нормальный уровень гемоглобина в крови – 130 г/л и 120 г/л у взрослых мужчин и женщин соответственно (World Health Organization, 2011).

Фумарат железа считается важнейшим лекарством и применяется для лечения анемии и ее профилактики (World Health Organization, 2017), а также используется в различных витаминных добавках и продуктах питания. Препарат фума-

рата железа является солью железа, которая содержит железо в валентном состоянии Fe^{2+} , но может содержать небольшое количество примесей железа Fe^{3+} . Согласно документам международных и российских органов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, фармацевтические препараты, содержащие в своем составе фумарат железа, должны иметь не более 2% трехвалентного железа (Fe^{3+}) (U.S Food and Drug Administration, 1988). Для человеческого организма соотношение валентного состояния атомов железа в препарате является очень важным, поскольку отклонение от установленных норм может понизить эффективность препарата и даже вызвать нежелательные явле-

* Адрес для переписки:

Хуан Николас Пинеда Москера
E-mail: jnprm2603@gmail.com

ния, связанные с токсичностью фармацевтического средства (Uhm, Lim, and Choi, 2017). В этой связи представляется весьма перспективным использование мёссбауэровской спектроскопии для анализа коммерческих и разрабатываемых препаратов, поскольку сведения о валентном состоянии атомов железа и их процентном содержании в препарате, получаемые посредством эффекта Мёссбауэра, являются наиболее точными.

На данный момент известно довольно много мёссбауэровских работ, посвященных изучению фармацевтических средств, содержащих в своем составе фумарат железа (Coe et al., 1995; Oshtrakh, et al., 2004; Oshtrakh, 2004; Oshtrakh, et al., 2006a; 2006b; Oshtrakh et al., 2010; Arredondo et al., 2016; Kadziolka-Gawel, Wojtyniak 2016; Uhm et al., 2017). Однако большинство этих исследований проводились только при комнатной температуре. Известная в настоящее время работа по фумарату железа, где приводятся мёссбауэровские параметры при низких температурах (80, 160, 200 и 300 К), – это работа A.N. Garg (Garg, et al., 1971). Согласно результатам этого исследования, значение изомерного сдвига и квадрупольного расщепления (QS) увеличиваются с ростом температуры (Garg et al., 1971). Такая зависимость изомерного сдвига для ионов двухвалентного железа является необычным явлением, поскольку положительный температурный сдвиг линии предполагает наличие изменения распределения электронной плотности на ядре при повышении температуры, которое превалирует над отрицательным изменением, вызванным доплеровским сдвигом второго порядка.

Цель работы – экспериментальное исследование температурной зависимости параметров мёссбауэровских спектров фармацевтического препарата «Ферретаб», содержащего в своем составе фумарат железа, для выяснения физической природы изменения изомерного сдвига и определения температуры Дебая.

Температура Дебая (Θ_D) дает нам информацию о динамике колебаний резонансных атомов в структуре кристаллической решетки, которая зависит от константы связи атома с его ближайшим окружением. Температуру Дебая можно экспериментально определить с помощью мёссбауэровской спектроскопии двумя способами.

Первый способ основан на исследовании зависимости площади линии поглощения от температуры. Площадь линии пропорциональна

фактору Лэмба–Мёссбауэра, то есть вероятности испускания/поглощения резонансных гамма-квантов без потери энергии на отдачу $f(T)$. Температурная зависимость $f(T)$ определяется фононным спектром кристалла, и, в приближении Дебая, температурой Дебая.

Второй способ – использование зависимости положения линии поглощения, то есть изомерного (center shift) сдвига $CS(T)$, от температуры. Величина изомерного сдвига определяется двумя вкладками. Первый вклад обусловлен плотностью электронов на ядре, второй вклад, который зависит от температуры, определяется эффектом Доплера второго порядка.

Значения Θ_D , полученные с помощью $CS(T)$, могут быть определены более точно, чем с помощью фактора Лэмба–Мёссбауэра. Поэтому в нашей работе мы используем второй метод, поскольку точность оценки Θ_D с помощью $CS(T)$ более достоверна, чем с помощью фактора $f(T)$ (Dubiel et al., 2014).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на коммерческом фармацевтическом препарате «Ферретаб», который используется для лечения и профилактики железодефицитной анемии. Этот препарат производится компанией Lannapet в Австрии. Каждая капсула содержит 3 маленькие таблетки фумарата железа и 1 маленькую таблетку фолиевой кислоты. Из одной капсулы взяли 3 маленькие таблетки фумарата железа и измельчили для получения 190 мг порошка фумарата железа.

