

## Informe FINAL

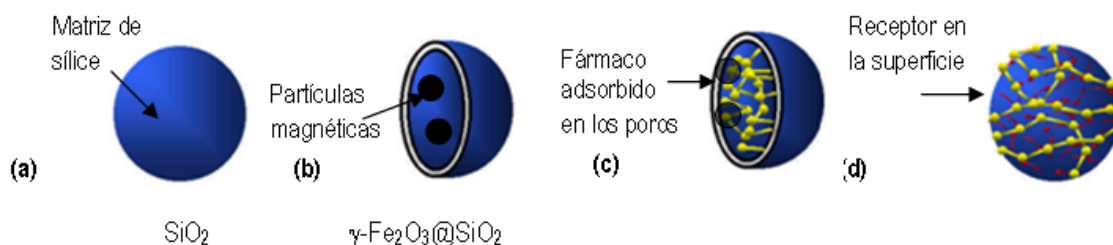
Anna Roig (ICMAB-CSIC)  
Bellaterra, 11 Febrero 2009

### Material prototipo de nanopartículas inteligentes aptas para la vehiculización de fármacos

(En el apartado: DESARROLLO DE NUEVOS SENSORES Y DISPOSITIVOS PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS, Convocatoria 2009)

#### Finalidad del proyecto

El objetivo del trabajo es diseñar y sintetizar un material prototipo de nanopartículas inteligentes aptas para la vehiculización de fármacos. Las partículas estarán constituidas por un núcleo magnético y una matriz de sílice porosa, vectorizadas con marcadores adecuados o externamente por imanes, cargadas con un agente terapéutico. El sistema concreto que se propone se muestra en el esquema 1 y se basa en nanopartículas de sílice porosa (a) con propiedades magnéticas, preparada por técnicas sol-gel y secado supercrítico. Estos sistemas generalmente están constituidos por un núcleo de óxido de hierro y una concha de sílice. La incorporación de varias partículas de óxido de hierro dispersadas en esferas de sílice (b) parece ser un sistema viable, siendo ésta la aproximación elegida en este proyecto. La encapsulación de las partículas magnéticas con recubrimientos inorgánicos hace las partículas biocompatibles y estables, y sirve como soporte para biomoléculas, tanto del agente activo como de los marcadores. El fármaco se adsorberá en los poros (c) y el marcador en la superficie (d). La preparación del material híbrido y nanoestructurado descrito se llevará a cabo utilizando una tecnología limpia basada en el uso de dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>).



Esquema 1: Representación esquemática del material final.

#### Tareas y Resultados

A continuación se desglosan de forma resumida las principales tareas desarrolladas y los resultados obtenidos.

##### Tarea 1. Preparación de los sistemas porosos nanoparticulados de SiO<sub>2</sub> y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@SiO_2$

Básicamente, la técnica de preparación de las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> y de las nanopartículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3@SiO_2$  se inspira en el método de obtención de aerogeles. Brevemente, los aerogeles se obtienen a partir de una polimerización inorgánica de precursores moleculares. Los precursores que se utilizan son tetraalcóxidos Si(OR)<sub>4</sub> (donde R puede ser un grupo etoxi o un metoxi) que en presencia de agua forman el hidroxisilano (Si-OH). Para obtener una solución homogénea del silano (no polar) con el agua (polar) se añade acetona o un alcohol como solvente. La reacción continúa por condensación, es decir, por la combinación de los grupos Si-OH para dar especies tipo Si-O-Si que forman un sol. La condensación finaliza con la gelación obteniéndose una red tridimensional llamada alcogel. Finalmente el alcogel se ha de secar,

siendo ésta la etapa de proceso más crítica. Para eliminar las fuerzas capilares en la interfase liquido/vapor que llevarían al colapso de la estructura el solvente se evacúa en condiciones supercríticas (un fluido supercrítico es aquel que está por encima de la presión  $-P_c-$  y la temperatura  $-T_c-$  críticas; estos fluidos tienen propiedades en común con los líquidos -alta densidad- y con los gases -llenar todo el recipiente que los contiene, no tienen tensión superficial, presentan baja viscosidad y altos coeficientes de difusión-). El secado supercrítico se realiza eliminando la acetona por encima de su punto crítico ( $P_c=60$  atm y  $T_c=250$  °C)

