

РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АЛЬФА-РАДИОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

О.Б. Моходоева*, **В.М. Шкинев***, **Р.Х. Дженлода***, **Ю.А. Заходяева****,
А.А. Вошкин**, *******, ********

* *Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН
119991 Москва, ул. Косыгина, д. 19*

** *Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
119991 Москва, Ленинский проспект, д. 31*

*** *Московский технологический университет
119571 Москва, Проспект Вернадского, д. 86*

**** *Московский политехнический университет
107023 Москва, ул. Семеновская, 38*



Метод направленной радионуклидной терапии с использованием короткоживущих альфа-эмиттеров, обладающих рядом уникальных ядерно-физических и биохимических свойств, позволяет достичь высокого локального цитотоксического эффекта при минимальном воздействии на здоровые ткани. Первый альфа-радиофармпрепарат «Xofigo» представляет собой дихлорид радия-223, вводимый внутривенно в виде раствора, и применяется с 2013 г. в паллиативной терапии костных метастазов. Цель работы состояла в создании систем целевой доставки радия-223 для направленной альфа-радиотерапии онкологических заболеваний.

Синтезированы и охарактеризованы магнитные наночастицы на основе магнетита. Для получения наночастиц использовали традиционный метод соосаждения и новый метод синтеза в двухфазной системе. Разработан метод прямого радиомечения наночастиц магнетита сорбцией радия-223, полученного с помощью ^{227}Ac или ^{227}Th радиоизотопного генератора. Выбраны оптимальные условия, обеспечивающие количественное извлечение радия-223 из раствора наночастицами Fe_3O_4 . Исследована возможность покрытия наночастиц магнетита оболочками на основе диоксида кремния и полиэтиленгликоля для повышения агрегационной устойчивости, а также биосовместимости. Установлено, что полученные наноконструкции на основе магнетита и радия-223 достаточно стабильны в физиологических средах и перспективны для применения в направленной альфа-радиотерапии.

Ключевые слова: радий-223, магнитные наночастицы, магнетит, нанотранспортеры, радиофармпрепараты, направленная альфа-радиотерапия, короткоживущие альфа-радионуклиды.

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина является на сегодняшний день одним из наиболее актуальных и динамично развивающихся направлений научной и практической деятельности во всем мире. Основная задача при исследовании в данной области состоит в создании органоспецифичных и органотропных систем, обеспечивающих направленное действие на опухолевые клетки при минимальном воздействии на здоровые ткани. Для этого необходимы поиск радионуклидов с оптимальными ядерно-физическими характеристиками для медицинского использования, развитие методов выделения и очистки радионуклидов, разработка биосовместимых радиомеченых конструкций, их направленного транспорта и локального действия в органах-мишенях [1, 2].

Требованиям высокого цитотоксического действия в течение заданного времени и на крайне малых расстояниях при минимальном воздействии на здоровые ткани отвечают короткоживущие альфа-излучающие радионуклиды, характеризующиеся малым пробегом α -частиц в биологических средах (50 – 90 мкм – диаметр нескольких клеток) и высокой линейной плотностью ионизации (~100 кэВ/мкм). Исследования продемонстрировали безопасность и эффективность α -радиоиммунотерапии при лечении различных типов онкологических заболеваний, включая лейкемию, гинекологические опухоли, лимфомы, глиомы, меланому и др. [3, 4]. В ряде обзоров рассмотрены различные методы доставки противораковых препаратов [5, 6].

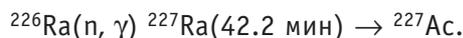
Первый и единственный зарегистрированный альфа-радиофармпрепарат «Хоfigo» применяется в паллиативной терапии костных метастазов с 2013 г. [7]. Препарат представляет собой дихлорид радия $^{223}\text{RaCl}_2$, который вводится в организм внутривенно в растворе смеси хлорида и цитрата натрия и концентрируется на костной поверхности, имитируя поведение кальция вследствие близости химических свойств радия и кальция. При этом ^{223}Ra является *in vivo*-генератором ряда короткоживущих α -радионуклидов, суммарная энергия α -частиц равна ~28 МэВ и составляет ~96% от введенной активности. Период полураспада ^{223}Ra (11.4 сут) позволяет производить и доставлять готовые фармпрепараты в различные учреждения, расположенные на значительном расстоянии от места производства.

