

РАЗВЕРНУТЫЙ НАУЧНЫЙ ОТЧЕТ 2018 ГОДА

«Разработка биорезорбируемых нанотекстурированных носителей радиофармпрепаратов на основе фосфатов кальция для брахитерапии онкологических заболеваний. Закономерности процессов сорбции и диффузии перспективных короткоживущих альфа-излучающих радионуклидов» (1 этап)

В отчетный период в соответствии с целями этапа проведены исследования возможности создания изотопного генератора актиния-225 (актиния-228, как его аналога, а также висмута-213 и свинца-211) на основе природных солей тория или его облучения протонами средних энергий с последующим разделением, выделением и очисткой целевых радионуклидов методами экстракции и хроматографии. Проведена наработка и очистка актиния-228 для проведения сорбционных экспериментов. Проведен синтез и характеристика препаратов фосфата кальция для их последующего использования в сорбционных экспериментах. В качестве таких препаратов были использованы гидроксиапатит (ГАП), синтезированный по известной методике, а также гидроксиапатит, синтезированный по ферментативной методике (фГАП). Кроме того, с помощью растворного метода был синтезирован аморфизованный трикальцийфосфат (аТКФ). Все полученные материалы были охарактеризованы методами рентгенофазового анализа, трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, также были определены их удельные поверхности по тепловой десорбции азота. Проведены сорбционные эксперименты с актинием. Оптимизированы параметры сорбции по рН и массе сорбента. Показано, что оптимальное значение рН для проведения сорбции составляет величину 5-7, с использованием 50 мг ГАП. Изучена кинетика сорбции и десорбции на ГАП. Выход на стационар осуществляется уже на 20-ой минуте процесса. В случае сорбции висмута показан практически мгновенный переход ионов Вi в твердую фазу как из-за сорбции, так и вероятного образования собственной фазы за счет формирования гидроксильных комплексов. В случае сорбции свинца выход на стационар наблюдается в течение 1-2 часов эксперимента. Для дальнейшего исследования особенностей сорбции висмута и свинца предложено использовать стабильные изотопы данных элементов. В связи с этим на данном этапе работы были отработаны аналитические методы определения ионов свинца и висмута в водных растворах с помощью спектрофотометрических методов. Предложено дополнить методику сорбционного введения целевого радионуклида сокристаллизационным введением свинца и висмута (непосредственно в синтез ГАП). На основе экспериментов с радионуклидом радий-223 проведена оптимизация метода трековой радиографии для исследования динамики проникновения радионуклида вглубь пористого сорбента. Подобрано оптимальное время экспозиции трекового детектора и образца (время контакта). Выбраны времена контактов раствора радионуклида и сорбента (точки на кинетической кривой). Предложена методика измерения количества радионуклида в объеме пористого сорбента. Нароботан массив данных для последующего построения математической модели диффузии. Кроме трековой радиографии для оценки коэффициента диффузии радионуклида в среде пористого сорбента нами была создана специальная диффузионная ячейка (напечатана на 3D принтере). На примере радия-226 отработана методика исследования диффузии радионуклида в среде ГАП (паста 45% по твердой фазе как аналог гранулированного материала). Оценен коэффициент диффузии радия-226, который составил $(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$.

Ключевые слова: изотопный генератор, гидроксиапатит, аморфизованный трикальцийфосфат, ферментативный синтез, сорбция, трековая радиография, диффузия.

Заявленные цели проекта на текущем этапе состояли в синтезе и характеристике материала носителя и его текстур на основе ГАП и ТКФ. Нарботке необходимых радионуклидов, их выделению и очистке. Выявлению кинетических закономерностей сорбции и десорбции выбранных радионуклидов (Ac-225, Bi-213, Pb-211) или их аналогов. Предварительное исследование изотерм сорбции и определение термодинамических параметров сорбции. Предварительное автордиографическое исследование динамики сорбции и диффузии модельных радионуклидов в объеме макротекстуры носителя. Подбор оптимальных параметров проведения анализа и подготовке массива данных для дальнейшего построения математической модели диффузии. Цели проекта на данном этапе достигнуты практически полностью.

Нарботка целевых радионуклидов (Ac-225, Bi-213, Pb-211) их аналогов и модельных радионуклидов проводилась в Институте ядерных исследований (г. Троицк) и на кафедре радиохимии Химфака МГУ имени М.В. Ломоносова. Протестированы различные варианты создания изотопного генератора актиния-228 (аналог Ac-225) на основе выдержанной соли нитрата тория-232: экстракционный и экстракционно-хроматографические (на основе сорбентов DGA и LN Resin, Eichrom). Получены и/или очищены от сопутствующих примесей модельные (Ac-228, Ra-226 и Ra-223) радионуклиды.

Радионуклид Ra-223 был получен путем облучения мишени из природного тория протонами средних энергий (120-90 МэВ) в Институте ядерных исследований РАН (г. Троицк), выделен и очищен в виде солянокислого раствора по известной методике [1]. Для выделения Ra-223 из раствора, содержащего продукты облучения ториевой мишени, использовали метод ионообменной хроматографии на основе сорбента Dowex 50×8. На рис. 1 приведен профиль элюирования Ra и других примесей с колонки.

Как видно из профиля элюирования, Ra и Ba элюируются в одной фракции, при этом среди примесей остаются La, Ru и Ag. Для выделения чистого радия применили метод колоночной хроматографии со смолой Sr-resin. Ниже на рис. 2 приведен профиль элюирования Ra и радионуклидных примесей. В итоге получили 5 мл раствора Ra-223 в 0,1M HCl общей активностью около 1МБк.

