(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 401 149**

(51) Int. Cl.:

H01F 1/00 (2006.01)
B22F 1/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2005** **E 05735150 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012** **EP 1746610**

(54) Título: **Nanopartículas magnéticas de metales nobles**

(30) Prioridad:

25.03.2004 ES 200400735

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2013

(73) Titular/es:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (50.0%)
SERRANO, 117
28006 MADRID, ES y
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (50.0%)

(72) Inventor/es:

FERNANDEZ CAMACHO, M , ASUNCION;
LITRAN RAMOS, ROCIO;
ROJAS RUIZ, TERESA, CRISTINA;
SANCHEZ LOPEZ, JUAN CARLOS;
HERNANDO GRANDE, ANTONIO;
CRESPO DEL ARCO, PATRICIA y
SAMPEDRO ROZAS, BLANCA

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 401 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nanopartículas magnéticas de metales nobles

SECTOR DE LA TÉCNICA

[0001] El objetivo de la presente invención se enmarca dentro de las aplicaciones de la Nanotecnología. Se dan a conocer imanes de dimensiones muy pequeñas (<5 nm) en un intervalo en el que los metales ferromagnéticos convencionales se comportan como superparamagnéticos (desaparición del ciclo de histéresis). En primer lugar se propone la reducción de las dimensiones en los registros magnéticos utilizando las nanopartículas desarrolladas. Igualmente se proponen aplicaciones en biomedicina, como herramientas para el reconocimiento de biomoléculas, en imagen por resonancia magnética nuclear, control de liberación de fármacos o tratamientos de hipertermia.

[0002] **OBJETIVO DE LA INVENCIÓN**

[0003] El objetivo de la presente invención consiste en nanopartículas de metales nobles seleccionados entre Au, Pd, Pt y Ag con una microestructura controlada que conduce a la aparición de un comportamiento ferromagnético en las misma.

[0004] Constituye igualmente un objetivo de la presente invención un procedimiento de preparación de dichas nanopartículas.

ESTADO DE LA TÉCNICA

[0005] La aparición de ferromagnetismo en metales nobles que no cumplen la condición de Stoner (N.Takano, T.Kai, K.Shiiki, F.Terasaki, Solid State Común. 97 (1996) 153), es un fenómeno que se ha descrito hasta ahora en el caso de nanopartículas de paladio y que se ha atribuido a fenómenos de confinamiento por pequeño tamaño, anisotropía superficial debida a la alta relación superficie/volumen en una nanopartícula y/o la anisotropía introducida en los bordes de maclas en nanopartículas macladas (B.Sampedro, P.Crespo, 30 A.Hernando, R.Litrán, J.C.Sánchez-López, C.López-Cartes, A.Fernández, J.Ramírez, J.González-Calbet, M.Vallet, Phys.Rev.Let. 91 (2003) 237203-1; T. Shinohara, T.Sato, T.Taniyama, Phys.Rev.Let. 91 (2003) 197201; T.Taniyama, E.Ohta, T.Sato, Phys. B 237 (1997) 286; E.Huger, K.Osuch, Europhys.Let. 63 (2003) 90; V.Kumar, Y.Kawazoe, Phys.Rev.B 66 (2002) 144413). En estos trabajos los tamaños de las nanopartículas descritas están en el intervalo de 2-15 nm. Algunos trabajos previos también apuntan a la posible existencia de ferromagnetismo en Au (H.Hori, T.Teranishi, M.Taki, S.Yamada, M.Miyake, Y.Yamamoto, J.Mag.Mag.Mat. 226 (2001) 1910) aunque no se han descrito ciclos de histéresis. Se han descrito también nanopartículas de Au/Fe constituidas por un núcleo de hierro y una corteza de oro, funcionalizadas con tioles o protegidas por surfactantes (B. Ravel, E. E. Carpenter, V. G. Harris, J. of Appl. Phys. 91 (2002) 8195). El comportamiento magnético del núcleo de hierro da lugar a la aparición de superparamagnetismo en estas nanopartículas, y a la proposición de posibles aplicaciones en biomedicina (W003072830, EP1339075, W003057175). Igualmente, se han descrito nanopartículas de oro funcionalizadas con radicales orgánicos que confieren a las partículas un comportamiento magnético (EP1211698).

Para nanopartículas de metales y óxidos típicamente magnéticos como son los metales Fe, Co, Ni y sus óxidos magnéticos, se han descrito numerosos trabajos y patentes (F. del Monte, M.P.Morales, D.Levy, A. Fernández, M. Ocaña, A. Roig, E. Molins, K. O'Grady, C. J. Serna, Langmuir 13 (1997) 3627, D. Sunil, H. 20 D. Gafney, M. H. Rafailovich, J. Non-Cryst. Solids (2003) 319, S. Okamoto, O. Kitakani, N. Kkuchi, Phys. Rev. B 67 (2003), M. Guzman, J. L. Delplancke, G. J. Long, J. Appl. Phys. 92 (2002) 2634, Y. D. Yao, Y. Y. Chen, S. F. Lee, J. Magn. Magn. Mater. 239 (2002) 249, JP2003132519). Sin embargo, en los materiales ferromagnéticos convencionales para tamaños de partícula del orden de 5 nm o inferiores, el comportamiento ferromagnético desaparece, lo cual elimina la aparición del ciclo de histéresis y la coercitividad. Esto limita actualmente la posibilidad de aumentar la densidad de información en el registro magnético (J.L.Dormann, Revue Phys. Appl. 16 (1981) 275).

[0006] La preparación de nanopartículas metálicas protegidas por funcionalización (C. M. Shen, Y. K. Su, H. T. Yang, T.Z. Yang, H. J. Gao, Chem. Phys. Left. 373 (2003) 39, S. Chen, K. Huang, J. A Stearns, Chem. Mater. 12 (2000) 540) o utilizando un surfactante (G. Schmid, B. Morun, J. O. Malm, Angew. Chem. 101 (1989) 772, J. S. Bradley, J. M. Millar, E. W. Hill, J. Am. Chem. Soco 113, (1991) 4016, H. Bonnemann, W. Brijoux, R. Brikmann, E. Dinjus, T. Joussen, B. Korall, Angew. Chem. 103 (1991) 1344, K. R. Brown, M. J. Natan, Langmuir 14 (1998) 726, Z. S. Pilla, P. V. Kamat, J. Phys. Chem. B 108 (2004) 945,) son procesos ampliamente descritos. En particular, la preparación de nanopartículas de oro por reducción de una sal metálica con borohidruro y funcionalizadas con derivados de tipo tiol es un método bien establecido (M.Brust, M.Walker, D.Bethell, D.Schiffrin, R.Whyman, J.Chem.Soc., Chem.Commun. (1994) 801; Patente W00232404). Asimismo la estabilización de nanopartículas de paladio con sales de amonio cuaternario también ha sido descrita (M. T. Reetz, M. Maase, Adv. Mater. 11 (1999) 773, M. Reetz, W. Helbig, S. A. Quaiser, U. Stimming, N. Breuer, R. Vogel, Science 20 (1995), 367).