### Síntesis de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> y de $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> en fluidos supercríticos

Estas matrices porosas de SiO<sub>2</sub>, se obtienen combinando métodos sol-gel y fluidos supercríticos, lo que produce no sólo materiales ultra-homógenos y porosos (de tipo aerogel), sino también materiales nanocompuestos, por ejemplo de sílice y nanopartículas magnéticas ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>), en los que la mezcla de las dos fases de óxidos se puede controlar a escala nanométrica.

Las nanopartículas de óxido de hierro (aprox. de 6 nm de diámetro) se sintetizaron a partir de la descomposición del Fe(CO)<sub>5</sub> a alta temperatura en medio reductor y en presencia de ácido oleico (1 contiene más detalles sobre la síntesis y caracterización de las nanopartículas). Dichas partículas se recubrieron por una matriz de sílice siguiendo el proceso esquematizado en la Figura 1.

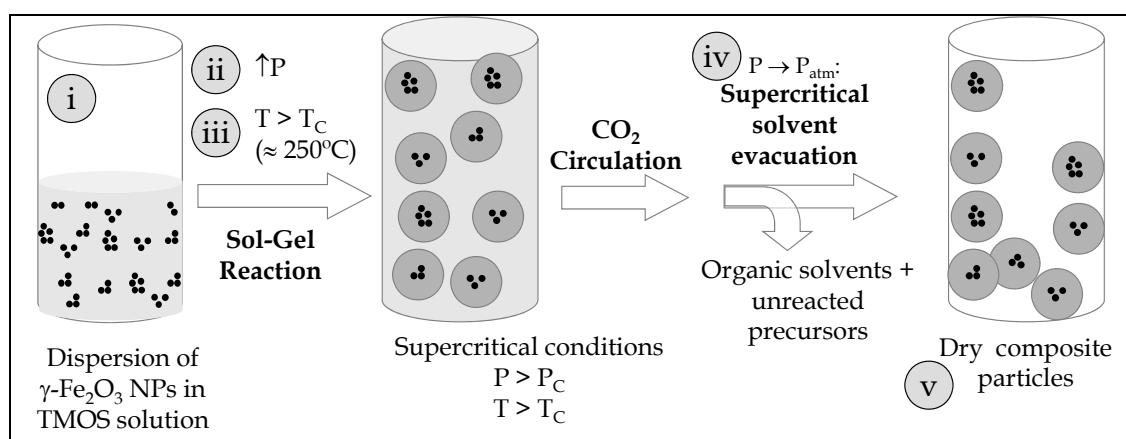


Figura 1. Esquema de la reacción para la fabricación de nanopartículas SiO<sub>2</sub> y de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>.

La solución con los reactivos iniciales (etapa i; que incluye o no las nanopartículas de óxido de hierro) se presuriza con CO<sub>2</sub> hasta 50 bar (etapa ii) y se calienta hasta 250°C (etapa iii) para alcanzar las condiciones supercríticas de la mezcla del solvente orgánico (acetona) y el CO<sub>2</sub>. Este estado se mantiene durante un cierto tiempo de residencia. Seguidamente, el sistema se despresuriza (etapa iv) y se enfría hasta temperatura ambiente (etapa v). El material resultante es un polvo muy fino, seco y esponjoso. Ver la figura 2(a) para las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> y la figura 2 (b) para las partículas magnéticas nanocompuestas.

La Tabla 1 resume las condiciones experimentales de algunos materiales representativos. En este informe se incluye un ejemplo de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> identificadas como Si\_07\_13 y tres ejemplos de nanopartículas compuestas de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> con tres tamaños distintos identificadas como SiFe\_08\_1, SiFe\_08\_1, SiFe\_08\_6.