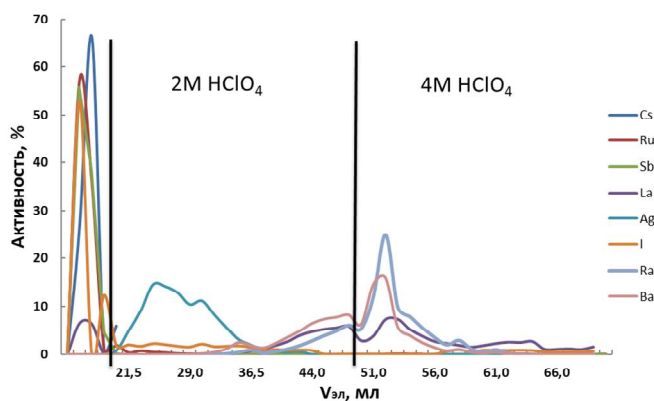


Рис. 1. Профиль элюирования Ra и радионуклидных примесей с колонки Dowex 50×8. $V_{\text{сорб}} = 2,5$ мл, $d = 6$ мм, $v = 0,1$ мл/мин.

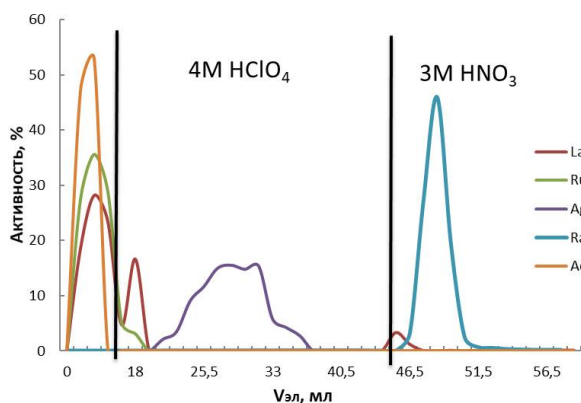


Рис. 2. Профиль элюирования Ra и радионуклидных примесей с колонки Sr Resin. $V_{\text{сорб}} = 2,5$ мл, $d = 6$ мм, $v = 0,25$ мл/мин.

Ra-226 очищали от примесей неорганических солей при помощи метода колоночной хроматографии со смолой Sr-resin. На рис. 3 приведен профиль элюирования Ra-226 и его продуктов распада. Такой метод разделения может быть применен для отделения Ca от Ra. Коэффициент удерживания радия в 3M HClO₄ составляет около 100, тогда как Ca не удерживается вовсе. Непосредственно перед экспериментом по сорбции раствор нейтрализовали 0.1 н. раствором NaOH до pH ~ 5-7.

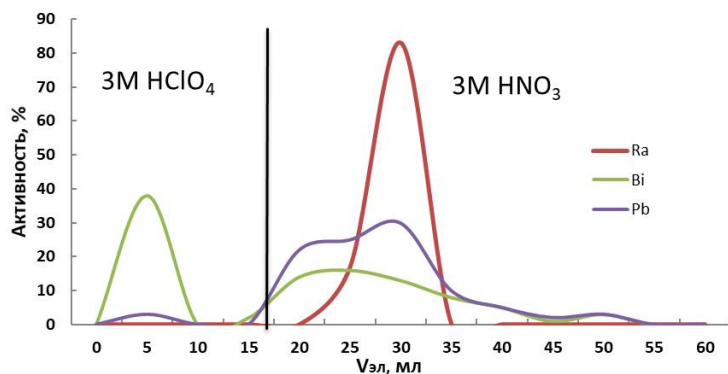


Рис. 3. Профиль элюирования Ra и продуктов распада с колонки Sr Resin. $V_{\text{сорб}} = 2,5$ мл, $d = 6$ мм, $v = 0,2$ мл/мин.

Для выделения радиоактивного меткира Ас-228, который являлся модельным для изучения сорбции Ас-225, из природного тория, первоначально был приготовлен раствор тория-232 0,4 моль/л. Ас-228 является дочерним радионуклидом в ряду тория и для его систематического получения использовали генератор Ra-228/Ас-228. Макроколичества исходного тория отделяли трехкратной экстракцией ди-2-этилгексилфосфорной кислотой из азотнокислых растворов. При этом Ra-228/Ас-228 не экстрагируются, оставаясь в водной фазе. Протестированы различные варианты Ra-228/Ас-228 генератора: 1) Экстракционный генератор. Экстракцию проводили ди-2-этилгексилфосфорной кислотой в толуоле (1:1) из 0,05М азотнокислого раствора после отделения макроколичеств тория. В этих условиях при равном объеме фаз (100 мл) выход Ас-228 составил не более 30%; 2) Экстракционно-хроматографический генератор с использованием сорбента на основе ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Ln Resin). Аналогичным образом, через колонку, заполненную сорбентом, пропускали 0,05 М раствор. Затем колонку промывали 0,05М HNO₃ и десорбировали Ас-228 1 М HNO₃. Выход Ас-228 составил 50-60 %; 3) Экстракционно-хроматографический генератор с использованием сорбента на основе дигликольаида (DGA Resin). Через колонку, заполненную сорбентом пропускали 5М раствор после отделения макроколичеств тория. Затем колонку промывали 5М HNO₃ и десорбировали Ас-228 0,01 М HNO₃. Выход Ас-228 также составил 50-60 %. Низкий выход продукта в описанных выше экспериментах может быть связан с присутствием неактивных примесей в солях тория. Для их удаления была использована следующая схема очистки: Макроколичества исходного тория отделяли трехкратной экстракцией ди-2-этилгексилфосфорной кислотой из 3 М хлорнокислого раствора. При этом Ra-228/Ас-228 не экстрагируются, оставаясь в водной фазе. Затем водная фаза загружена на колонку с сорбентом на основе производного 18-краун-6 эфира (Sr Resin, Eichrom), колонка промыта 3 М HClO₄, затем Ra-228 десорбирован 1 М азотнокислым раствором, элюат выпарен и растворен в 5М HNO₃. После очистки использовали экстракционно-хроматографический генератор с сорбентом на основе дигликольаида (DGA Resin). Через колонку, заполненную сорбентом пропускали исходный раствор. Затем колонку промывали 5М HNO₃ и десорбировали Ас-228 0,01 М HNO₃. Выход Ас-228 также составил более 90 %.