Создание систем целевой доставки радия-223 предполагает расширить возможности его терапевтического использования и применять для лечения не только костных метастазов, но и других видов онкологических заболеваний. В работе представлены данные по созданию векторных систем на основе магнитных наночастиц и радия-223 для направленной альфа-радиотерапии.

ПОЛУЧЕНИЕ РАДИЯ-223

Для получения альфа-радионуклидов в медицинских и научно-исследовательских центрах наиболее подходящими являются методы, основанные на многократном извлечении короткоживущих изотопов из долгоживущих материнских радионуклидов по принципу работы радиоизотопных генераторов. Одним из наиболее перспективных направлений является применение *in vivo*-наногенераторов с использованием пар α -излучающих радионуклидов: ^{225}Ac - ^{213}Bi , ^{223}Ra - ^{211}Pb , ^{223}Ra - ^{211}Bi и ^{224}Ra - ^{212}Pb , ^{224}Ra - ^{212}Bi [8].

Для получения ^{223}Ra генераторным методом в качестве стартовых радионуклидов могут использоваться как ^{227}Ac (21.7 л), так и ^{227}Th (18.7 сут). Однако в случае использования ^{227}Th продолжительность работы генератора ограничена его более коротким временем жизни. ^{227}Ac или ^{227}Th могут быть выделены из запасов ^{231}Pa . Альтернативным способом получения ^{227}Ac является облучение ^{226}Ra тепловыми нейтронами в ядерном реакторе по реакции



^{223}Ra образуется также при облучении металлического ^{232}Th протонами высоких энергий на циклотроне [8].

В работе радий-223 получали с использованием ^{227}Ac либо ^{227}Th лабораторного генератора по методике, описанной в [9]. Для дальнейшего использования получали раствор радия-223 в фосфатном буфере.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

В настоящее время магнитные наночастицы привлекают особое внимание в биомедицинском приложении, в том числе в радиодиагностике и радиотерапии [10]. Основные направления биомедицинского применения магнитных наночастиц: магнитная сепарация, создание биосенсоров, контрастирование при МРТ-диагностике, управляемая локальная гипертермия, генотерапия, конструирование тканей, направленная доставка терапевтических препаратов [11]. Так, с учетом проницаемости биологических тканей для магнитных полей представляется возможным локальное накопление магнитных наночастиц в заданном участке тела, определенном органе. Биосовместимость магнитных наночастиц, высокая диспергируемость, управляемость, а также способность к химическим взаимодействиям и возможность функционализации делают перспективным разработку органоспецифичных и органотропных радиомеченых наноконструкций на их основе.

В работе синтезированы магнитные наночастицы методом совместного осаждения солей Fe^{2+} и Fe^{3+} , а также в двухфазной водной системе с полиэтиленгликолем (ПЭГ) 3000 [12 – 15].

Метод совместного осаждения солей наиболее часто используется для получения наночастиц магнетита из водно-солевых растворов в инертной атмосфере при нагревании. Исследованы различные температурные (30 – 70°C) и временные режимы (0.2 – 2 ч) совместного осаждения солей Fe^{2+} и Fe^{3+} в воде, влияние скорости перемешивания реакционной смеси (300 – 1000 об./мин), концентрации реагентов, природы солей-прекурсоров железа (нитраты, сульфаты и хлориды железа). Показано, что монодисперсные частицы могут быть получены при следующих условиях: концентрации исходных реагентов – 0.15 М раствор сульфата железа(II) и 0.225 М раствор хлорида железа(III) в соотношении 1.5:1, температура 40°C, скорость перемешивания реакционной смеси 500 об./мин.

Для покрытия магнитных наночастиц, полученных методом соосаждения, кремниевой оболочкой использовали метод Штобера [16].