<sup>1</sup> E. Taboada, E. Rodríguez, A. Roig\*, J.Oro, A. Roch, R. N. Muller, *Langmuir* **23** (2007) 4583.

**Tabla 1.** Condiciones experimentales para los materiales elegidos. El radio hidrodinámico se refiere al tamaño del cluster de nanopartículas de hierro en la solución inicial. El control sobre dicho tamaño de cluster permite controlar el tamaño final de las partículas compuestas. Esta medida está hecha por DLS (Light dispersion scattering).

Material	TMOS		H <sub>2</sub> O vol. (ml)	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> _hexano volumen (ml)	Nominal mass ratio SiO <sub>2</sub> /Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Ø <sub>HYD</sub> (nm)
	Conc. (M)	Vol. (ml)				
Si_07_13	0.05	11.16	2.7	-	-	-
SiFe_08_1	0.05	3.72	0.90	22	10	20
SiFe_08_3	0.05	3.72	0.90	26	10	59
SiFe_08_6	0.05	3.72	0.90	7	10	73



(a)



(b)

**Figura 2.** Material resultante (a) nanopartículas de SiO<sub>2</sub> y (b) nanopartículas compuestas.

### Tarea 2. Control de la hidrofobicidad/hidrofilicidad de la matriz de SiO<sub>2</sub>

Este control es muy importante para preparar las matrices con las características deseadas de liberación del fármaco. En el caso de utilizar matrices con un alto grado de hidrofilicidad, la droga impregnada se disolvería muy rápidamente en los fluidos corporales, ya que el agua entrará rápidamente. Los sistemas hidrofílicos se utilizan cuando se quiere aumentar la biodisponibilidad de un fármaco con poca solubilidad en agua; mientras que los hidrofóbicos, se utilizan para liberación sostenida y prolongada requerida en el sistema descrito en esta memoria como se especifica en el objetivo.

Idealmente el grado de hidrofobicidad/hidrofilicidad de la matriz debería optimizarse en cada caso dependiendo del principio activo que se pretenda vehicular y del órgano preciso donde se pretenda dispensar dicho fármaco. En una primera etapa de la investigación, las nanopartículas porosas de SiO<sub>2</sub> se han modificado en cuanto a su carácter hidrófilo mediante métodos de silanización supercrítica. El proceso consiste en disolver silanos hidrófobos en scCO<sub>2</sub> que se impregnan por difusión dentro de los poros del SiO<sub>2</sub>, modificando su carácter de hidrófilo a hidrófobo. Los sistemas obtenidos están actualmente en fase de caracterización. Por este motivo, se ha pospuesto la investigación del tema de impregnación de fármacos hidrofóbicos hasta una vez se haya optimizado la hidrofobicidad de la matriz y esté hecha la selección de los principios activos que se vayan a utilizar. Como se verá en la Tarea 3 se ha decidido, como paso previo a la utilización de fármacos, estudiar la capacidad de impregnación de las matrices descritas con moléculas fotosensibles que utilizaremos como sistemas modelo.

Otro aspecto relacionado con la hidrofobicidad del material será la capacidad de conseguir soluciones coloidales estables del mismo en disolventes con distintos grados de polaridad. La Figura 3 muestra que se

pueden obtener soluciones coloidales estables de las partículas compuestas en distintos disolventes polares para concentraciones de hasta 1mg composite/ml.



Figura 3. Soluciones coloidales de nanopartículas compuestas en diferentes solventes polares.

### Tarea 3. Adición de agentes activos y marcadores

Se ha realizado un estudio previo de la capacidad de impregnación de las matrices descritas así como de la metodología de impregnación con dióxido de carbono en estado supercrítico ( $\text{ScCO}_2$ ) utilizando una molécula fotosensible que servirá de sistema modelo; pirilo: 2,4,5-triphenylpyrillium ( $\text{Ph}_3\text{Py}^+$ ).