Мёссбауэровские измерения проводили на коммерческом спектрометре фирмы Wissel (Германия), работающем в режиме постоянного ускорения. Источником служил $Co-57$ в матрице родия (ЗАО РИТВЕРЦ, Санкт-Петербург, Россия) активностью 25 мКи.

Исследуемый образец представлял собой порошок мелкого помола, равномерно разложенный в кювету с диаметром 19 мм. Окна кюветы были сделаны из тонкой алюминиевой фольги с малым коэффициентом поглощения мёссбауэровского излучения. Для измерений при низких температурах кювету зажимали между двумя тонкими бериллиевыми фольгами и закрепляли на холодном пальце проточного гелиевого криостата (model – CFICEV-MOSS, ICEOxford, Великобритания). Температуру образца поддерживали с точностью $\pm 0,5K$ с помощью температурного контроллера (model – 32B, Cryo-Con, США).

Калибровку шкалы скоростей выполняли по спектру металлического железа и оксида железа ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), величины изомерного сдвига определяли относительно центра тяжести спектра $\alpha\text{-Fe}$.

Спектры обрабатывали с помощью программы «Univem MS», которая позволяла найти наилучшие значения параметров мёссбауэровских спектров методом наименьших квадратов. Для анализа использовали только те параметры, которые давали критерий согласия между экспериментальными данными и теоретической моделью (χ^2), близкой к единице.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фумарат железа. Молекулярная формула фумарата железа – $\text{C}_4\text{H}_2\text{FeO}_4$, химическая структура приведена на рис. 1. В чистом препарате фумарата железа ионы железа находятся в двухвалентном состоянии.

Мёссбауэровский спектр образца при комнатной температуре показан на рис. 2.

В спектрах исследованного препарата, в диапазоне температур от комнатной до температуры жидкого азота, наблюдаются два дублета. Дублет с большей площадью (D1) соответствует ионам Fe^{2+} . Сверхтонкие параметры этого дублета равны: $\text{IS} = 1,21 \text{ мм/с}$ и $\text{QS} = 2,24 \text{ мм/с}$, что хорошо совпадает с параметрами, приведенными в работах (Coe et al., 1995; Oshtrakh et al. 2004; Oshtrakh, 2004; Oshtrakh et al., 2006a; 2006b; Oshtrakh et al., 2010; Arredondo et al., 2016; Uhm et al., 2017; Kadziolka-Gawel, Wojtyniak 2016). Другой дублет (D2) с намного меньшей площадью имеет сверхтонкие параметры ($\text{IS} =$

$= 0,35 \text{ мм/с}$ и $\text{QS} = 0,92 \text{ мм/с}$), характерные для ионов железа Fe^{3+} .

В табл. 1 приведены данные по изомерному сдвигу и квадрупольному расщеплению для каждого дублета препарата «Ферретаб», при различных температурах. Поскольку в этом препарате ионы Fe^{2+} является активным компонентом, а ионы Fe^{3+} рассматривается как нежелательные примеси, появляющиеся в процессе производства, то мы в дальнейшем будет обсуждать и приводить экспериментальные данные только относительно ионов Fe^{2+} .

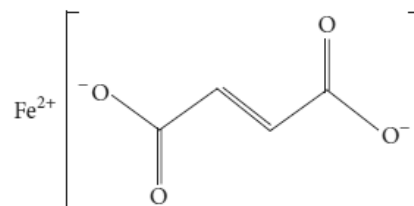


Рис. 1. Химическая структура фумарата железа

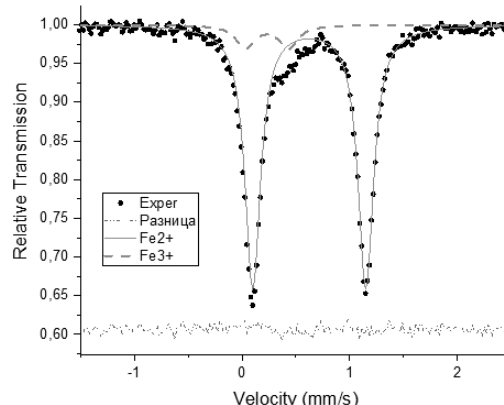


Рис. 2. Мёссбауэровский спектр фумарата железа при 295 K

Таблица 1. Данные по изомерному сдвигу (CS) и квадрупольному расщеплению (QS) при различных температурах