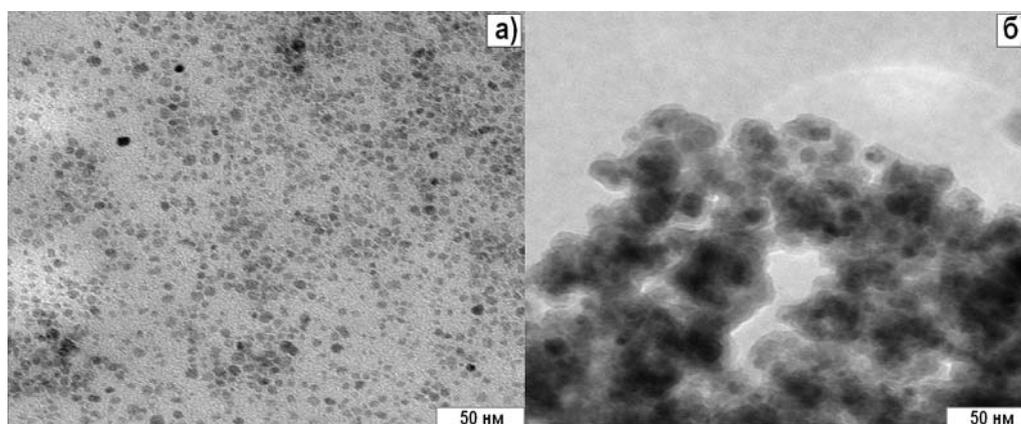


Рис. 1. Микрофотографии магнитных наночастиц: а) Fe_3O_4 ; б) $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$

В новом методе синтеза магнетита в экстракционной системе, представляющей собой двухфазный водный раствор ПЭГ и сульфата аммония, предполагается образование магнитных наночастиц на межфазной границе с подходом компонентов из различных фаз. Данный метод сочетает простоту выполнения, возможность управления размером частиц и их дополнительной очистки благодаря экстракции, осуществляемой в процессе синтеза. Методика получения наночастиц, использованная в работе, описана в [15].

Исследованы свойства полученных наночастиц методами электронной микроскопии, рентгеновской дифракции, мессбауэровской спектроскопии, статического и динамического светорассеяния.

Установлено, что наночастицы, полученные традиционным способом, монодисперсны и имеют форму, близкую к сферической со средним диаметром 15 ± 3 нм (рис. 1а). Для данных наночастиц установлена намагниченность насыщения $M_S = 77$ э.м.е/г. Частицы, синтезированные в двухфазной водной системе, имеют на поверхности оболочку из ПЭГ и более широкое распределение размеров частиц (рис. 2). Анализ профилей мессбауэровских спектров, измеренных на ядрах ^{57}Fe при комнатной температуре, показал, что синтезированные наночастицы представляют собой смесь магнетита (> 80%) и маггемита; оболочки не влияют на соотношение фаз и распределение сверхтонких магнитных полей; наличие кремниевой оболочки несущественно влияет на магнитные свойства частиц (рис. 3).

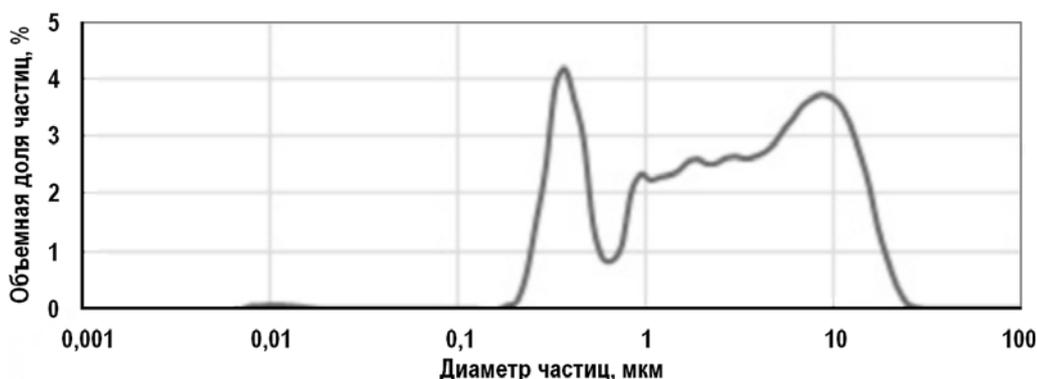


Рис. 2. Гистограмма распределения частиц магнетита в образце, полученном методом синтеза в двухфазной системе с мягкой оболочкой с полиэтиленгликолем 3000