Generalmente la inclusión de un compuesto en el interior de un material nanoporoso se realiza mediante un proceso de difusión de dicha molécula en disolución. En los últimos años se ha ido desarrollado el uso de  $\text{ScCO}_2$  en los procesos de impregnación convirtiéndose ésta en una alternativa viable puesto que las disoluciones en  $\text{scCO}_2$  presentan un proceso de difusión a través de los nanocanales más rápido y eficiente. En la referencia <sup>2</sup> se describe un ejemplo de esta metodología que ha sido desarrollado y optimizada por integrantes del grupo de investigación. La Figura 3 muestra un esquema del montaje de alta temperatura que se ha utilizado para la encapsulación de la molécula  $\text{Ph}_3\text{Py}^+$  en las nanopartículas de sílice.

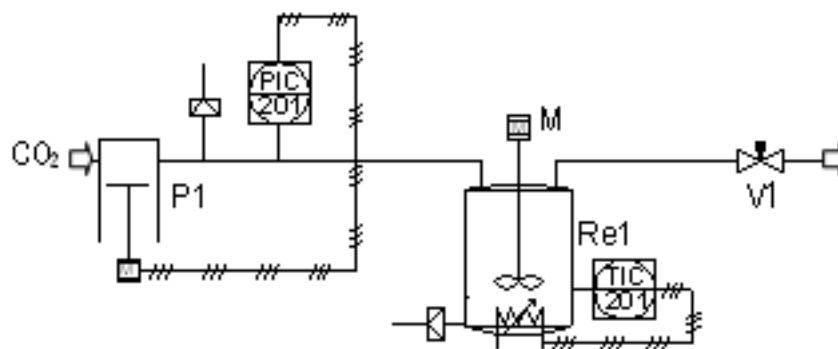


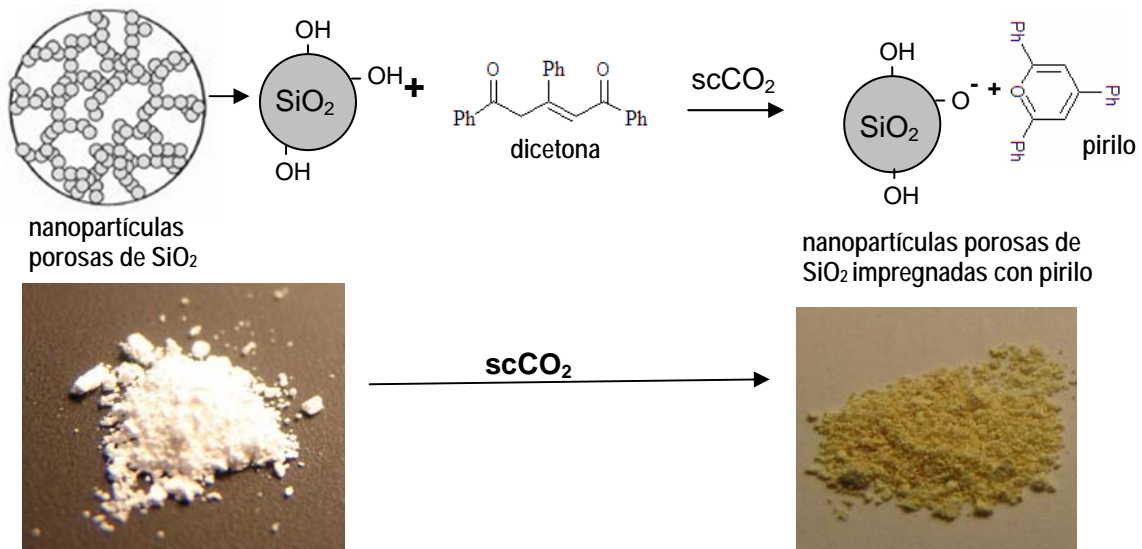
Figura 3. Representación esquemática del equipo de altas temperaturas diseñado para impregnación de materiales nanoporosos.