T (K)	CS, мм/с		QS, мм/с	
	D1	D2	D1	D2
67	1,35	0,44	2,43	1,05
77,5	1,34	0,45	2,43	1,06
78,5	1,34	0,44	2,43	1,05
90	1,33	0,45	2,42	1,06
99,5	1,33	0,43	2,42	1,07
120	1,32	0,42	2,41	1,06
145	1,31	0,39	2,4	1,04
170	1,29	0,41	2,38	1,02
195	1,28	0,4	2,36	0,99
220	1,26	0,38	2,33	1
245	1,24	0,37	2,3	1
270	1,22	0,37	2,27	0,95
295	1,21	0,35	2,24	0,92

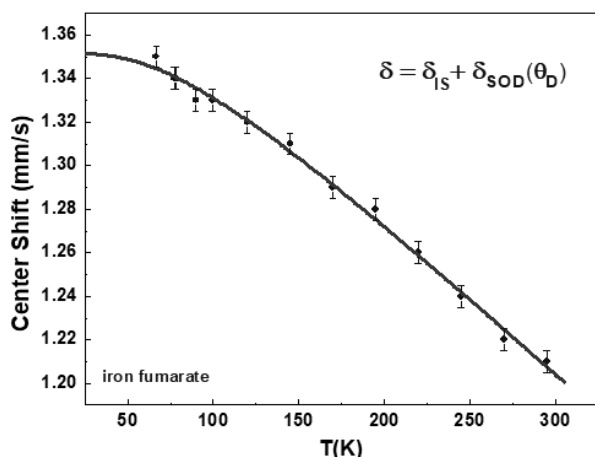


Рис. 3. Изомерный сдвиг ядер Fe^{2+} в препарате «Ферретаб» в зависимости от температуры

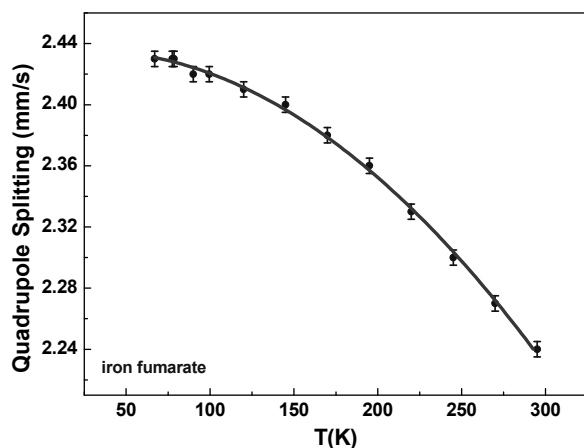


Рис. 4. Температурная зависимость квадрупольного расщепления ядер Fe^{2+} в препарате «Ферретаб»

На рис. 3 и 4 приведены температурные зависимости изомерного сдвига и квадрупольного расщепления ионов Fe^{2+} в препарате «Ферретаб». Как видно из рисунков изомерный сдвиг (CS) и квадрупольное расщепление (QS) монотонно уменьшаются по мере повышения температуры. Как мы увидим далее, температурная зависимость изомерного сдвига обусловлена релятивистским эффектом Доплера второго порядка, в то время как зависимость квадрупольного расщеп-

ления связана с температурным перезаселением нижних электронных уровней.

Определение температуры Дебая. Наиболее точным экспериментальным методом определения температуры Дебая является использование температурной зависимости положения линии мёссбауэровского поглощения CS (Dubiel et al. 2014).

Температурная зависимость CS может быть выражена следующим образом:

$$CS(T) = IS + SOD(T), \quad (1)$$

где IS – изомерный сдвиг, обусловленный плотностью электронов на ядре (как правило, температурная зависимость этого вклада чрезвычайно мала); SOD – так называемый доплеровский сдвиг второго порядка.