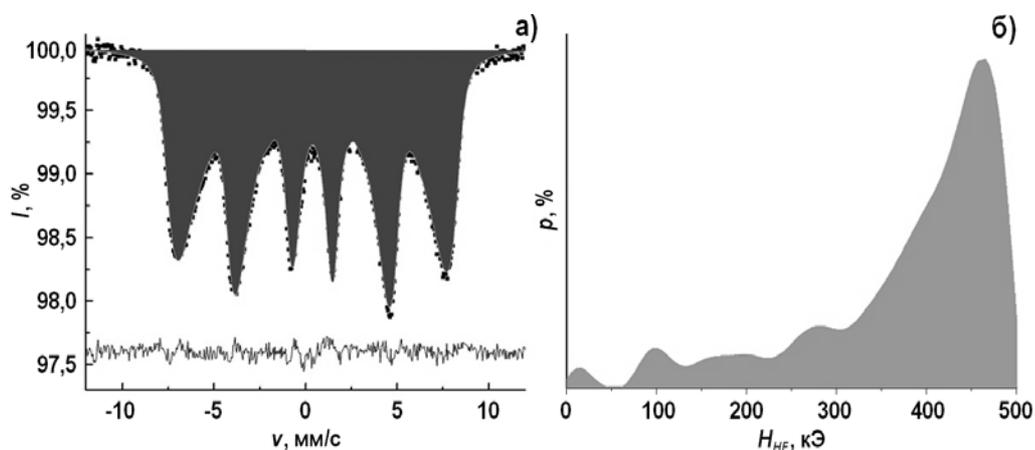


Рис. 3. Мессбауэровский спектр (а) и восстановленное распределение магнитных полей (б) для синтезированных магнитных наночастиц