[0007] La preparación y caracterización de nanopartículas de oro quimioadsorbidas por radicales π tioles se ha descrito previamente (Harada et al., Chem Lett. (2002) 31).

[0008] En la presente invención se han adaptado los métodos descritos de preparación de nanopartículas de Au y Pd funcionalizadas con tioles para preparar partículas de tamaño muy pequeño (< 5 nm de diámetro). En particular se controla la obtención de núcleos metálicos rodeados o embebidos en fases modificadas por enlace

covalente metal-azufre. Se ha encontrado un comportamiento magnético para estas nanopartículas que llega en algunos casos hasta temperatura ambiente con magnetizaciones del orden de 1 Am^2kg^{-1} (1 emu por gramo) de metal.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

[0009] La presente invención da a conocer una nanopartícula magnética tal como se define en las reivindicaciones.

[0010] El tamaño de las nanopartículas se encuentra preferiblemente entre 1,0 y 2,0 nm, de manera más preferente entre 1,2 y 1,4 nm.

[0011] El metal noble del núcleo es Au, Pd, Pt, Ag. Cuando el núcleo está formado por Au o Pd, la corteza anisotrópica contiene compuestos Au-S/Pd-S y compuestos Au-S-R/Pd-S-R en proporciones entre 1/1000 y 1000/1 (Au-S/Au-S-R o Pd-S/Pd-S-R).

[0012] R es una cadena alifática unida a su vez a otras moléculas, en particular proteínas u otras biomoléculas.

[0013] Las nanopartículas magnéticas de la presente invención pueden mostrar un comportamiento ferromagnético o un comportamiento ferromagnético con un campo coercitivo bajo.

[0014] Constituye igualmente un objeto de la presente invención un procedimiento tal como se define en las reivindicaciones de preparación de dichas nanopartículas magnéticas que comprende la reacción de un precursor del metal noble no ferromagnético con un derivado de tioles de fórmula general HS-R en exceso estequiométrico y en presencia de un agente reductor. Cuando el metal noble no magnético es oro el precursor se prepara mediante reacción de ácido tetracloroáurico con cualquier sal de amonio cuaternario en exceso estequiométrico. Cuando el metal noble no magnético es paladio el precursor se prepara mediante reacción de una sal cualquiera de paladio, en particular nitrato, sulfato o cloruro con cualquier sal de amonio cuaternario en exceso estequiométrico.

[0015] Por último, constituye igualmente un objeto de la presente invención la utilización de dichas nanopartículas magnéticas tal como se define en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0016]

Figura 1: Micrografías obtenidas mediante microscopía electrónica de transmisión de: a) nanopartículas de oro funcionalizadas con dodecanotiol, b) nanopartículas de paladio funcionalizadas con dodecanotiol.

Figura 2: Diagrama de la microestructura de una nanopartícula de 1,4 nm de diámetro funcionalizada con dodecanotiol. La nanopartícula metálica está formada por una estructura núcleo-corteza.

Figura 3: Espectros XANES para una lámina de oro convencional (lámina de oro) y para una muestra de nanopartículas de oro funcionalizadas con tioles (Au-SR).

Figura 4: Transformadas de Fourier de las oscilaciones EXAFS para una lámina de oro convencional (lámina de oro) y para una muestra de nanopartículas de oro funcionalizadas con tioles (Au-SR).

Figura 5: Transformadas de Fourier de las oscilaciones EXAFS para una lámina de paladio convencional (lámina de paladio) y para una muestra de nanopartículas de paladio funcionalizadas con tioles (Pd-SR).

Figura 6.- Ciclo de histéresis para: a) nanopartículas de oro funcionalizadas con derivados de tioles medidas a temperatura ambiente y a 5K; b) nanopartículas de paladio funcionalizadas con derivados de tioles medidas a diferentes temperaturas.

Figura 7: Diagrama de dispositivo de biosensores basado en nanopartículas magnéticas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0017] El objeto de la presente invención consiste en nanopartículas en las cuales se observa la aparición de comportamiento ferromagnético. Las nanopartículas son de metales nobles seleccionados entre oro, paladio, platino y plata modificadas de forma que se produce una microestructura del tipo núcleo-corteza o "nanocomposite", lo que a su vez origina una fuerte anisotropía superficial por enlaces covalentes ó interacción con dipolos. La obtención de las propiedades ferromagnéticas deseadas se basa en todos los casos en la preparación de nanopartículas coloidales (ver Figura 1) de dichos metales nobles por reducción de sales precursoras de acuerdo a diversas condiciones:

i) Reducción de sales de oro o paladio en presencia de derivados de tioles de diversos compuestos orgánicos del tipo R-SH. R es generalmente una cadena alifática. El reductor es borohidruro. La reacción se realiza en exceso de derivado de tioles para conseguir la microestructura deseada.

ii) Reducción de sales de oro o paladio en medio acuoso en presencia de derivados de tioles solubles en agua. Similar al método descrito en i). Los métodos descritos utilizando las condiciones de generación de nanopartículas de tamaño muy pequeño producen una microestructura formada por un núcleo metálico (< 5 nm) y una corteza que contiene enlaces covalentes metal-azufre (ver Figura 2). La presencia de esta corteza, o la presencia de dipolos superficiales, origina una fuerte anisotropía en estas partículas. Las condiciones de preparación deben ser exactas para conseguir la microestructura deseada. En el caso del oro y el paladio el comportamiento ferromagnético aparece por funcionalización con derivados de tiol. Un parámetro fundamental que permite evaluar la microestructura de las nanopartículas generadas es el espectro de absorción de rayos X. En el caso de las nanopartículas de oro funcionalizadas con tioles, el espectro cercano al umbral (XANES) para el borde L_3 del oro muestra la transferencia de carga del nivel 5d del Au al S, que necesaria para la aparición del comportamiento ferromagnético en estas partículas (ver figura 3). Asimismo, la Figura 4 contiene la transformada de Fourier de las oscilaciones EXAFS indicando la presencia de un núcleo metálico extremadamente pequeño y la presencia de una capa modificada de oro enlazado covalentemente a azufre. En el caso de las nanopartículas de paladio funcionalizadas con tioles, se representa en la Figura 5 la transformada de Fourier de las oscilaciones EXAFS para el borde K del Pd. De forma similar al caso del oro, el espectro indica la presencia de un núcleo metálico extremadamente pequeño y la presencia de una fase de paladio enlazado a azufre. En ambos casos el fenómeno es mayor (mayor campo coercitivo, mayor magnetización) cuanto mayor es el agregado metálico, siendo también necesaria la interacción con la capa modificada de metal.

[0018] El fenómeno de aparición del ciclo de histéresis puede extenderse, según la muestra, hasta temperatura ambiente y llegar a campos coercitivos de 68437 Am^{-1} (860 Oe) y magnetizaciones de 1 Am^2kg^{-1} (1 emu/g) de metal a temperaturas de 5K (ver Figura 6).