В качестве носителя для целевых радионуклидов были выбраны неорганические материалы на основе нанотекстурированных фосфатов кальция. На данном этапе к таким препаратам относились образцы сорбентов на основе трикальцийфосфата (ТКФ) и гидроксиапатита (ГАП).

Препараты **стандартного нанодисперсного гидроксиапатита (ГАП)** готовили по известной методике, подробно описанной в статье [2] и в патентах [3,4]. В работе для изучения сорбционных процессов использовали как 5%-ную водную суспензию продукта, так и порошок, приготовленный на ее основе. Полученный материал характеризовали методами электронной трансмиссионной микроскопии (микроскоп Jeol JEM-1011B, Япония, разрешение 0,3 нм), РФА (рентгеновский дифрактометр Rigaku D/MAX (Япония) с вращающимся анодом. Порошки анализировали в режиме отражения (Брегга-Брентано) с использованием $\text{CuK}\alpha$ излучения и графитового монохроматора. Длина волны медного анода $\lambda = 1,54$ нм) и определяли удельную свободную поверхность по тепловой десорбции азота (прибор Micrometrics ASAP 2010M (США). Обработка результатов осуществлялась по модели Бранауэра-Эммета-Тейлора (БЭТ) при условии проведения анализа – температура -196°C и относительном давлении паров $P/P_0=0.2$. Размеры пор в текстуре образцов (с диаметром ≤ 100 нм) определяли по модели Баррета-Джойнера-Халендера (Barrett-Joyner-Halendar, ВЖН)). РФА дифрактограмма ГАП представлена на рис. 4. Морфология и распределение частиц ГАП по размерам представлены на рис. 5. По данным порометрии удельная свободная поверхность образца составляет $75\text{-}80$ $\text{m}^2/\text{г}$ при 60%-ной пористости (для порошков).

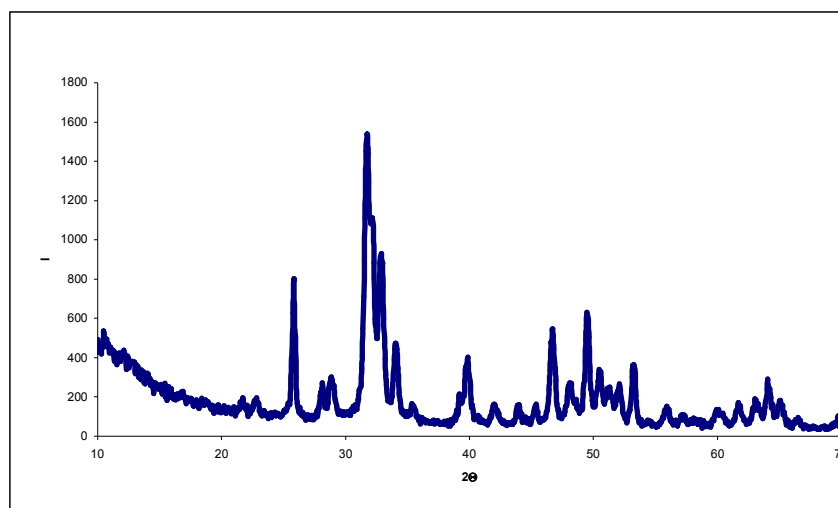


Рис. 4. РФА дифрактограмма стандартного ГАП

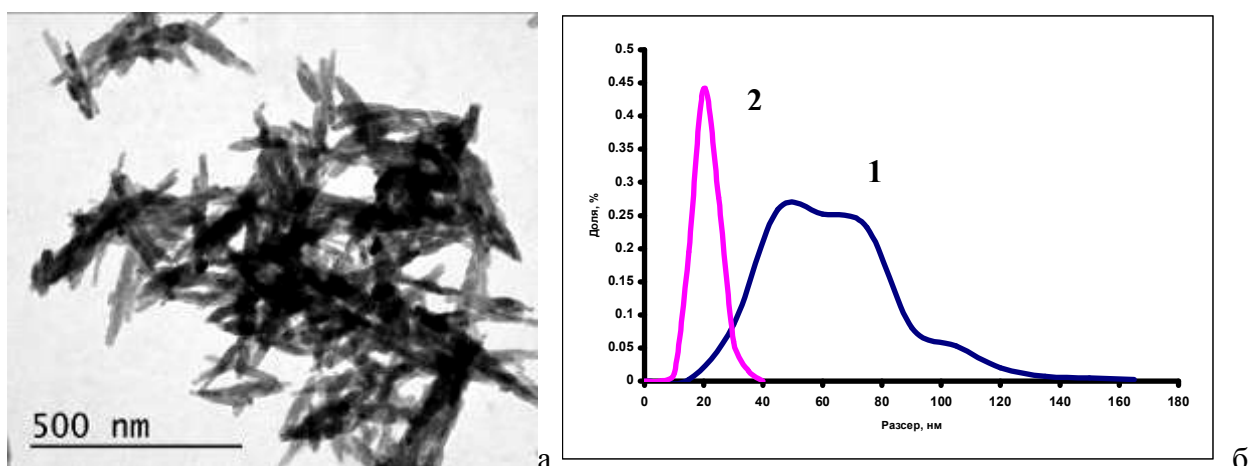


Рис. 5. Морфология (а) и распределение частиц ГАП по размерам (б, 1 – длина, 2 – ширина).