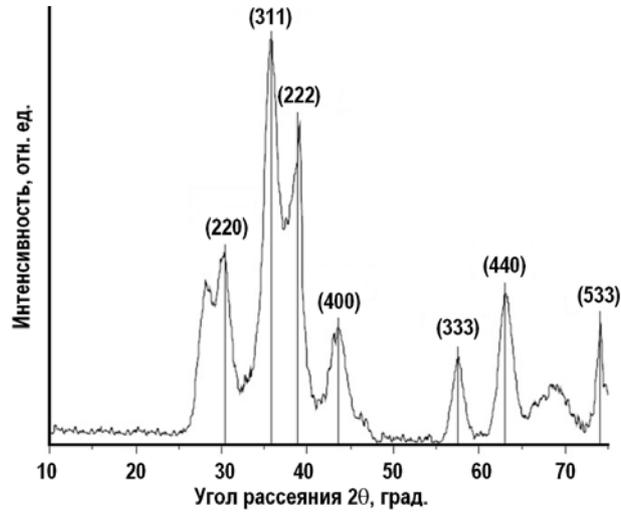


Рис. 4. Рентгенограмма магнитных наночастиц

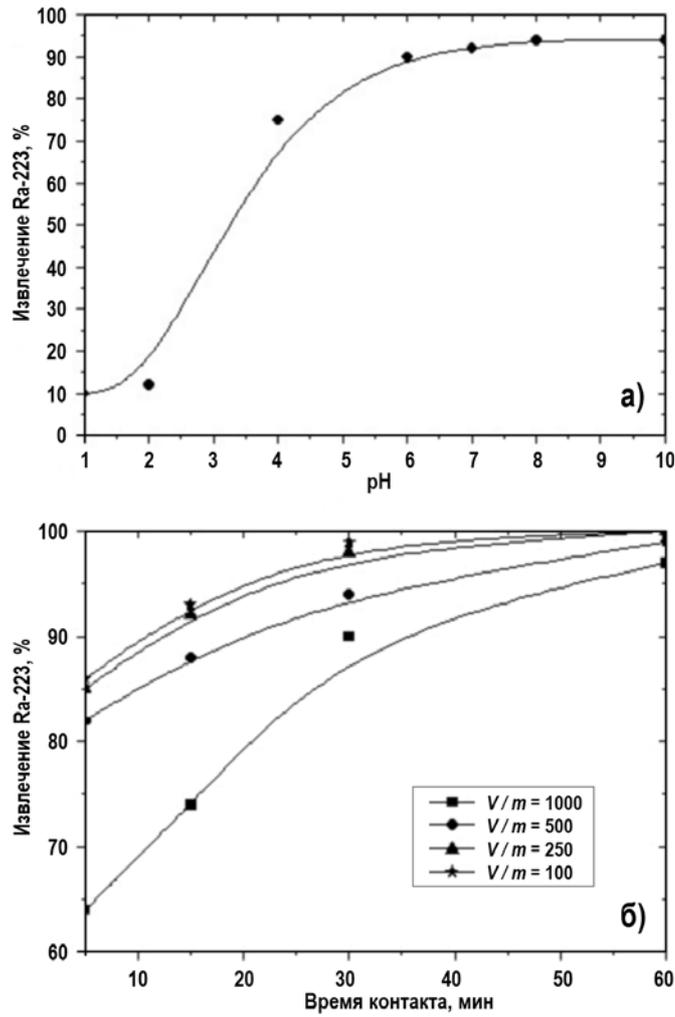


Рис. 5. Извлечение Ra-223 наночастицами магнетита из фосфатного буфера в зависимости от а) pH раствора ($V/m = 500$ мл/г, время контакта фаз 15 мин) и б) времени контакта фаз при различных соотношениях V/m (pH = 7.4)

Наблюдаемые на дифракционной картине пики (рис. 4) в целом соответствуют рефлексам, характерным для фазы магнетита Fe_3O_4 (структурный тип H1.1). Полученные данные согласуются со справочными данными, что доказывает кубическую структуру обращенной шпинели синтезированных магнитных наночастиц. Исследования динамического и статического светорассеяния показали, что в растворах наночастицы могут образовывать агрегаты размером 3 – 5 мкм. Показано, что после функционализации поверхности магнетита диоксидом кремния толщина кремниевой оболочки составляет 5 – 10 нм (рис. 16). При этом наблюдаются агрегаты, состоящие из нескольких наночастиц, объединенных одной оболочкой.

СОРБЦИЯ РАДИЯ-223 НА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦАХ

С целью разработки метода прямого радиомечения наночастиц исследована сорбция радия-223 на магнетите в зависимости от состава раствора, pH, соотношения твердой и жидкой фаз (V/m), времени контакта фаз (рис. 5).

Установлено, что степень извлечения радия-223 более 99% обеспечивается при сорбции из раствора с $\text{pH} \geq 7.4$, соотношении $V/m = 100 - 250$ в течение 60 мин. В качестве сорбционной среды предложено использовать раствор фосфатного буфера (PBS) с соответствующим значением pH, являющийся изотоническим и широко используемым в биологических исследованиях.

Механизм сорбции радия-223 из раствора PBS наночастицами Fe_3O_4 изучен нами ранее; предложена математическая модель процесса сорбции [12].

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ РАДИОМЕЧЕННЫХ НАНОЧАСТИЦ

Литературные и экспериментальные данные показали необходимость стабилизации магнитных наночастиц для предотвращения их агломерации в растворах, что принципиально важно при введении суспензии наночастиц в организм. Во избежание риска эмболизации сосудов и капилляров размеры частиц, вводимые в кровяное русло, не должны превышать 1 мкм. Кроме того, наличие функциональной оболочки позволяет придать наноконструкции дополнительные органотропные свойства, а также повысить их биосовместимость. Проведено сравнение свойств наночастиц магнетита с твердой оболочкой из диоксида кремния и мягкой оболочкой из ПЭГ 3000. Установлено, что несмотря на больший размер частиц, покрытых ПЭГ 3000, они более седиментационно устойчивы в растворе, в то время как для наночастиц с кремниевой оболочкой характерно образование агломератов, склонных к осаждению.

Для изучения степени вымывания радия-223 в процессе последующего практического применения проведены эксперименты по исследованию устойчивости полученных наноконструкций в ряде физиологических жидкостей. Показано, что радий-223 достаточно прочно удерживается наночастицами в растворах фосфатного буфера, альбумина и поливинилпиридина в течение 22.8 суток (период полураспада $^{223}\text{Ra} = 11.4$ сут). В плазме, сыворотке и растворе для инфузий Geloplasma® наблюдается частичное вымывание радия-223: за период полураспада ^{223}Ra 11.4 суток степень вымывания составила $\geq 5\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнены исследования по получению и исследованию свойств магнитных наночастиц, меченных радием-223, для разработки радиофармпрепарата для направленной альфа-радиотерапии. Для синтеза наночастиц магнетита использованы метод совместного соосаждения и экстракционный метод. Изучены характеристики магнитных наночастиц в зависимости от используемого метода получения и приро-

ды функциональной оболочки. Разработан метод прямого радиомечения наночастиц магнетита сорбцией радия-223, выбраны оптимальные условия, обеспечивающие количественное извлечение радия-223 из раствора наночастицами Fe_3O_4 . Установлено, что полученные магнитные нанокомпозиты $\text{Fe}_3\text{O}_4@^{223}\text{Ra}$ достаточно устойчивы в физиологических растворах, что делает перспективным их применение в радиотерапевтических целях.