[0019] Se han caracterizado varios casos concretos de la presente invención:

i) Nanopartículas de oro funcionalizadas con tioles. Nanopartículas de 1,4 nm de diámetro tal y como se observa por microscopía electrónica de transmisión (ver Figura 1). Esta parte inorgánica podría modelarse como constituida por un núcleo de 13 átomos de oro rodeado de 30 átomos de oro enlazados a 20 átomos de azufre intersticial. Estos 30 átomos de oro son todos átomos superficiales y están unidos a 30 cadenas de dodecanotiol a través de átomos de azufre enlazados covalentemente a oro (ver Figura 2). Estas partículas presentan, a temperatura ambiente, una magnetización de 0,4 Am^2kg^{-1} (0,4 emu/g) y un campo coercitivo de 19894 Am^{-1} (250 Oe). A 5 K la magnetización de saturación llega a alcanzar el valor de 1 Am^2kg^{-1} (1 emu/g), siendo el campo coercitivo de 68436 Am^{-1} (860 Oe) (ver Figura 6).

ii) Nanopartículas de paladio funcionalizadas con tioles. Nanopartículas de 1,2 nm de diámetro embebidas en una masa amorfa tal y como se observa por microscopía electrónica de transmisión (ver Figura 1). La microestructura de las nanopartículas de nuevo está formada por un núcleo metálico muy pequeño rodeado de una capa de PdS. La masa polimérica en la que se embeben las partículas consiste en enlaces Pd-S con algunas cadenas de tiol. Estas 10 partículas presentan una magnetización de saturación de 0,15 Am^2kg^{-1} (0,15 emu/g) y un campo coercitivo con valores de 2387 Am^{-1} (30 Oe) a 275 K hasta 3979 Am^{-1} (50 Oe) a 5K (ver Figura 6).

iii) Nanopartículas de oro y paladio de diámetros del orden de 2 nm o mayores funcionalizadas con tioles. Presentan el fenómeno con menos magnetización y menores campos coercitivos en comparación con las partículas de menos de 2 nm. En estos casos la microestructura es más típica de un núcleo metálico puro con los átomos de metal de la superficie enlazados a través de azufres a la cadena orgánica.

[0020] En algunas nanopartículas, la aparición de plasmones de resonancia en los espectros de absorción UV-VIS nos indica la aparición de fenómenos de deslocalización electrónica; mientras que en otras la ausencia de plasmones indica la localización de huecos y electrones. Los mecanismos físicos de aparición del comportamiento magnético deben ser diferentes en ambos tipos de partículas. Para las partículas con plasmones se produce la condición de ferromagnetismo de Stoner como consecuencia del aumento de densidad de estados en el nivel de Fermi. Para las partículas sin plasmones, la localización de la densidad de huecos producida por la transferencia electrónica de los niveles d del metal (Au o Pd) a los átomos de azufre debe jugar un papel fundamental.

[0021] No se ha observado ningún comportamiento ferromagnético en muestras macroscópicas de sulfuro de paladio.

[0022] En términos de la utilización de las nanopartículas magnéticas de la presente invención, a continuación se describen algunas posibles aplicaciones:

Utilización en dispositivos para la liberación controlada de fármacos

[0023] Las nanopartículas de la presente invención se pueden utilizar en lugar de materiales radioactivos utilizados como trazadores para la liberación de fármacos.

[0024] La utilización de estas nanopartículas magnéticas en lugar de sustancias radioactivas permite la liberación de un fármaco a monitorizar mediante la medición de las variaciones en propiedades magnéticas, eliminando así los efectos dañinos de la radiación.

[0025] Además, las nanopartículas magnéticas se pueden utilizar en pistolas de vacunación como alternativa a impulsores de vacunas, normalmente comprendidos de aire o gas (particularmente helio), que provoca dolor y marcas en la piel. La potencia impulsora sería proporcionada en este caso por la aplicación de un campo magnético, que provocaría la aceleración de las nanopartículas a medida que pasan a través de la epidermis.

[0026] Nanopartículas de la invención para utilizar en un método de **tratamiento de la hipertermia**.

[0027] Se aplica un campo magnético AC externo para calentar localmente una región (por ejemplo, una zona tumoral) en la que las nanopartículas magnéticas se han depositado o acumulado. La preparación suministrada puede contener también, además del núcleo metálico, ligandos específicos que pueden, a su vez, ser medicinas o pueden favorecer la acumulación de las nanopartículas en un tejido específico.

[0028] El sistema consistiría de un generador de campo magnético AC perpendicular a la dirección axial del paciente. El sistema tendría una frecuencia AC también ajustable en el intervalo de 100 kHz y una fuerza de campo variable de 0 a 15 kA/m. Se han propuesto sistemas similares para nanopartículas de materiales ferromagnéticos en el estado de masa (véase, por ejemplo, A. Jordan et al., J. Mag. Mag. Mat. 225 (2001) 118-126).

[0029] Las nanopartículas magnéticas de dichos metales nobles tendrían ventajas principales debido a su tamaño muy pequeño, la naturaleza biocompatible del oro y la posibilidad de llevar a cabo una funcionalización realizada para medir para cada tipo de tratamiento, tipo de tumor, etc...

[0030] Nanopartículas de la invención para utilizar en un método de **mejora de la imagen en resonancia magnética (RM)**

[0031] Las nanopartículas magnéticas de dichos metales nobles se pueden utilizar para mejorar la imagen en RM.

[0032] Las imágenes de RM en algunos casos carecen de suficiente contraste para permitir una visión eficaz de estructuras, tales como tumores.

[0033] Dichas imágenes se pueden mejorar utilizando nanopartículas magnéticas como medio de contraste, que permitiría, por ejemplo, la detección de tumores que son de tamaño pequeño y, por tanto, con mejores posibilidades de tratamiento.

[0034] Las nanopartículas magnéticas de la presente invención que tienen metales nobles, tales como Au o Pd en su núcleo son especialmente útiles para esta aplicación, ya que los metales en el estado elemental son mejores agentes de contraste que los óxidos de estos mismos metales.

[0035] Además, estas nanopartículas tienen una mejor biocompatibilidad que otras nanopartículas, por ejemplo, Au + Fe en el núcleo.

Utilización como biosensores y biochips

[0036] La figura 7 ilustra un diagrama de un dispositivo biosensor basado en nanopartículas magnéticas funcionalizadas con ligandos de tipo A (1). Cuando el ligando de tipo A reconoce la biomolécula de tipo B (2), la nanopartícula queda unida y se detecta una señal en el sensor magnético (3) que está separado de las nanopartículas por una capa de pasivación protectora (4). Se podría ordenar un grupo de dispositivos que están representados en el diagrama formando una unidad de tipo biochip en que cada sensor magnetorresistivo podría leer la señal correspondiente a un componente de un grupo de biomoléculas.

[0037] **Utilización para incrementar la densidad en registros magnéticos o magneto-ópticos**. Una distribución ordenada de nanopartículas magnéticas de dichos metales nobles en un soporte sirve como base para la fabricación de discos compactos utilizando campos magnéticos para almacenar datos. La lectura de la información se puede realizar, a su vez, con un sensor magnético (tipo magnetorresistivo) o mediante el efecto Kerr utilizando un láser.