Если предположить, что фоновый спектр объекта исследования может быть достаточно хорошо описан моделью Дебая, а температурная зависимость IS очень слаба, то температурная зависимость положения линии, т.е. CS(T), определяется формулой (Willgeroth et al., 1984; Shrivastava, 1985):

$$CS(T) = IS + SOD(T) = IS - \frac{3kT}{2mc} \left(\frac{3\Theta_D}{8T} + 3 \left(\frac{T}{\Theta_D} \right)^3 \int_0^{\Theta_D/T} \frac{x^3}{e^x - 1} dx \right), \quad (2)$$

где Θ_D – температура Дебая; m – масса атома железа; k – константа Больцмана; c – скорость света; $x = \hbar\omega / kT$ (ω – частота колебаний).

Эта формула была использована для фитинга методом наименьших квадратов экспериментальных данных, приведенных для дублета D1 в табл. 1. Результат фитинга показан на рис. 3 сплошной линией. Наилучшая подгонка была достигнута при $\Theta_D = 299$ К и $IS = 1,43(4)$ мм/с.

Для сравнения в табл. 2 приведены значения температуры Дебая для изученного нами препарата «Ферретаб» и для некоторых лекарственных препаратов, используемых в лечении и профилактики от железодефицитной анемии:

Таблица 2. Данные по температуре Дебая

Препарат	Фумарат железа	Глюконат железа	Железа (III) гидроксид полимальтозат	Сульфат железа (II)
Θ_D (К)	299 ± 18	438 ± 23	502 ± 24	234

Следует отметить, что температура Дебая для глюконата железа была определена по температурной зависимости изомерного сдвига ядер Fe^{2+} в препарате Ascofer (Dubiel, Cieslaks, 2016), производимой компанией «Chemistry and Pharmacy Cooperative ESPEFA» (Краков, Польша). Температура Дебая для ядер железа в $Fe(III)$ гидроксид полимальтозате тоже была определена с помощью температурной зависимости изомерного сдвига (Dubiel et al., 2014) по спектрам препарата «Феррум Лек». Этот препарат также используется для лечения железодефицитной анемии. В случае сульфата железа температура Дебая определялась по температурной зависимости фактора Лэмба–Мёссбауэра по мёссбауэровским спектрам трех образцов следующих препаратов: «Ferro-F-800 ABBOT», «Ferrous sulfate Laproff», «IRON ALFA vitamins» (Arredondo et al., 2016).

Сравнивая температуры Дебая четырех известных препаратов, мы видим, что они заметно отличаются друг от друга. Как известно, чем выше температура Дебая, тем сильнее связь атомов железа с окружающими его лигандами. В связи с этим интересно выявить корреляцию между температурой Дебая и эффективностью препарата при лечении и профилактики железодефицитной анемии.

Из четырех, рассмотренных нами препаратов, наибольшая температура Дебая ($\Theta_D = 502$ К) наблюдается для ядер железа в $Fe(III)$ гидроксид полимальтозате (табл. 2). Поэтому можно предположить, что этот препарат имеет низкую эффективность при лечении железодефицитной анемии. Обзор научной литературы показывает, что препараты с Fe^{3+} имеют в 3–4 раза меньшую биодоступность, чем обычные соли двухвалентного железа (II) (Nagpal, Choudhury, 2004). Есть сообщения, в которых утверждается о низкой эффективности препаратов на основе $Fe(III)$ гидроксид полимальтозата (Ozsoylu, Ozbek 1991; Mehta, 2001; Bichile, Kumar, 2002; 2002; Liu et al., 2004; Aydin et al., 2017). О том же говорят результаты клинических исследований с применением препаратов на основе $Fe(III)$ (Jacobs, Wood, 1984; Ozsoylu, Ozbek, 1991). Вероятно, поэтому Всемирная организация здравоохранения предупреждает, что препараты с солями Fe^{3+} усваиваются человеческим организмом хуже, чем соли Fe^{2+} (Organización Mundial de la Salud (WHO), 2004). По мнению этой организации, низкая эффективность препаратов с $Fe(III)$ связана с плохой растворимостью Fe^{3+} в щелочных средах, и

для лучшего усвоения необходимо ионы Fe^{3+} преобразовать в Fe^{2+} (Santiago, 2012).