Аморфизованный трикальцийфосфат (аТКФ) был синтезирован по растворной методике, подробно описанной в [5], при которой в водную среду, насыщенную по гидроксиду кальция ($c = (2,21 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$ М/л) в условиях скоростного перемешивания быстро вносили стехиометрическое количество (в нашей работе мольное отношение $Ca/P=1,5$) раствора ортофосфорной кислоты. Затем реакцию смесь перемешивали в течение еще 3 часов, а затем выдерживали в течение суток, после чего суспензию твердой фазы или отделяли от маточного раствора для приготовления порошка аТКФ или оставляли в виде суспензии (содержание твердой фазы в ней 0,3 – 0,5%). Полученный материал характеризовали методами электронной трансмиссионной микроскопии, РФА и определяли удельную свободную поверхность по тепловой десорбции азота. Изменение степени кристалличности объекта исследования представлены на рис. 6.

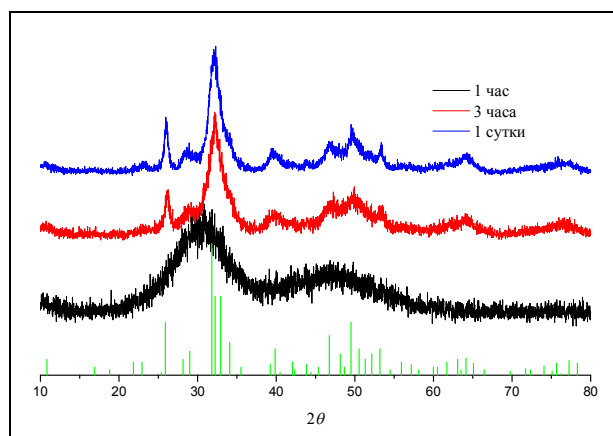


Рис. 6. РФА дифрактограммы образцов аТКФ(1-3) (время синтеза: 1 час, 3 часа и 1 сутки, соответственно).

Изменение морфологии и размера образующихся наночастиц представлено на рис.

7.

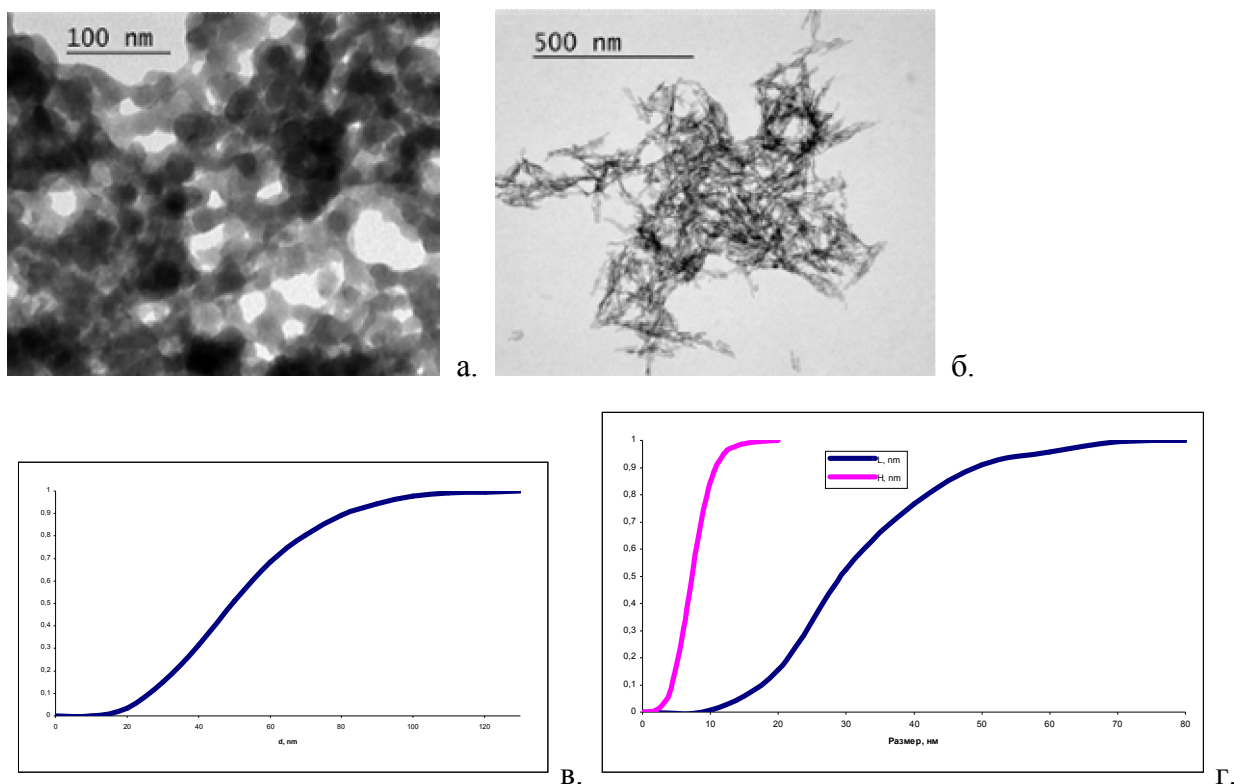


Рис. 7. Морфология частиц аТКФ (время синтеза а – 1 ч, б – 24 ч) и изменение функции распределения их частиц по размерам (в – 1 ч, г – 24 ч).

Рентгеноаморфные частицы аТКФ, образующиеся в течение первого часа, представляют из себя агрегаты округлых аморфных частиц диаметром приблизительно 10-60 нм. Впоследствии они образуют нитевидные кристаллы с размерами: длина кристаллов – 10-60 нм и их ширина 2-15 нм, которые потом способны собираться в сноповидные агрегаты. По данным порометрии удельная свободная поверхность образца составляет 120-160 м²/г при 70%-ной пористости (для порошков).