Utilización en impresión magnética y codificación

[0038] Las nanopartículas magnéticas de dichos metales nobles se procesan y almacenan en forma de polvo. El polvo precursor se utiliza en preparaciones de soluciones coloidales (ferrofluidos). Mediante la variación de la funcionalización de la nanopartícula, los ferrofluidos se fabrican en diferentes tipos de disolvente: orgánico o acuoso. La tinta magnética se procesa en impresión magnética, escritura de códigos de barras, etc.

MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

[0039] Dos ejemplos de realización de la invención consisten en la preparación, caracterización microestructural y registro del comportamiento ferromagnético de nanopartículas de oro y de paladio modificadas con derivados de tioles.

Ejemplo 1:Comportamiento ferromagnético en nanopartículas de oro funcionalizadas con cadenas de dodecanotiol

[0040] A una disolución de 0,11 g de bromuro de tetraoctilamonio $N(C_8H_{17})_4Br$ al 98% (Aldrich) en 20 ml de tolueno previamente deshidratado y desgasificado, se añaden 0,075 g de ácido tetracloroáurico ($HAuCl_4$, 99%, Aldrich) disueltos en 7,5 ml de agua Milli-Q (la relación molar de sal de amonio respecto a sal de oro es 2). La mezcla se somete a fuerte agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que todo el precursor de oro haya sido extraído desde la fase acuosa hasta la fase orgánica. En un embudo de decantación, la fase acuosa es separada y desechada. A la fase orgánica, sometida a vigorosa agitación magnética, se añaden 0,1 ml de dodecanotiol (la relación molar de dodecanotiol con respecto a precursor de oro es 2) y a continuación, se añade gota a gota un disolución de 0,09 g de borohidruro sódico (NaH_4B, 99%, Aldrich) disueltos en 6,25 ml de agua Milli-Q (el agente reductor es añadido en exceso, 11,7 moles de agente con respecto al precursor de oro). Se observa que a los pocos segundos la solución, que previamente era naranja, toma una intensa coloración negra, debido a la formación de los núcleos metálicos. Tras 1 hora de fuerte agitación magnética, la fase acuosa es de nuevo desechada con la ayuda de un embudo de decantación. El tolueno en la solución obtenida es eliminado mediante un rotavapor, y las partículas metálicas son entonces precipitadas en 200 ml de etanol absoluto. Esta dispersión se somete a temperatura de -20℃ durante 8 horas y se filtra utilizando un filtro millipore de 0,1 micras de tamaño de poro. El precipitado que queda en el filtro se redisuelve de nuevo en tolueno, se precipita en etanol absoluto y se filtra. Este proceso se repite tres veces con objeto de eliminar restos de dodecanotiol y posibles impurezas.

[0041] Se registra el espectro de absorción de rayos X para las nanopartículas obtenidas por el procedimiento arriba descrito, obteniéndose la transformada de Fourier que se representa en la Figura 4. La obtención de este espectro demuestra la aparición de la microestructura formada por un núcleo metálico extremadamente pequeño y una corteza que consiste en oro enlazado covalentemente a azufre. Esta microestructura es una condición necesaria para la aparición del comportamiento ferromagnético en nanopartículas de oro.

[0042] Se registra el ciclo de histéresis a 5 K y a temperatura ambiente (ver figura 6).

[0043] A temperatura ambiente, se obtienen valores de magnetización de 0,4 Am^2kg^{-1} (0,4 emu/g) y un campo coercitivo de 19894 Am^{-1} (250 Oe). A 6 K la magnetización de saturación llega a alcanzar el valor de 1 Am^2kg^{-1} (1 emu/g), siendo el campo coercitivo de 68437 Am^{-1} (860 Oe).

Ejemplo 2: Comportamiento ferromagnético en nanopartículas de paladio funcionalizadas con cadenas de dodecanotiol.

[0044] A una disolución de 0,55 g de bromuro de tetraoctilamonio $N(C_8H_{17})_4Br$ al 98%, (Aldrich) en 20 ml de tolueno previamente deshidratado y desgasificado, se añaden 0,050 g de nitrato de paladio ($Pd(NO_3)_2$, 99%, Aldrich) disueltos en 10 ml de una disolución de agua MiIli-Q acidulada con ácido clorhídrico a una concentración 0,5 N. La mezcla se somete a fuerte agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que todo el precursor de paladio haya sido extraído desde la fase acuosa hasta la fase orgánica. En un embudo de decantación la fase acuosa es separada y desechada. A la fase orgánica, sometida a vigorosa agitación magnética, se añaden 0,1 ml de dodecanotiol (la relación molar de dodecanotiol con respecto al precursor de paladio es 2) y tras 15 minutos de agitación magnética se añade rápidamente una disolución de 0,10 g de borohidruro sódico (NaH_4B, 99%, Aldrich) disueltos en 5 ml de agua MiIli-Q (el agente reductor se añade en exceso, 12 moles de agente por mol de la sal de paladio). Se observa que a los pocos segundos la solución, que previamente era naranja, toma una coloración parduzca debido a la formación de núcleos metálicos. La reacción se realiza en atmósfera de nitrógeno con objeto de evitar posibles reoxidaciones del paladio. Tras 30 minutos de fuerte agitación magnética, la fase acuosa es de nuevo desechada con la ayuda de un embudo de decantación. El tolueno en la solución obtenida es eliminado mediante un rotavapor, y las partículas metálicas son entonces precipitadas en 200 ml de metanol. Esta dispersión se filtra utilizando un filtro millipore de 0,1 micras de tamaño de poro. El precipitado que queda en el filtro se redisuelve de nuevo en tolueno, se precipita en metanol y se filtra. Este proceso se repite tres veces con objeto de eliminar restos de dodecanotiol y posibles impurezas.

[0045] Se registra el espectro de absorción de Rayos X para las nanopartículas obtenidas por el procedimiento arriba descrito, obteniéndose la transformada de Fourier que se representa en la Figura 5. La obtención de este espectro demuestra la aparición de la microestructura formada por un núcleo metálico extremadamente pequeño rodeado de una fase de paladio enlazado covalentemente a azufre. Esta microestructura es una condición necesaria para la aparición del comportamiento ferromagnético en nanopartículas de paladio.

[0046] Se registra el ciclo de histéresis a diferentes temperaturas (ver figura 6). Estas partículas muestran una magnetización de saturación de 0,15 Am^2kg^{-1} (0,15 emu/g) y un campo coercitivo con valores de 2387 Am^{-1} (30 Oe) a 275 K hasta 3979 Am^{-1} (50 Oe) a 5 K.

REIVINDICACIONES

1. Nanopartícula magnética de un metal noble seleccionado entre Au, Pd, Pt y Ag, teniendo la nanopartícula un tamaño inferior a 5 nm, que comprende:

a) un núcleo formado por dicho metal noble; y
b) una corteza anisotrópica formada por compuestos que contienen al menos un enlace covalente metal-azufre,

caracterizada porque la nanopartícula muestra un comportamiento ferromagnético.