Литература

1. Asadi N., Davaran S., Panahi Y., Hasanzadeh A., Malakootikhah J., Fallah Moafi H., Akbarzadeh A. Application of nanostructured drug delivery systems in immunotherapy of cancer: a review. // *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*. – 2017. – No. 45. – PP. 18-23.
2. Kunz-Schughart L.A., Dubrovskaya A., Peitzsch C., Ewe A., Aigner A., Schellenburg S., Muders M.H., Hampel S., Cirillo G., Iemma F., Tietze R., Alexiou C., Stephan H., Zarschler K., Vittorio O., Kavallaris M., Parak W.J., Madler L., Pokhrel S. Nanoparticles for radiooncology: Mission, vision, challenges. // *Biomaterials*. – 2017. – No. 120. – PP. 155-184.
3. Seidl C. Radioimmunotherapy with α -particle-emitting radionuclides. // *Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 6. – PP. 431-458.
4. Aghevlian S., Boyle A.J., Reilly R.M. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting alpha-particles or Auger electrons. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – Vol. 109. – PP. 102-118.
5. Соболев А.С. Модульные нанотранспортеры – многоцелевая платформа для доставки противораковых лекарств. // *Вестник Российской академии наук*. – 2013. – Т. 83. – № 8. – С. 685-697.
6. Соболев А.С., Алиев Р.А., Калмыков С.Н. Радионуклиды, испускающие частицы с коротким пробегом, и модульные нанотранспортеры для их доставки в раковые клетки-мишени. // *Успехи химии*. – 2016. – Т. 85. – № 9. – С. 1011-1032.
7. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V.E., Zhang H., Tang S.H., Song P.F., Liu Q., Haber M.T., Leutinger E.E., Al-Hakim A., Chen W., Palmby T., Alebachew E., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R. Radium Ra 223 Dichloride Injection: US Food and Drug Administration Drug Approval Summary. // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20. – No. 1. – PP. 9-14.
8. Гусева Л.И. Радионуклидные генераторы короткоживущих α -излучающих радионуклидов, перспективных для использования в ядерной медицине. // *Радиохимия*. – 2014. – Т. 56. – № 5. – С. 385-399.
9. Mokhodoeva O., Guseva L., Dogadkin N. Isolation of generator-produced Ra-223 in 0.9% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2015. – Vol. 304. – PP. 449-453.
10. Radovic M., Vranjes-Duric S., Nikolic N., Jankovic D., Goya G.F., Torres T.E., Calatayud M.P., Bruvera I.J., Ibarra M.R., Spasojevic V., Jancar B., Antic B. Development and evaluation of Y-90-labeled albumin microspheres loaded with magnetite nanoparticles for possible applications in cancer therapy. // *Journal of Materials Chemistry*. – 2012. – Vol. 22. – No. 45. – PP. 24017-24025.
11. Mehta R.V. Synthesis of magnetic nanoparticles and their dispersions with special reference to applications in biomedicine and biotechnology. // *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. – 2017. – No. 79. – PP. 901-915.
12. Mokhodoeva O., Vlk M., Malkova E., Kukleva E., Micholovav P., Sh tamberg K., Sh louf M., Dzhendloda R., Kozempel J. Study of ^{223}Ra uptake mechanism by Fe_3O_4 nanoparticles: towards new prospective theranostic SPIONs. // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2016. – Vol. 18. – No.10. – PP. 301-312.
13. Вошкин А.А., Шкинев В.М., Заходяева Ю.А. Новый экстракционный метод получения наночастиц оксида цинка в двухфазных водных системах. // *Журнал физической химии*. – 2017. Т. 91. – № 2. – С. 227-229.
14. Вошкин А.А., Шкинев В.М., Заходяева Ю.А. Экстракционный способ получения наноразмерных кристаллов оксидов металлов. Патент РФ № 2625877, 2017.
15. Shkinev V.M., Zakhodyaeva Yu.A., Dzhendloda R.Kh., Mokhodoeva O.B., Voshkin A.A.

Synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles at the interface of the polyethylene glycol–ammonium sulfate–water extraction system. // *Mendeleev Communications*. – 2017. – Vol. 27. – Issue. – PP. 485-486.

16. *Santra S., Tapscott R., Theodoropoulou N., Dobson J, Hebard A., Weihong T.* Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion: the effect of nonionic surfactants. // *Langmuir*. – 2001. – Vol. 17. – PP. 2900-2906.

Поступила в редакцию 23.11.2017 г.

Авторы

Моходоева Ольга Борисовна, старший научный сотрудник
E-mail: olga.mokhodoeva@mail.ru

Шкинев Валерий Михайлович, ведущий научный сотрудник
E-mail: vshkinev@mail.ru

Дженлода Рустам Харсанович, научный сотрудник
E-mail: dzhenloda@gmail.com

Заходяева Юлия Алексеевна, старший научный сотрудник
E-mail: yz@igic.ras.ru

Вошкин Андрей Алексеевич, заместитель директора
E-mail: voshkin@igic.ras.ru

UDC 615.28

DEVELOPMENT OF RADIOPHARMACEUTICAL BASED ON MAGNETIC NANOPARTICLES FOR TARGETED ALPHA-THERAPY

Mokhodoeva O.B.*, Shkinev V.M.*, Dzhenloda R.Kh.*, Zakhodyaeva Yu.A.**,
Voshkin A.A.**,* ,****,*****

* Vernadsky Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry,
Russian Academy of Sciences

19 Kosygin str., Moscow, 119991 Russia

** Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences

31 Leninsky av., Moscow, 119991 Russia

*** Moscow Technological University

86 Vernadsky av., Moscow, 119571 Russia

**** Moscow Polytechnic University

38 B. Semenovskaya str., Moscow, 107023 Russia

ABSTRACT

The method of targeted radionuclide therapy using short-lived alpha emitters with a number of unique nuclear-physical and biochemical properties allows to achieve a high local cytotoxic effect with minimal impact on healthy tissues. The first alpha-radiopharmaceutical “Xofigo” represents radium dichloride-223, administered intravenously in the form of a solution, and has been used since 2013 in palliative therapy of bone metastases. The purpose of the present study was to investigate magnetic nanoparticles and their sorption ability towards radium-223 to develop nanoconstructs for targeted alpha-radiotherapy of oncological diseases.

Magnetic nanoparticles based on magnetite were synthesized and characterized. The following two methods were used for synthesizing nanoparticles: the traditional method

of co-precipitation and the new method based on a two-phase extraction system, when the formation of nanoparticles occurs on the interface layer. In the present study we select the system with polyethylene glycol (PEG) 3000.

The method of direct radiolabeling of magnetite nanoparticles by sorption of radium-223, prepared using a $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ radioisotope generator, was developed. Optimal conditions were selected for ensuring the quantitative extraction of radium-223 from the solution by Fe_3O_4 nanoparticles. Magnetite nanoparticles coated with silica and PEG 3000 shells were developed for enhancing the aggregation stability and biocompatibility. It was found that the prepared nanoconstructs based on magnetite and radium-223 are sufficiently stable in physiological media and promising for application in targeted alpha-radiotherapy.

Key words: radium-223, magnetic nanoparticles, magnetite, delivery nanoconstructs, radiopharmaceuticals, targeted alpha-therapy, short-lived alpha radionuclides.