Методом ферментативного гидролиза глицерофосфата с применением щелочной фосфатазы в специальных условиях был синтезирован препарат **ферментативного гидроксиапатита** (фГАП). Реакцию гидролиза глицерофосфата проводили в условиях трис-буфера и запускали добавлением раствора фермента к раствору глицерофосфата кальция, взятого в концентрации 0,02 М. Рабочая концентрация фермента составляла 0,5 мкг/мл [6]. В дальнейшем с образцом проводили те же операции, что и с предыдущими. Характеризация образца также осуществлялась методами РФА и порометрии БЭТ, кроме того проводилась сканирующая электронная микроскопия образцов (CamScan-S2, разрешение 5 нм). Изменение степени кристалличности по данным РФА представлено на рис. 8. Показано, что в процессе формирования фГАП твердая фаза проходит стадию аморфного фосфата кальция, который в дальнейшем превращается в Са-дефицитный гидроксиапатит с формированием сложной иерархической текстуры полых сфероидных частиц с большой внутренней поверхностью.

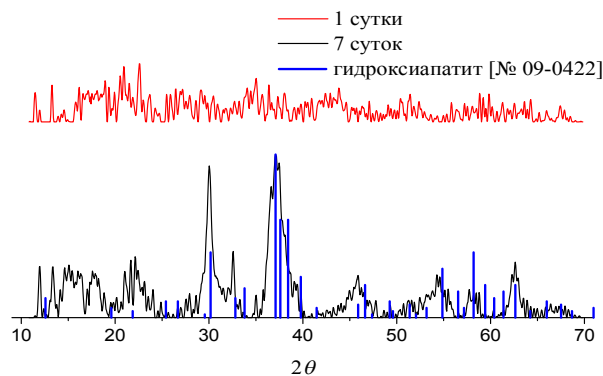


Рис. 8. Дифрактограммы фГАП, синтезированных из раствора глицерофосфата кальция в ТРИС буфере (рН=9.1) через 1 день и 7 дней после начала реакции.

Морфология и размеры образующихся частиц представлены на рис. 9.

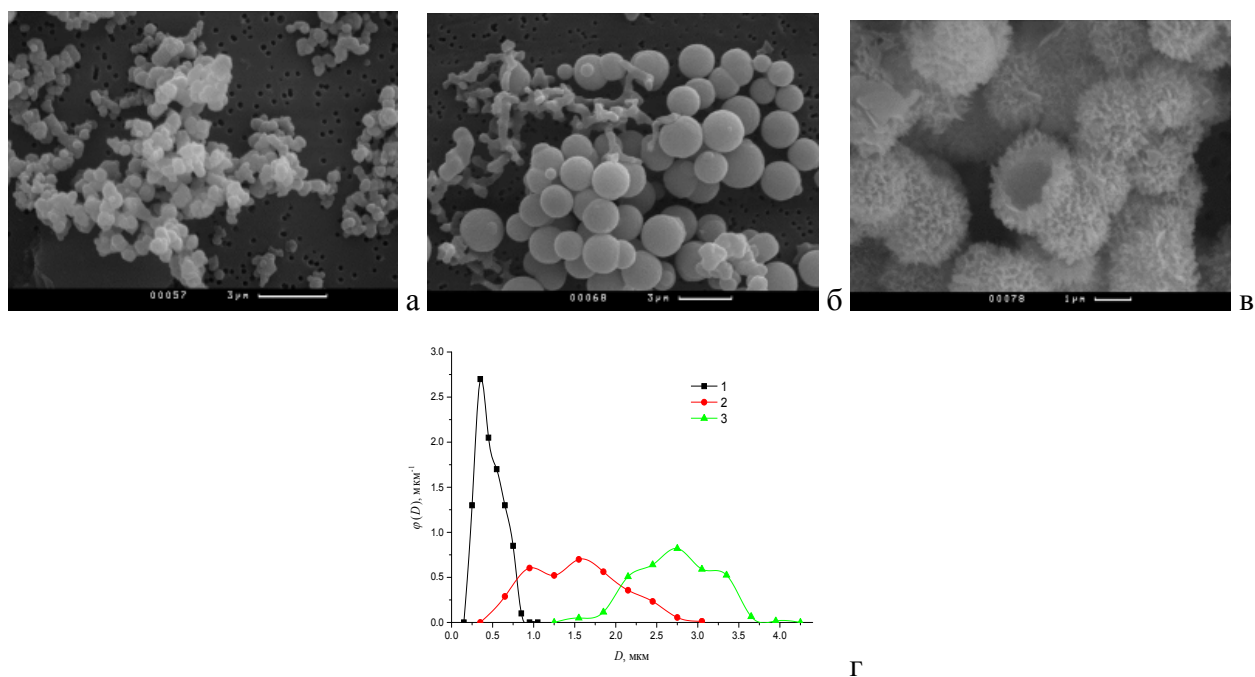


Рис. 9. Данные сканирующей электронной микроскопии образцов фГАП через 1 час (а), 1 день (б) и 7 дней (в) после начала реакции и дифференциальные функции распределения их частиц по диаметру (г).

По данным порометрии удельная свободная поверхность образца составляет 170-180 м²/г при 80%-ной пористости (для порошков).

На данном этапе исследования в качестве основного препарата на котором отрабатывается методика сорбционных экспериментов был выбран стандартный ГАП. Впоследствии предполагается использование и аТКФ и фГАП и оптимизация носителя под конкретные задачи применения.

Сорбцию актиния изучали после предварительной оптимизации параметров проведения эксперимента. В качестве таковых были выбраны рН среды сорбции и масса (суммарная активная поверхность) используемого сорбента. Как показали проведенные

исследования, оптимальная рН для сорбции актиния составила величину 5-7, а оптимальная масса сорбента (ГАП) – 50 мг. Предварительные эксперименты по кинетике сорбции ионов актиния на ГАП продемонстрировали, что процесс происходит достаточно быстро. Выход на стационар осуществлялся уже к 20 минуте сорбции.

Поскольку период полураспада висмута-213 крайне мал (46 минут) в качестве тестового радионуклида (метки) на предварительном этапе исследования был выбран изотоп висмут-207 с периодом полураспада 31,6 лет. Содержание радионуклида в растворе определяли на гамма-спектрометре с полупроводниковым γ -детектором из сверхчистого германия GR3818 Canberra Ind. (США). Обработка γ -спектров проводилась с помощью программного обеспечения Genie 2000 (Canberra Ind.) по пику с энергией 570 кэВ (рис. 10).