2. Nanopartículas, según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** el tamaño de las nanopartículas se encuentra entre 0,1 y 2,0 nm, preferiblemente entre 1,2 y 1,4 nm.

3. Nanopartícula, según las reivindicaciones 1-2, **caracterizada porque** cuando el núcleo está formado por Au la corteza anisotrópica contiene compuestos Au-S y compuestos Au-S-R en proporciones entre 1/1000 y 1000/1 (AuS/Au-S-R).

4. Nanopartícula, según las reivindicaciones 1-2, **caracterizada porque** cuando el núcleo está formado por Pd la corteza anisotrópica contiene compuestos Pd-S y compuestos Pd-S-R en proporciones entre 1/1000 y 1000/1 (Pd-S/ Pd-S-R).

5. Nanopartícula, según las reivindicaciones 3 ó 4, **caracterizada porque** R es una cadena alifática ó bien una cadena alifática unida a su vez a otras moléculas, en particular proteínas u otras biomoléculas, siendo R a su vez capaz de contener un marcador, un grupo fluorescente ó un isótopo radiactivo.

6. Nanopartículas, según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** las nanopartículas muestran un comportamiento ferromagnético con un campo coercitivo bajo.

7. Procedimiento de preparación de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque** dicho procedimiento comprende la reacción de un precursor del metal noble no magnético con un derivado de tioles de fórmula general HS-R en exceso estequiométrico y en presencia de un agente reductor.

8. Procedimiento de preparación de nanopartículas, según la reivindicación 7, **caracterizado porque** cuando el metal noble no magnético es oro el precursor se prepara mediante la reacción de ácido tetracloroáurico con cualquier sal de amonio cuaternario en exceso estequiométrico.

9. Procedimiento de preparación de nanopartículas, según la reivindicación 7, **caracterizado porque** cuando el metal noble no magnético es paladio el precursor se prepara mediante la reacción de una sal cualquiera de paladio, en particular nitrato, sulfato o cloruro, con cualquier sal de amonio cuaternario en exceso estequiométrico.

10. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, para aumentar la densidad de información en un registro magnético.

11. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, en un dispositivo para la liberación controlada de fármacos.

12. Nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, para utilizar en un método de tratamiento de la hipertermia.

13. Nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, para utilizar en un método de mejora de la imagen en resonancia magnética nuclear.

14. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, como biosensores.

15. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, en impresión magnética.

16. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, en aplicaciones magneto-ópticas.

17. Utilización de nanopartículas, según las reivindicaciones 1-6, en aplicaciones de codificación.

18. Sistema que contiene una población de una o más de las nanopartículas según las reivindicaciones 1 a 6.

19. Sistema, según la reivindicación 18, que contiene una pluralidad de nanopartículas que contienen diferentes grupos funcionales.