REFERENCES

1. Asadi N., Davaran S., Panahi Y., Hasanzadeh A., Malakootikhah J., Fallah Moafi H., Akbarzadeh A. Application of nanostructured drug delivery systems in immunotherapy of cancer: a review. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*. 2017, no. 45, pp. 18-23.
2. Kunz-Schughart L.A., Dubrovskaya A., Peitzsch C., Ewe A., Aigner A., Schellenburg S., Muders M.H., Hampel S., Cirillo G., Iemma F., Tietze R., Alexiou C., Stephan H., Zarschler K., Vittorio O., Kavallaris M., Parak W.J., Madler L., Pokhrel S. Nanoparticles for radiooncology: Mission, vision, challenges. *Biomaterials*. 2017, no. 120, pp. 155-184.
3. Seidl C. Radioimmunotherapy with α -particle-emitting radionuclides. *Immunotherapy*. 2014, v. 6, pp. 431-458.
4. Aghevlian S., Boyle A.J., Reilly R.M. Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting alpha-particles or Auger electrons. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017, v. 109, pp. 102-118.
5. Sobolev A.C. Modular Nanotransporters: A Multitarget Platform for Anticancer Drug Delivery. *Vestnik Rossijskoy Akademii Nauk*. 2013, v. 83, pp. 324-335.
6. Sobolev A.S., Aliev R.A., Kalmykov S.N. Radionuclides emitting short-range particles and modular nanotransporters for their delivery to target cancer cells. *Russian Chemical Reviews*. 2016, v. 85, pp. 1011-1032.
7. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V.E., Zhang H., Tang S.H., Song P.F., Liu Q., Haber M.T., Leutzinger E.E., Al-Hakim A., Chen W., Palmby T., Alebachew E., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R. Radium Ra 223 Dichloride Injection: US Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clinical Cancer Research*. 2014, v. 20, no. 1, pp. 9-14.
8. Guseva L.I. Radioisotope Generators of Short-Lived α -Emitting Radionuclides Promising for Use in Nuclear Medicine. *Radiochemistry*. 2014, v. 56, no. 5, pp. 451-467.
9. Mokhodoeva O., Guseva L., Dogadkin N. Isolation of generator-produced Ra-223 in 0.9% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2015, v. 304, pp. 449-453.
10. Radovic M., Vranjes-Duric S., Nikolic N., Jankovic D., Goya G.F., Torres T.E., Calatayud M.P., Bruvera I.J., Ibarra M.R., Spasojevic V., Jancar B., Antic B. Development and evaluation of Y-90-labeled albumin microspheres loaded with magnetite nanoparticles for possible applications in cancer therapy. *Journal of Materials Chemistry*. 2012, v. 22, no. 45, pp. 24017-24025.
11. Mehta R.V. Synthesis of magnetic nanoparticles and their dispersions with special reference to applications in biomedicine and biotechnology. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2017, no. 79, pp. 901-915.
12. Mokhodoeva O., Vlk M., Malkova E., Kukleva E., Micholovav P., Sh tamberg K., Sh louf M., Dzhelnoda R., Kozempel J. Study of ^{223}Ra uptake mechanism by Fe_3O_4 nanoparticles:

towards new prospective theranostic SPIONs. *Journal of Nanoparticle Research*. 2016, v. 18, no.10, pp. 301-312.

13. Voshkin A.A., Shkinev V.M., Zakhodyaeva Y.A. A new extraction method for the preparation of zinc oxide nanoparticles in aqueous two-phase systems. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2017, v. 91, no. 2, pp. 226-228.

14. Voshkin A.A., Shkinev V.M., Zakhodyaeva Y.A. Extraction method for the preparation of metal oxides nano-sized crystals. Patent RF, no. 2625877, 2017.

15. Shkinev V.M., Zakhodyaeva Yu.A., Dzhenloda R.Kh., Mokhodoeva O.B., Voshkin A.A. Synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles at the interface of the polyethylene glycol-ammonium sulfate-water extraction system. *Mendeleev Communications*. 2017, no. 27, pp. 485-486.

16. Santra S., Тапец R., Theodoropoulou N., Dobson J, Hebard A., Weihong T. Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion: the effect of nonionic surfactants. *Langmuir*. 2001, v. 17, pp. 2900-2906.

Authors

Mokhodoeva Olga Borisovna, Senior Researcher

E-mail: olga.mokhodoeva@mail.ru

Shkinev Valery Mikhailovich, Leading Researcher

E-mail: vshkinev@mail.ru

Dzhenloda Rustam Kharsanovich, Researcher

E-mail: dzhenloda@gmail.com

Zakhodyaeva Yulia Alekseevna, Senior Researcher

E-mail: yz@igic.ras.ru

Voshkin Andrey Alekseevich, Deputy Director

E-mail: voshkin@igic.ras.ru