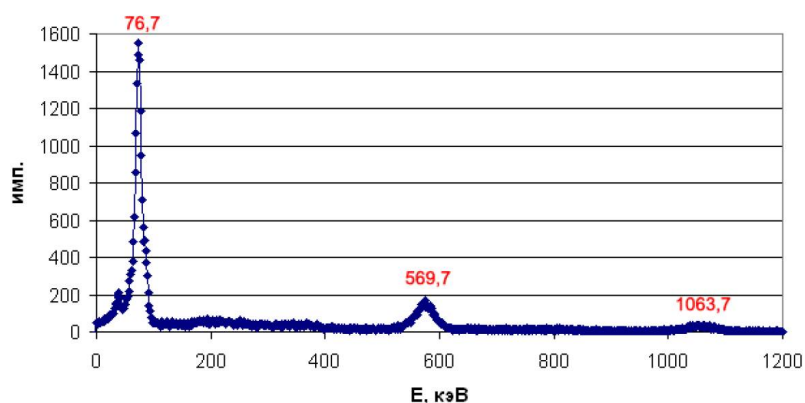


Рис. 10. Гамма-спектр чистого препарата висмута-207.

Сорбцию висмута изучали при концентрации его азотнокислого раствора с введенной меткой 0,1 М/л. особенности поведения висмута заключаются в том, что в растворенном виде его соли (в том числе и нитрат) находятся только в условиях кислого рН. В нашем случае рН раствора составляла величину 3-4. Предварительные эксперименты показывают, что ГАП может существовать в виде твердой фазы в таких условиях, однако небольшое его количество может переходить в раствор. Всего в кинетическом эксперименте было 10 временных точек (от 5 минут до 1 суток). Измерение первых образцов показало, что весь висмут сорбировался в первые пять минут эксперимента, и дальнейшее измерение активности оставшихся образцов было решено не проводить. Высокая скорость процесса сорбции подтверждается литературными данными [7], однако остаточная активность раствора слишком мала, чтобы судить о его количественных характеристиках. Дальнейшие эксперименты были проведены с использованием стабильного висмута (его солей). Для этого необходимо было выбрать метод аналитического определения висмута в водном растворе. В качестве таковых были

отработаны 2 методики: на основе спектрофотометрических определений с ксиленоловым-оранжевым (КО) и ЭДТА.

Методика определения висмута с КО описана в работе [8]. Анализ проводят в кислых растворах (рН=1). Спектрофотометрию (UV-1280 Shimadzu, Япония) проводили при длине волны 540 нм. Как показали эксперименты, в наших условиях окраска образующегося комплекса была неустойчивой и менялась в течение 5-10 минут.

В случае методики с ЭДТА-комплексом [9] определение висмута (в присутствии свинца) при помощи трилона Б основано на использовании области спектра, в которой не наблюдается светопоглощения комплексоном свинца. Висмут и свинец образуют с ЭДТА устойчивые комплексы. максимумы поглощения которых находятся при различных длинах волн. $PbNa_2Y$ максимально поглощает при $\lambda=240$ нм, а $BiNa_2Y$ – при $\lambda=265$ нм. Это позволяет определять висмут в присутствии свинца (определение проводят в УФ области). В данных экспериментах используется 0,001 М раствор ЭДТА. Калибровочная кривая представлена на рис. 11.

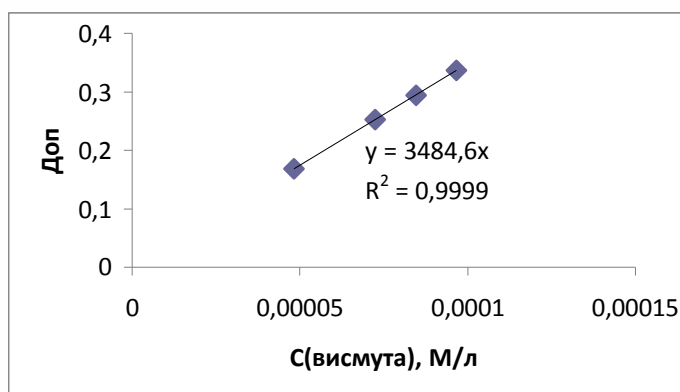


Рис. 11. Калибровочная зависимость для спектрофотометрического определения висмута в водных растворах с ЭДТА.

В результате для повторного эксперимента по кинетике сорбции висмута была выбрана его концентрация – 0,3 М/л, а в качестве аналитической методики – образование комплексов с ЭДТА. В результате практически весь висмут переходил в твердую фазу в течение первых 5-10 минут, практически, как и в первом случае. Мы предполагаем, что в данном случае может происходить образование собственной фазы висмута за счет снижения рН раствора при растворении ГАП и формирования смешанных гидроксо-фосфатных комплексов висмута. Для проведения экспериментов по изотерме сорбции висмута требуются предварительные эксперименты по устойчивости используемого сорбента к высоким рН и уточнением наличия образования в процессе сорбции собственной фазы висмута.

Так же как и у висмута, период полураспада радионуклида свинца-211 очень мал (36 минут). Поскольку на момент проведения работ других удобных для исследования радионуклидных меток свинца не оказалось было принято решение проводить предварительные эксперименты с нерадиоактивным свинцом. Для этого были подобраны спектрофотометрические аналитические методики определения свинца в его водных растворах. В качестве основной была выбрана методика определения свинца с использованием 4-(2-пиридилазо) резорцином (ПАР) по методике, описанной в работе [10]. В качестве запасной была выбрана методика определения свинца с ксиленоловым оранжевым, описанная в работе [11]. Калибровку и анализ проводили в аммиачном буферном растворе с рН – 10. Максимумы спектров поглощения оценивали при длине волны 533 ± 3 и 543 ± 3 нм. Калибровочная кривая и спектры приведены на рис. 12.