Figura 1

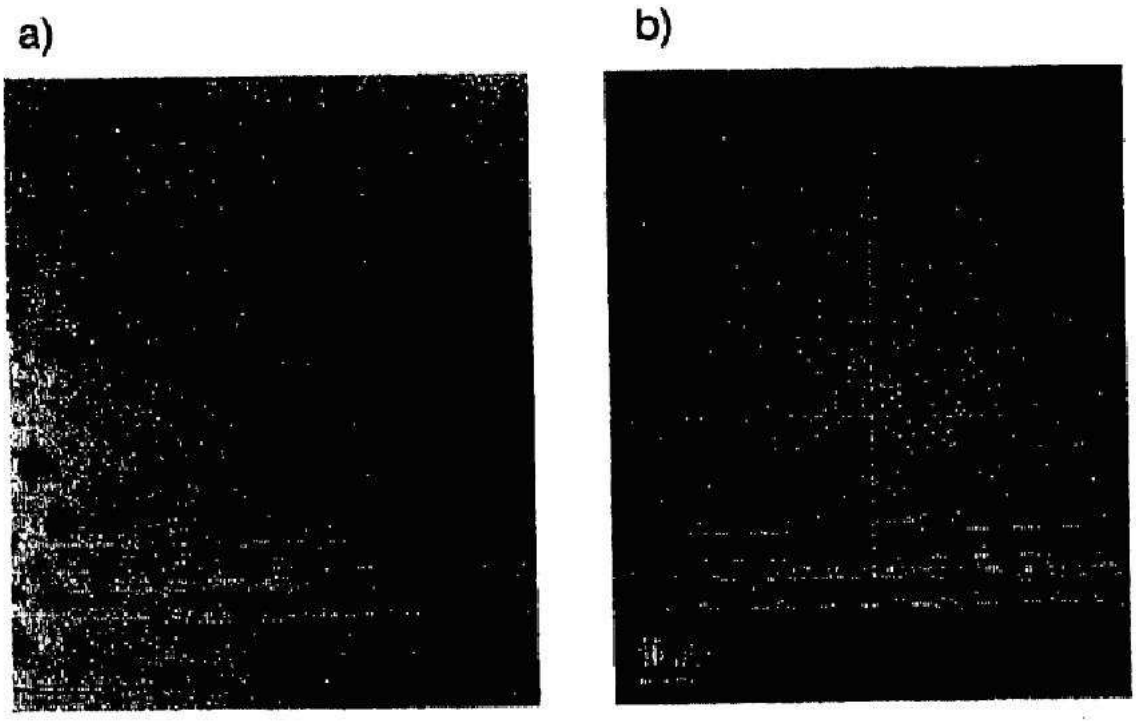


Figura 2

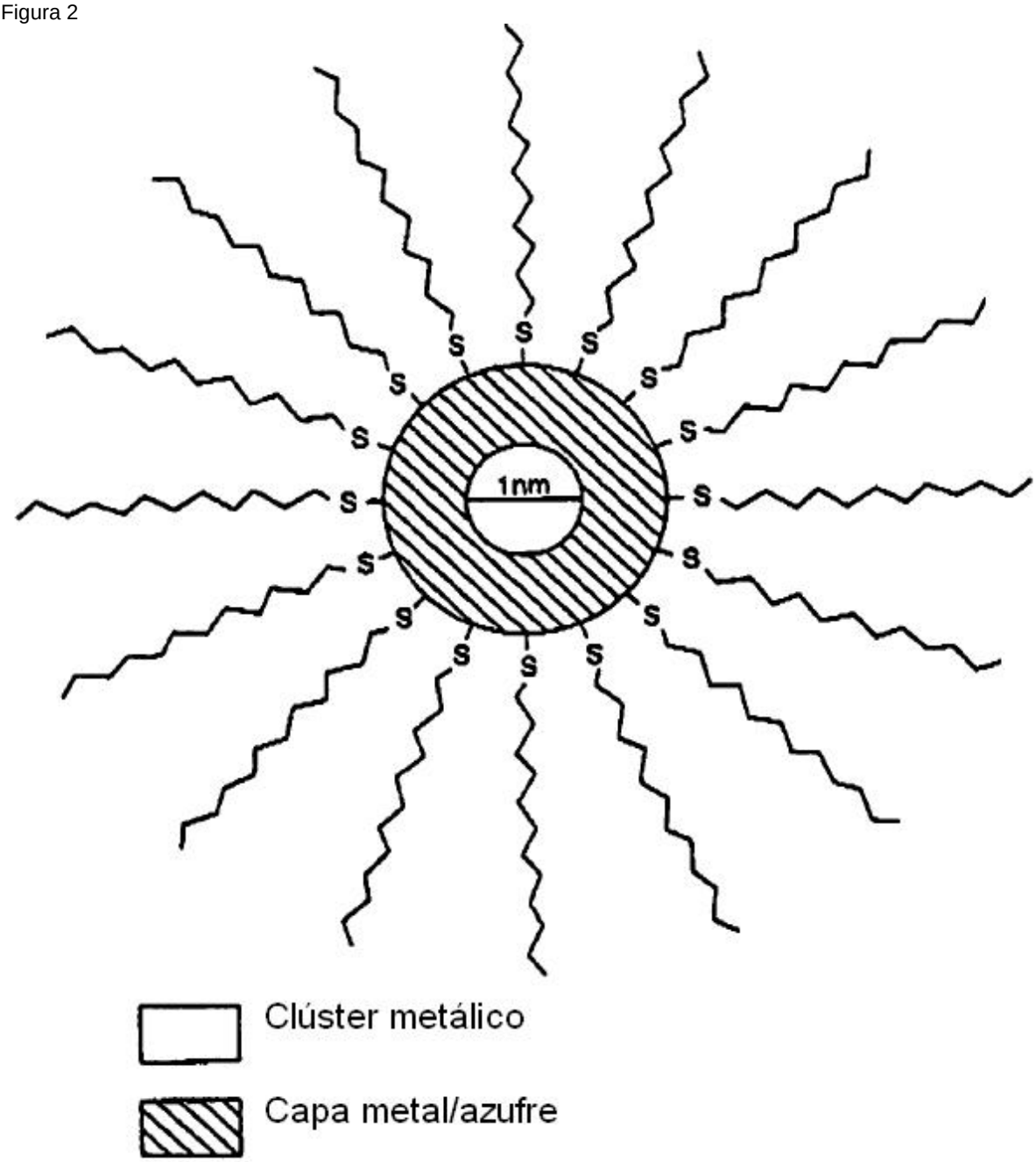


Figura 3

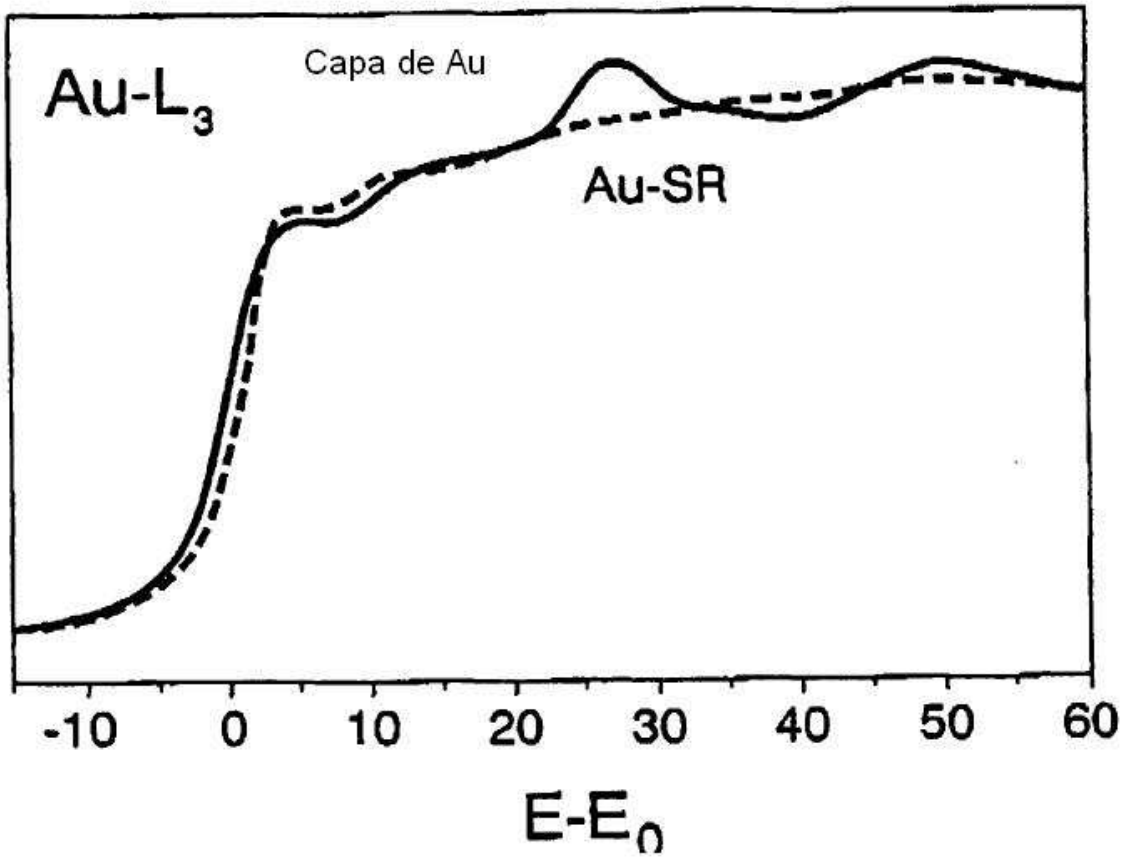