Mediante termogravimetría hemos evaluado una carga hasta un 5.3 % en peso de moléculas de pirilo en las nanopartículas de sílice. Utilizando reflectancia de ultravioleta hemos comprobado que las moléculas

<sup>2</sup> A. López-Periago, A. Argemí, J.M. Andanson, V. Fernández, C.A. García-González, S.G. Kazarian, J. Saurina, C. Domingo, Journal of Supercritical Fluids 48, 56-63 (2009).

mantienen su efecto fotocatalítico después de ser encapsuladas en la matriz. También hemos realizado análisis preliminares de la difusión de la molécula en un medio acuoso. Se observa una difusión rápida durante los primeros 3 días, eliminándose la difusión en los días siguientes. Estos resultados preliminares validan el uso de las nanopartículas de sílice como matrices para vehicular principios activos a zonas específicas del cuerpo.

La primera indicación del éxito de la reacción de impregnación llevada a cabo es visual: la encapsulación del compuesto fotoactivo produce un cambio de color de la matriz (Esquema 2)



Esquema 2. Reacción de formación del catión pirilo a partir de la dicetona

#### [Tarea 4. Caracterización de los materiales](#)

##### [Tarea 4.1. Caracterización química y estructural](#)

Se han utilizado las siguientes técnicas para la caracterización básica de los materiales: análisis químico con espectrometría de absorción atómica de llama, para calcular la composición Si-Fe de los materiales (los resultados se resumen en la Tabla 2); difracción de Rayos X para analizar la estructura cristalina y la fase de óxido de hierro; espectroscopia de IR y análisis térmico (TGA,) para estabilidad química y térmica.

La figura 5 muestra un espectro típico de IR. Las bandas asociadas a la sílice se encuentran a 1052, 959 y 769 cm<sup>-1</sup>, respectivamente; los grupos hidroxilos superficiales y el agua adsorbida se identifican por las bandas a 3400 y a 1635 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. La ausencia de bandas C-H alrededor de 3000 y 1800 cm<sup>-1</sup> confirman que el solvente orgánico ha sido evacuado completamente. Este es un resultado importante con vistas a las potenciales aplicaciones biomédicas de nuestro material.

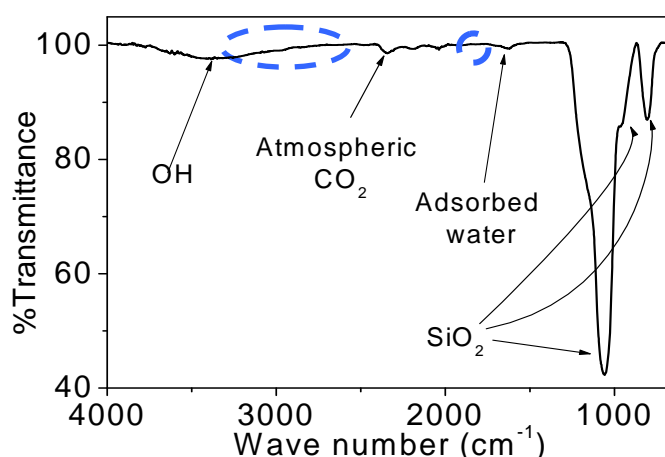


Figura 5. Espectro de infrarrojo representativo. Los círculos señalan la ausencia de solventes orgánicos.

El análisis térmico diferencial nos da información sobre la masa relativa de nuestros materiales, ver figura 6. Nuestras partículas porosas tienen aproximadamente un  $2.5 \pm 0.9$  wt. % de agua físicamente adsorbida en su superficie (temperatura inferior  $240^\circ\text{C}$ ),  $2.6 \pm 0.9$  wt. % de agua derivada de la condensación de dos hidroxilos vecinos (entre  $240$  y  $470^\circ\text{C}$ ) y de  $2.9 \pm 0.8$  wt. % de agua derivada de la condensación de grupos hidroxilos aislados al sinterizar la sílice (temperaturas superiores a  $470^\circ\text{C}$ ). El peso del material tiende a estabilizarse alrededor del 92%.