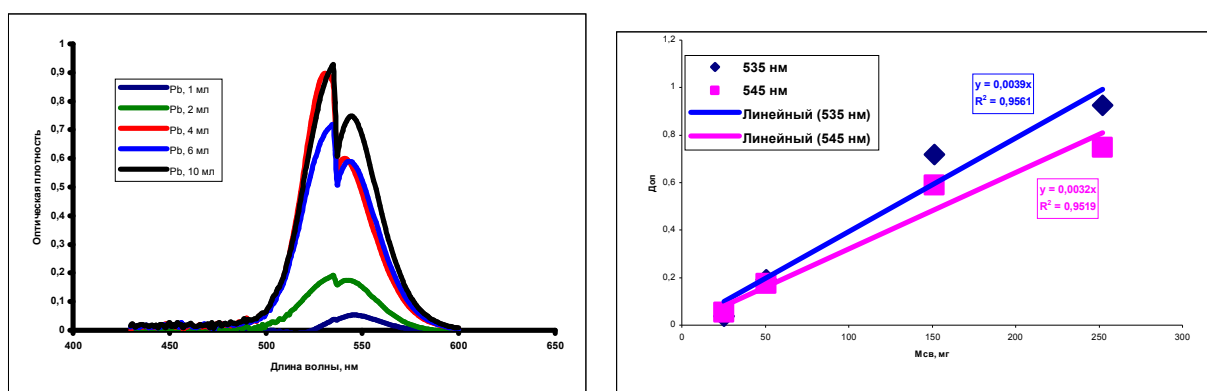


Рис. 12. Калибровочные спектры и зависимости для спектрофотометрического определения свинца с ПАР.

Кинетику сорбции ионов свинца из водного раствора проводили при рН 6-7 с использованием азотнокислой соли свинца (II). Как показали результаты эксперимента выход на стационар происходил в течение первых двух часов сорбции.

Для изучения изотермы адсорбции свинца на ГАП были рассчитаны необходимые концентрации растворов нитрата свинца. Однако было решено провести этот эксперимент параллельно на 2-х образцах сорбентов – на ГАП и фГАП. Поэтому он был отложен до наработки необходимого количества сорбентов.

Все сорбционные эксперименты проводили при комнатной температуре ($23\pm 2^0\text{C}$).

В качестве альтернативного варианта введения целевого радионуклида в носитель (в данном случае речь идет о висмуте и свинце) был предложен сокристаллизационный способ введения иона металла в ГАП, который заключается в инкорпорировании ионов металла в синтез самого носителя. Данный метод был реализован и описан для введения в ГАП радия-223, ионов железа и цинка [2, 12, 13]. Реализацию данного метода предполагается осуществить на втором этапе работы в 2019 году.

На основе экспериментов с радионуклидом радия-223 в работе была проведена оптимизация метода трековой радиографии для исследования динамики проникновения радионуклида вглубь пористого сорбента. Методика самого трекового анализа подробно описана в работах [12, 14]. В данной работе анализ результатов трековой радиографии образцов ГАП после сорбции Ra-223 проводили при различном времени экспонирования детектора – 1 ч и 24 ч. При времени экспонирования 24 ч плотность треков оказалась слишком велика, многие треки перекрывались. Это обстоятельство очень затрудняет их дальнейший подсчет. В результате было выбрано время экспонирования – 1 час, которое обеспечивает максимально возможное количество различных индивидуальных треков. Выбраны времена контактов раствора радионуклида и сорбента (точки на кинетической кривой). Время сорбции составляло: 1, 5, 15, 30, 60, 180 и 1440 мин. Предложена методика измерения количества радионуклида в объеме пористого сорбента. При подсчете числа распадов на различном расстоянии от центра гранулы учитывали только те треки, которые были направлены перпендикулярно плоскости пластины детектора (в проекции на плоскость детектора они образуют правильные окружности). В процессе сорбции наблюдается существенный сдвиг положения и изменение количества альфа-треков на сколе гранул. Происходит их перераспределение от границы сферической частицы к ее центру. Данные по десорбции (~20% от введенной активности) показали, что она происходит равномерно по всей глубине гранулы. В результате экспериментов наработан массив данных для последующего построения математической модели диффузии.

Кроме трековой радиографии для оценки коэффициента диффузии радионуклида в среде пористого сорбента нами была создана специальная диффузионная ячейка (напечатана на 3D принтере из кислотоупорного прочного пластика) (рис. 13). Диффузионные ячейки подобного типа были использованы в работах [15, 16] для оценки диффузии радия в бентонитовых средах. Для ГАП такая методика применяется впервые.



Рис. 13. Экспериментальная диффузионная ячейка.

На примере радия-226 отработана методика исследования диффузии радионуклида в среде ГАП. В качестве такой среды мы использовали пасту с содержанием твердой фазы $45 \pm 1\%$ (как аналог гранулированного материала). Оценен коэффициент диффузии радия-226, Паста помещалась внутри обеих половинок ячейки и плотно утрамбовывалось с помощью специального винтового поршня, после чего раствор радионуклида наносился на открытую поверхность одной из частей, к ней прижималась вторая открытая часть, ячейка плотно свинчивалась и выдерживалась различное время (от 1 до 6 суток). По окончании этого времени ячейка разбиралась и из каждой половины с помощью винтового поршня выдавливалась и секционировалась одинаковая (по толщине) порция пасты ГАП с радионуклидом (рис. 14). Для этого каждый раз поршень прокручивали на одинаковое количество витков. Пасту помещали в специальные флаконы, твердую фазу растворяли в минимальном объеме азотной кислоты и в растворе определяли содержание радия-226 с помощью гамма-спектрометра.