Figura 4

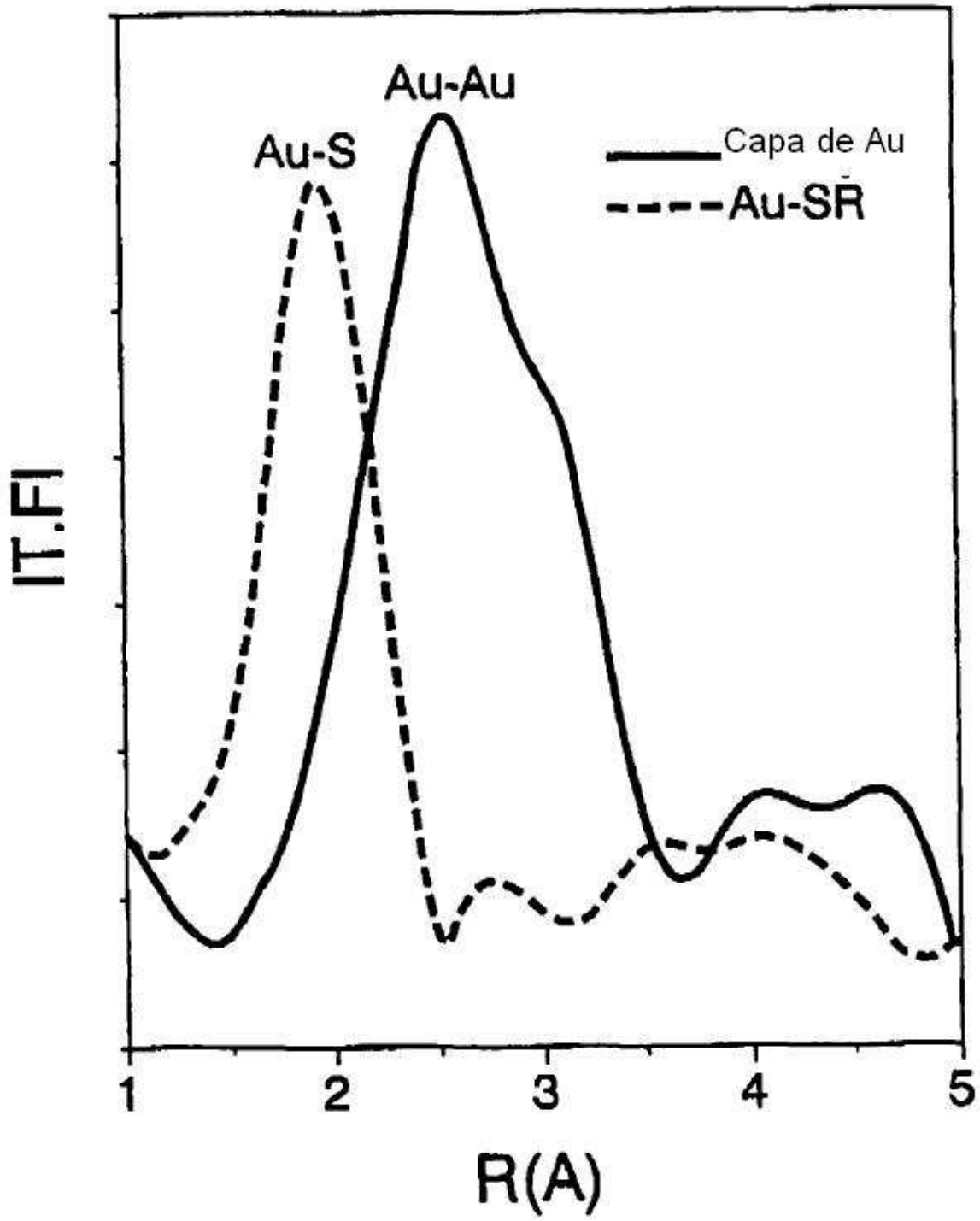


Figura 5

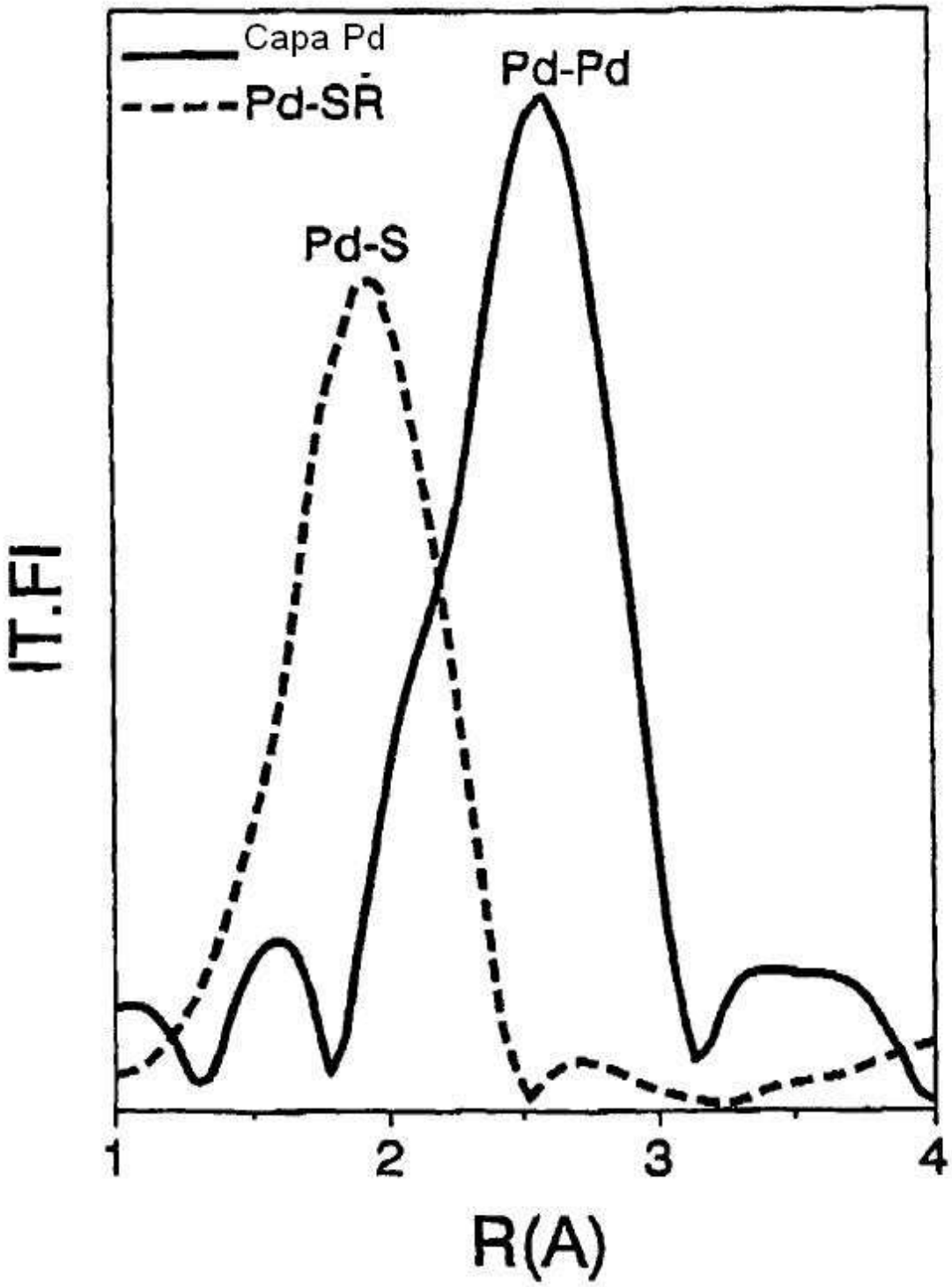
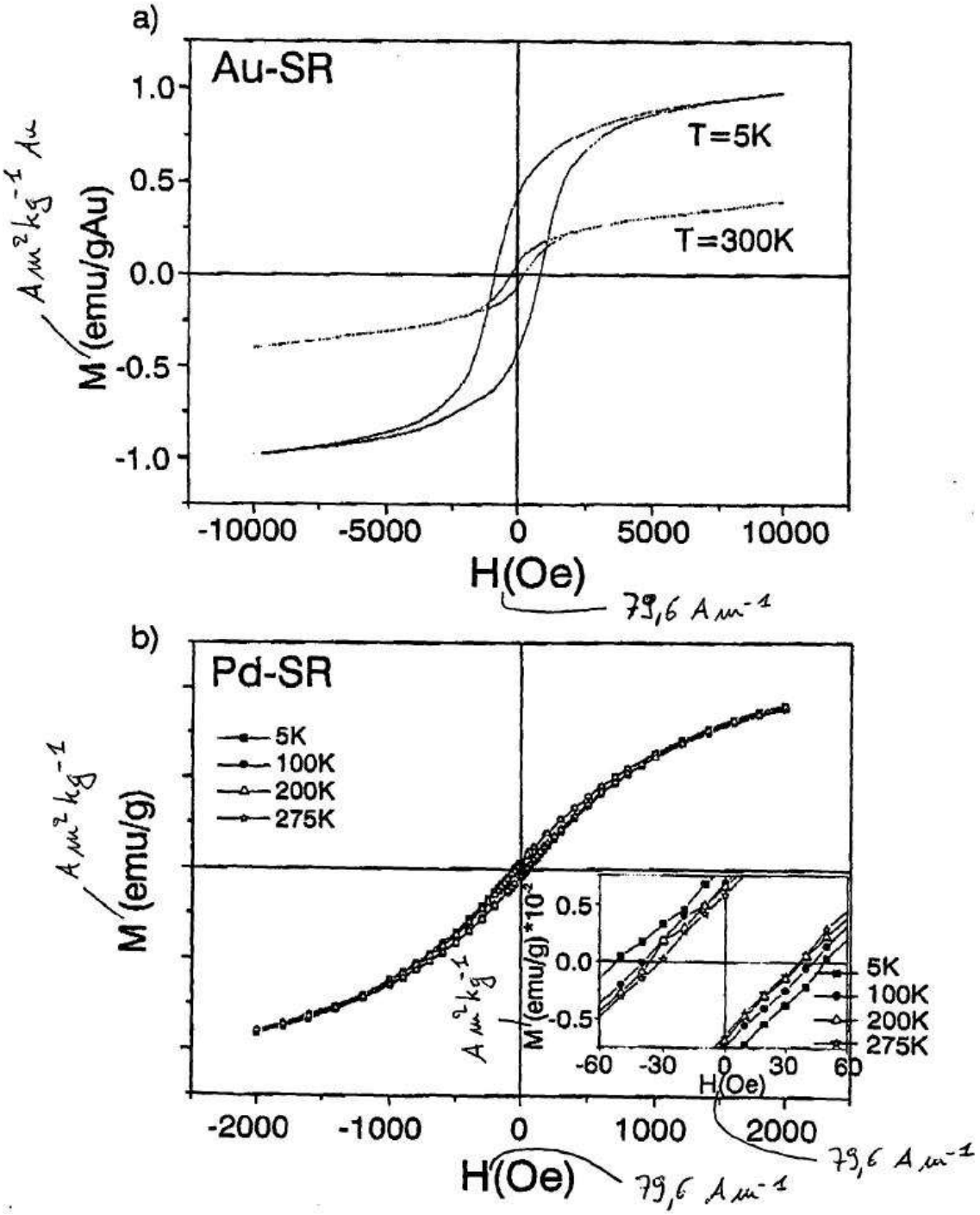