Вместе с тем необходимо отметить работы, в которых утверждается, что эффективность препаратов на основе $Fe(III)$ гидроксид полимальтозата для улучшения состава гемоглобина по железу сравнима с эффективностью препаратов на основе солей $Fe(II)$ (Jacobs, Wood, 1984; Jacobs et al., 1993; Bordelaa et al., 2000). В этом отношении интересно также то, что исследования выявили совпадение мёссбауэровских параметров ферритина печени человека и $Fe(III)$ гидроксид полимальтозата (Oshtakh 2004; Kamnev et al. 2013; Dubiel et al., 2014).

По данным Всемирной организации здравоохранения, при сравнении друг с другом эффективности препаратов на основе солей $Fe(II)$ не найдены существенные различия в усвоении этих препаратов организмом, а также в их токсичности (Organización Mundial de la Salud (WHO), 2004). При проведении исследований на людях также не выявлены заметные отклонения эффективности применения этих препаратов по измерениям концентрации гемоглобина в крови (Brunt et al., 2015; Aydin et al., 2017).

Анализ результатов экспериментов *in vitro* также не показывает однозначное определение эффективности тех или иных препаратов от железодефицитной анемии. Так, например, в одних исследованиях утверждается, что соли железа (II) имеют одинаковое поглощение (Glahn et al., 2000), а в других отмечается большее поглощение сульфата железа и небольшая разница между глюконатом и фумаратом железа (Zariwala, 2013).

На основе вышеизложенного надо отметить, что в связи с большими различиями в результатах экспериментальных исследований по эффективности препаратов на основе солей $Fe(II)$ на данном этапе невозможно установить взаимосвязь между температурой Дебая и эффективностью препарата.

Следует отметить, что лечение и профилактика железодефицитной анемии представляют собой более сложную и комплексную проблему. Усвоение препарата – это только одна из цепочек этого процесса. Вероятно, остальные звенья этой цепи также важны, чтобы прием лекарств не приводил к побочным эффектам, к раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта из-за катализа свободных радикалов в свободном железе, не связанном с трансферрином (Schumann et al., 2007). Например, в препарате

«Ферретаб» для устранения побочных эффектов предусмотрена таблетка фолиевой кислоты.