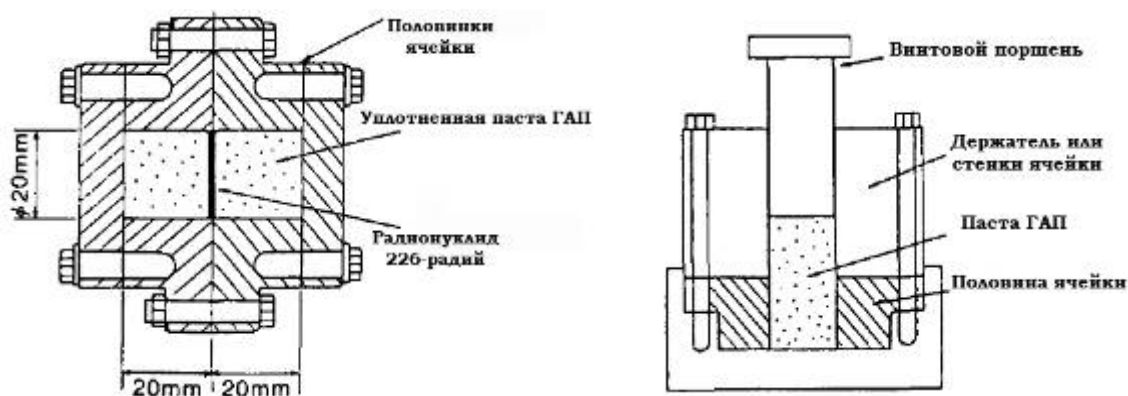


Рис. 14. Схема диффузионной ячейки и принцип уплотнения и выдавливания пасты ГАП.

По результатам определения радия на разных расстояниях от центра ячейки был оценен эффективный коэффициент диффузии, который составил величину $(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$.

Литература

1. *Vasiliev A.N., Ostapenko V.S., Lapshina E.V., et al.* Recovery of Ra-223 from natural thorium irradiated by protons // *Radiochimica Acta*. 2016. V. 104. N. 8. P. 539-547.
2. *Северин А.В., Панкратов Д.А.* Синтез наногидроксиапатита в присутствии ионов железа(III) // *Ж. неорг. хим.* 2016. Т. 61. № 3. С. 1-9.
3. *Рудин В.Н., Комаров В.Ф., Мелихов И.В. и др.* Способ получения суспензии гидроксиапатита. Патент РФ № 2122520, 1998.
4. *Rudin V.N., Komarov V.F., Melikhov I.V., et al.* Stomatic Composition. European Patent № 950 354.7, 2001.

5. Melikhov I.V., Komarov V.F., Severin A.V., et al. Two-dimensional crystalline hydroxyapatite // Doklady Physical Chemistry. 2000. V. 373, N. 1-3. P. 125–128.
6. Николаев А.Л., Гопин А.В., Северин А.В., Долгова В.К. ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ НАНОГИДРОКСИАПАТИТА В ВОДНЫХ И ПОЛИМЕРНЫХ СРЕДАХ / Структура и динамика молекулярных систем. Яльчик-2016. Сборник тезисов докладов. ИФХЭ РАН им. А.Н. Фрумкина Москва, 2016. С. 116.
7. Zamani S., Salahi E., Mobasherpour I. Sorption of Bi³⁺ from acidic solutions using nano-hydroxyapatite extracted from Persian corals // Res. Chem. Intermed. 2014. V. 40. P. 1753–1770.
8. Чеботарёв А.Н., Снугур Д.В., Дубовый В.П. Особенности комплексообразования ксиленолового оранжевого с Bi(III) и его спектрофотометрическое определение в фармацевтических препаратах // Аналитика и контроль. 2016. Т. 20, № 3. С. 218-224.
9. Алесковский В.Б. Физико-химические методы анализа. – М.: Рипол Классик, 2013. С. 116.
10. Жерин И.И., Андриенко О.С., Егоров Н.Б., Индык Д.В., Амелина Г.Н., Акимов Д.В. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОМИДА СВИНЦА И ДВУБРОМИСТОГО ДИМЕТИЛСВИНЦА С 4-(2-ПИРИДИЛАЗО) РЕЗОРЦИНОМ // Известия Томского политехнического университета. 2012. Т. 321. № 3 С. 93-96.
11. Починок Т.Б., Анисимович П.В., Темердашев З.А., Решетняк Е.А. СОРБЦИОННО-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЬ(II) С БРОМПИРОГАЛЛОЛОВЫМ КРАСНЫМ, ИММОБИЛИЗОВАННЫМ В ОТВЕРЖДЕННЫЙ ЖЕЛАТИНОВЫЙ ГЕЛЬ // Аналитика и контроль. 2013. Т. 17. № 4. С. 477-482.
12. Vasiliev A.N., Severin A., Lapshina, E., et al. Hydroxyapatite particles as carriers for ²²³Ra // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 311. N. 2. P. 1503-1509.
13. Severin A.V., Orlova M.A., Shalamova E.S., et al. Sorption and cytotoxicity of zinc on hydroxyapatite // Russian Chemical Bulletin. 2017. V. 66, N. 1. P. 10–16.
14. Dorschel B., Hermsdorf D., Reichelt U., et al. 3D computation of the shape of etched tracks in CR-39 for oblique particle incidence and comparison with experimental results // Radiat. Meas. 2003. Vol. 37. P. 563-571.
15. Haruo SATO, Takashi ASHIDA, Yukitoshi KOHARA, Mikazu YUI, Noriaki SASAKI. Effect of Dry Density on Diffusion of Some Radionuclides in Compacted Sodium Bentonite // J. Nucl. Sci. Technol. 1992. V. 29. N. 9. P. 873—882.
16. Tachi Y., Shibutani T., Sato H., Yui M. Experimental and modeling studies on sorption and diffusion of radium in bentonite // J. Contam. Hydrol. 2001. V. 47. P. 171–186.