Figura 6


a)
Au-SR
T=5K
T=300K
M (emu/gAu)
Am²kg⁻¹ Au
H(Oe)
79,6 Am⁻¹
b)
Pd-SR
5K
100K
200K
275K
M (emu/g)
Am²kg⁻¹
M (emu/g) *10⁻²
H(Oe)
79,6 Am⁻¹

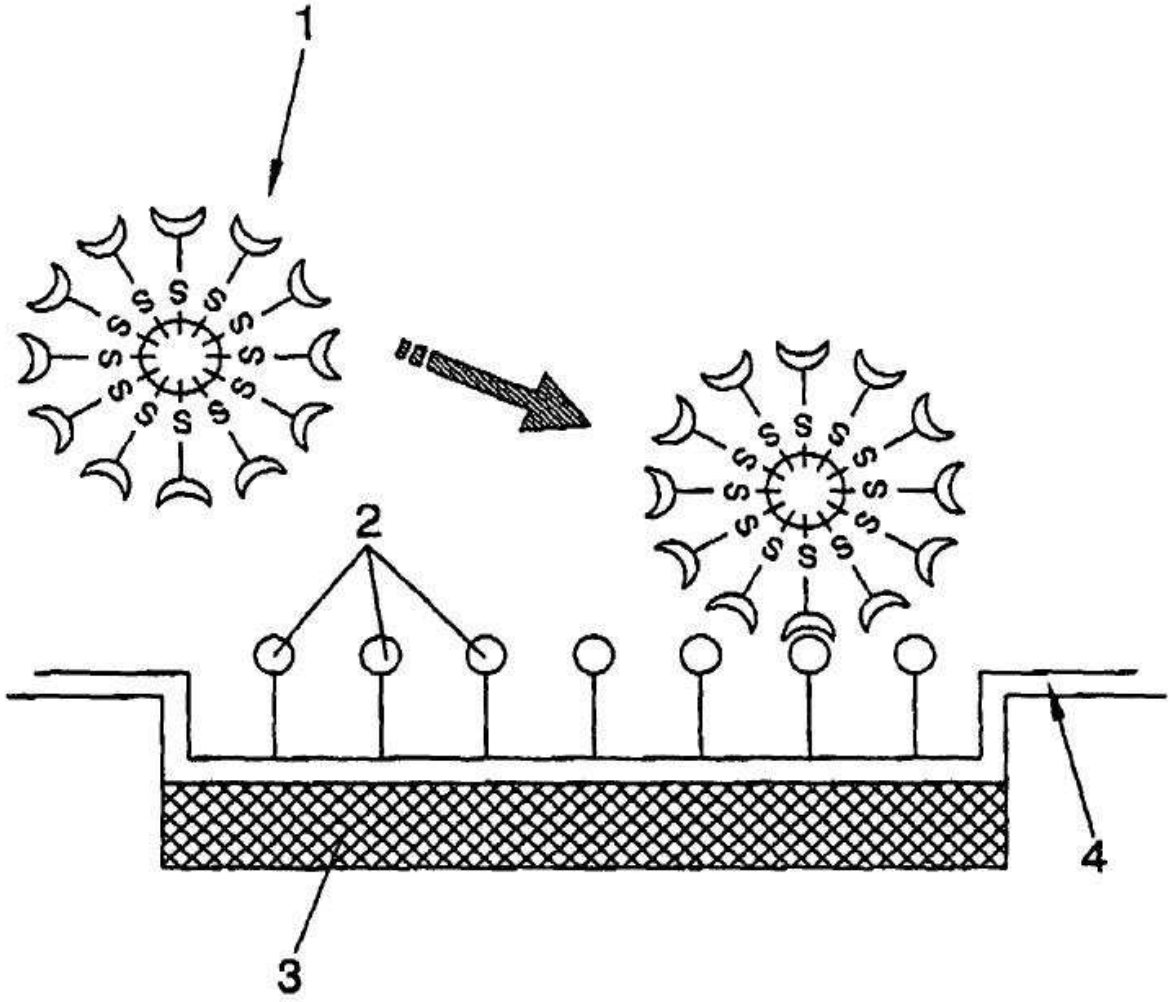



Figura 7