Безусловно, для достижений лучшей эффективности разрабатываемых лекарств необходимо использовать весь арсенал физико-химических методов исследования. Результаты данной работы показывают перспективность применения мёссбауэровской спектроскопии для исследования препаратов для лечения и профилактики железодефицитной анемии.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показывают, что температурная зависимость изомерного сдвига ядер Fe-57 в fumarate железа обусловлена эффектом Доплера второго порядка. По температурной зависимости изомерного сдвига и площади под линией резонансного поглощения определена температура Дебая, равная 299 ± 18 К. Показано наличие в составе препарата «Ферретаб» небольшого количество ионов трехвалентного железа Fe^{3+} .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arredondo S., P.I., C.A. Barrero, K.E. Garcia, and J.M. Greneche. 2016. Enhancing the Possibilities of 57 Fe Mössbauer Spectrometry to the Study of Chemical and Physical Properties of Iron in Medicines. *Polyhedron* 105 (February): 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.12.001>.
- Aydin, Ali, Emel Gur, Tugba Erener-Ercan, Gunay Can, and Ahmet Arvas. 2017. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-Deficiency Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 39 (7): 495–99. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000967>.
- Bichile, S.K. and Vijai Kumar. 2002. Persistent Iron Deficiency Anemia. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 50 (April): 617–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164437>.
- Bordelaa J.R., R.E. Cicero, M.M. Dibildox, D.R. Sotres, and R.G. Gutierrez. 2000. IPC versus Iron Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency in Infants. *Revue Medicales Pediatriques* 67: 63–67.
- Brunt, A., S. Stastny, and H. Grinaker. 2015. Are There Differences in Effectiveness of Ferrous Sulfate Compared to Ferrous Fumarate to Raise Serum Ferritin Levels among Collegiate Athletes with Compromised Levels? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115 (9): 1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.06.253>.
- Coe, Emma M., Lawrence H. Bowen, and Robert D. Bereman. 1995. A Mössbauer and X-Ray Powder Diffraction Study of Some Ferrous Hematinics. *Journal of Inorganic Biochemistry* 58 (4): 291–96. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(94\)00062-F](https://doi.org/10.1016/0162-0134(94)00062-F).
- Dubiel S.M., Cieślak J., Alenkina I.V., Oshtrakh M. I., Semionkin V.A. Evaluation of the Debye Temperature for Iron Cores in Human Liver Ferritin and Its Pharmaceutical Analogue, Ferrum Lek, Using Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2014; 140: 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.07.005>.
- Dubiel, S.M., Cieslaks J. Dynamics of Fe Atoms in Fe-Gluconate as Seen by Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2016. 49 (13): 89–93. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/00223727/49/13/135401>.
- Glahn, Raymond P., Mark Rassier, Matthew I. Goldman, Olivia A. Lee, and Jennifer Cha. A Comparison of Iron Availability from Commercial Iron Preparations Using an in Vitro Digestion/Caco-2 Cell Culture Model. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2000. 11 (2): 62–68. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(99\)00078-9](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(99)00078-9).
- Jacobs P., Johnson G., and L. Wood. 1984. Oral Iron Therapy in Human Subjects, Comparative Absorption between Ferrous Salts and Iron Polymaltose. *Journal of Medicine* 15 (5–6): 367–77. <https://europepmc.org/article/med/6599114>.
- Jacobs, Peter, Debbie Fransman, and Patrick Coghlan. 1993. Comparative Bioavailability of Ferric Polymaltose and Ferrous Sulphate in Iron-deficient Blood Donors. *Journal of Clinical Apheresis* 8 (2): 89–95. <https://doi.org/10.1002/jca.2920080207>.
- Kadziolka-Gawel, M., and M. Wojtyniak. 2016. Stability of Ferrous Fumarate in Medicaments for Women: Application of Mössbauer Spectroscopy. *Acta Physica Polonica A* 129 (6): 1242–44. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.129.1242>.
- Kamnev, Alexander A., Krisztina Kovacs, Irina V. Alenkina, and Michael I. Oshtrakh. 2013. Mossbauer Spectroscopy in Biological and Biomedical Research. In *Mossbauer Spectroscopy: Applications in Chemistry, Biology and Nanotechnology*, 272–91.
- Liu, Ta Chih, Shen Fung Lin, Chao Sung Chang, Wen Chi Yang, and Tyen Po Chen. 2004. Comparison of a Combination Ferrous Fumarate Product and a Polysaccharide Iron Complex as Oral Treatments of Iron Deficiency Anemia: A Taiwanese Study. *International Journal of Hematology* 80 (5): 416–20. <https://doi.org/10.1532/IJH97.A10409>.
- Mehta, B C. 2001. Failure of Oral Iron Therapy in Treatment of Iron Deficiency Anemia: Pharmaceutical Iatrogenic Cause. *Indian Journal of Medical Sciences* 55 (3): 157–58.
- Mehta, B C. 2002. Iron Hydroxide Polymaltose: Iatrogenic Cause of Persistent Iron Deficiency Anaemia despite Continuous Oral Iron Therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India* 50 (February): 279–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038667>.
- Nagpal, Jitender, and Panna Choudhury. 2004. Iron Formulations in Pediatric Practice. *Indian Pediatrics* 41 (8): 807–15. <http://medind.nic.in/ibv/t04/i8/ibvt04i8p807.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud (WHO). 2004. *Formulario Modelo de La OMS 2004*. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/4.4.html>.
- Oshtrakh, M. I., E. G. Novikov, S. M. Dubiel, and V. A. Semionkin. 2010. Variations of 57Fe Hyperfine Parameters in Medicaments Containing Ferrous Fumarate and Ferrous Sulfate. *Hyperfine Interactions* 197 (1): 287–94. <https://doi.org/10.1007/s10751-010-0199-y>.

- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. 2006a. Analysis of the Iron State in Ferric and Ferrous Iron Containing Pharmaceutical Products by Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 269 (3): 547–53. <https://doi.org/10.1007/s10967-006-0263-x>.
- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. 2006b. Determination of the Iron State in Ferrous Iron Containing Vitamins and Dietary Supplements: Application of Mössbauer Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 40 (5): 1281–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.09.020>.
- Oshtrakh, M. I., O. B. Milder, and V. A. Semionkin. 2004. Mössbauer Spectroscopy of Iron Containing Vitamins and Dietary Supplements. *Hyperfine Interactions* 156–157 (1–4): 273–77. <https://doi.org/10.1023/b:hype.0000043240.66860.5e>.
- Oshtrakh, Michael I. 2004. Mössbauer Spectroscopy in Biomedical Research. *Faraday Discussions* 126 (1): 119–40. <https://doi.org/10.1039/b304906j>.
- Ozsoylu, S, and N Ozbek. 1991. Bioavailability of Iron. *Experimental Hematology* 19 (10): 1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1915706>.
- Santiago, Palacios. 2012. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *The Scientific World Journal* 2012: 1–5. <https://doi.org/10.1100/2012/846824>.
- Schümann, Klaus, Thomas Etle, Bernadett Szegner, Bernd Elsenhans, and Noel W. Solomons. 2007. On Risks and Benefits of Iron Supplementation Recommendations for Iron Intake Revisited. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 21 (3): 147–68. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.06.002>.
- Shrivastava, Keshav N. 1985. Temperature Dependence of the Mössbauer Isomer Shift. *Hyperfine Interactions* 26 (1): 817–43. <https://doi.org/10.1007/BF02354640>.
- U.S Food and Drug Administration. 1988. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. 1988. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSe arch.cfm?fr=184.1307d>.
- Uhm, Young Rang, Jae Cheong Lim, and Sang Mu Choi. 2017. Analyses of Ferrous and Ferric State in DynabiTab Using Mössbauer Spectroscopy. *International Journal of Analytical Chemistry* 2017: 1–4. <https://doi.org/10.1155/2017/9321896>.
- Willgeroth, S., H. Ullrich, and J. Hesse. 1984. Search for 2γ States in FCC Iron Alloys by Investigation of the 57Fe Isomer Shift in the Paramagnetic State. *Journal of Physics F: Metal Physics* 14 (2): 387–97. <https://doi.org/10.1088/0305-4608/14/2/012>.
- World Health Organization. 2011. Hemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switzerland: WHO. Geneva. <https://doi.org/2011>.
- World Health Organization. 2017. WHO Model List of Essential Medicines: 20th List. WHO. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7).
- Zariwala, Mohammed Gulrez. 2013. Comparison Study of Oral Iron Preparations Using a Human Intestinal Model. *Scientia Pharmaceutica* 81 (4): 1123–39. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1304-03>.

MÖSSBAUER SPECTROSCOPY OF FERROUS FUMARATE IN PHARMACEUTICAL PRODUCT USED TO TREAT ANEMIA

F.G. Vagizov, J. Nicolas Pineda M.

KFU (Kazan (Volga Region) Federal University), Kremlevskaya 18, Kazan, 420 008, Republic of Tatarstan, Russia

ABSTRACT. The World Health Organization (WHO) considers iron deficiency anemia a serious public health problem in developing countries and recommends the use of iron tablets containing iron II for prevention and treatment. The results of Mössbauer measurements of the drug “Ferretab”, which is widely used in medicine for the treatment and prevention of iron deficiency anemia, are presented. This drug contains fumarate iron, $C_4H_2FeO_4$, and has a small amount of folic acid. In this paper, the temperature dependence of isomer shift and quadrupole splitting values of ^{57}Fe nuclei in iron fumarate were studied. The measurements show that when the temperature increases, the isomer shift and quadrupole splitting of ^{57}Fe nuclei in iron fumarate decreases, the decrease in the isomer shift value is associated with the second-order Doppler effect. Based on Mössbauer measurements, the Debye temperature of this drug was determined. The Debye temperature gives us information about the strong bonding of ^{57}Fe atoms with the environment. A high temperature value means a strong bond and vice versa, a small temperature value means a bond with low rigidity. The coupling constant (Debye temperature) defined for “Ferretab” iron nuclei has been compared with different Debye temperatures found in previous studies on some iron deficiency anemia drugs. Additionally, the values were compared with various clinical studies conducted in in-vivo and in-vitro for comparison of the efficacy of some of the most commonly used drugs to treat and prevent iron deficiency anemia. According to these comparisons, it was established a possible relationship between the Debye temperature of the iron atoms of the drugs under study and their effectiveness. It was noted that the lower the Debye temperature of iron atoms of the drug, the more iron absorbs the human body.

KEYWORDS: Mössbauer measurements, iron deficiency anemia, isomer shift, quadrupole splitting, second-order Doppler effect, antianemic drugs, Debye temperature.