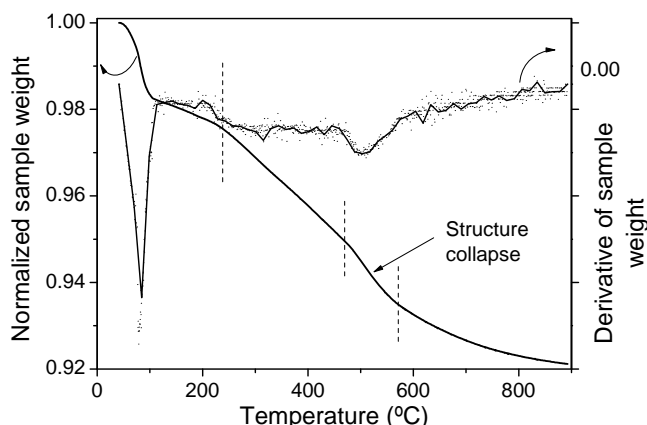


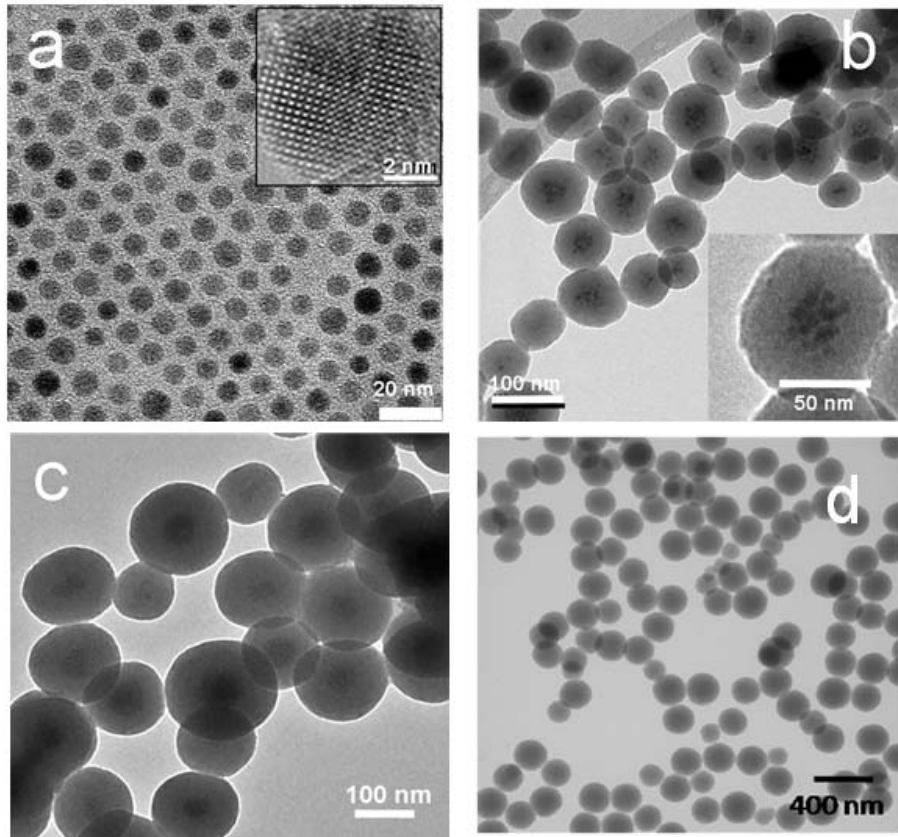
Figura 6. Análisis térmico diferencial de la muestra Si\_07\_13; Barrido realizado en atmósfera de argón a  $5^\circ\text{C}/\text{min}$ .

#### Tarea 4.2. Análisis de las propiedades morfológicas y texturales

Se han utilizado microscopías SEM y TEM para observar las características morfológicas de las nanopartículas obtenidas así como para evaluar su diámetro medio ( $d_{\text{TEM}}$ ) y la anchura de la distribución tamaños ( $\sigma$ ). En el caso de partículas tan pequeñas como las  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  iniciales, el tamaño se ha estimado por TEM.

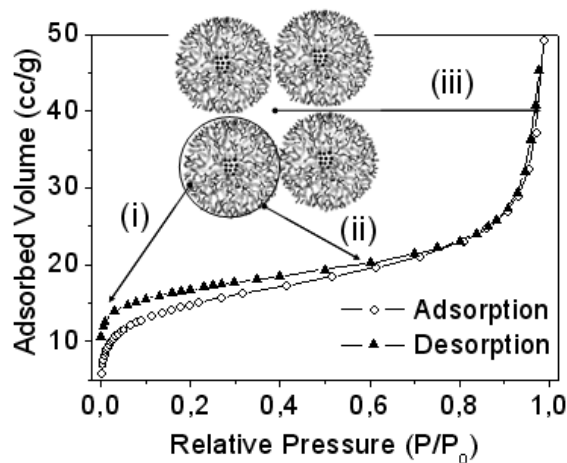
Las características morfológicas de los materiales se pueden observar en la figura 7. En el panel a) se aprecia la uniformidad de tamaño y la cristalinidad de las nanopartículas de maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) previamente sintetizadas. En los paneles b) y c) se observa como la nanopartículas compuestas están constituidas por un núcleo formado de varias partículas de maghemita rodeado por una capa de sílice microporosa. Las partículas son muy monodispersas en tamaño y no presentan agregación entre ellas. Se

puede también apreciar, panel c), que el tamaño total de la partícula es mayor cuando el número de partículas integrantes del núcleo es mayor. En el panel d) se muestran las nanopartículas de SiO<sub>2</sub>.



**Figura 7.** (a) imagen de TEM de las nanopartículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , (b) material compuesto SiFe\_08\_1, (c) material compuesto SiFe\_08\_6 (mayor núcleo y mayor tamaño) y (d) partículas de SiO<sub>2</sub> sin óxido de hierro Si\_07\_13 (d). Los paneles a y b incluyen un zoom mostrando la cristalinidad de la nanopartículas de óxido de hierro (inset a) y la presencia de partículas separadas de óxido de hierro en el núcleo de una partícula compuesta (inset b).

La adsorción de N<sub>2</sub> a baja temperatura nos permite obtener el volumen y tamaño de poro, y el área superficial accesible. La figura 8 presenta un ciclo característico de los materiales sintetizados.



**Figura 8.** Isotherma representativa de adsorción/desorción con un esquema simplificado de la estructura de la partícula. (i) microporosidad; (ii) área superficial externa (iii) meso y macroporosidad interpartículas.

La Tabla 2 resume las características de los materiales descritos anteriormente. Se incluye también el diámetro hidrodinámico medido por DLS (dispersion Light scattering).

Tabla 2. Características físicas de las nanopartículas estudiadas.

Material	Propiedades físicas				
	$d_{TEM}$ (nm)	$\sigma$ (%)	$d_{HYD}$ (nm)	$S_{BET}$ (m <sup>2</sup> /g)	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (wt.%)
Si_07_13	204	5		300	--
SiFe_08_01	70	14	160	134	5,0
SiFe_08_03	82	11	120	68	7,4
SiFe_08_06	157	13	313	100	5,9
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	6,1	8	8,6	-	100

#### Tarea 4.4. Propiedades magnéticas de las matrices con carga de $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Se ha utilizado la magnetometría de SQUID para evaluar la magnetización en función del campo o de la temperatura de los diferentes materiales. Las figuras 9 y 10 junto con la tabla 3 resumen los resultados más característicos. De la caracterización magnética se puede concluir que:

- 1) Las partículas nanocompuestas son superparamagnéticas a temperatura ambiente (ver figuras 9 y 10). Este dato es muy importante en caso del posible uso del material para aplicaciones biomédicas puesto que en ausencia de campo magnético el material no presenta una magnetización remanente. En caso contrario se podría provocar una embolización al administrarse por vía intravenosa dichas partículas.
- 2) El tamaño de las nanopartículas magnéticas no aumenta durante el proceso de síntesis de la sílice en condiciones supercríticas tal como se observa de la temperatura de bloqueo (figura 810) y del valor de tamaño de partícula a partir de las medidas de susceptibilidad (tabla 3).
- 3) Lo más destacable es el aumento del valor de la magnetización de saturación de las partículas nanocompuestas comparándolas con las partículas iniciales (tabla.3). Atribuimos este aumento de la magnetización de saturación a una mejora de la cristalinidad de las partículas durante el proceso a condiciones supercríticas.

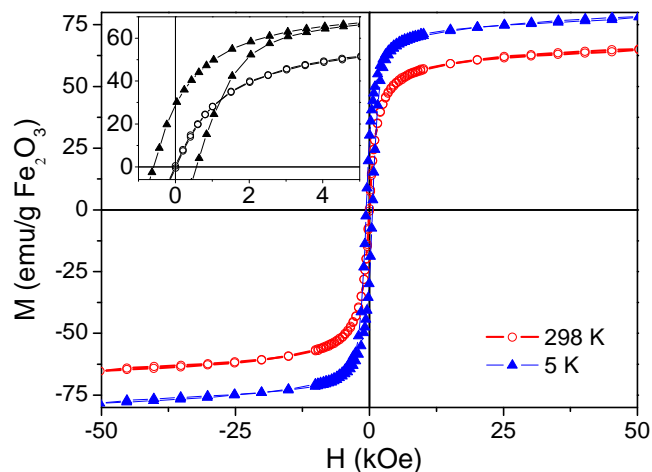
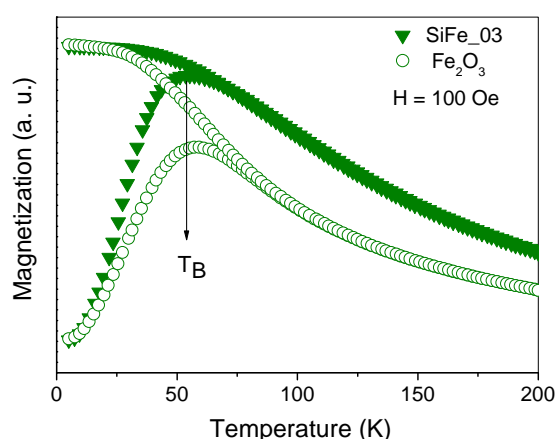


Figura 9. Curva representativa de la magnetización vs. campo aplicado  $M(H)$ , a 298K y a 5K para la partículas nanocompuestas. La magnetización se refiere a la masa de óxido de hierro. Inset: aumento a bajos campos donde se observa campo coercitivo a 5K el no visible a 298 K.





**Figura 10.** ZFC-FC curvas del material nanocompuesto y de las nanopartículas de óxido de hierro iniciales. Estas curvas son características para un sistema de partículas no interaccionantes que presentan comportamiento superparamagnético a temperaturas superiores a la temperatura de bloqueo  $T_B$ . El valor de  $T_B$  es el mismo para ambos sistemas indicando que el tamaño inicial de las partículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  no se ha modificado durante el proceso sol-gel en condiciones supercríticas.

La tabla 3 resume las características magnéticas más representativas de los tres materiales descritos con anterioridad.

**Tabla 3.** Comparación de las propiedades magnéticas de los materiales nanocompuestos y las nanopartículas sintetizadas con anterioridad. Unidades:  $[M_R/M_S]$  = sin dimensiones  $[M_S]$  = emu/g  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $[\chi]$  = sin dimensiones en el sistema cgs;  $[\varnothing_{MAG}]$  = nm y  $[T_B]$  = K.

Material	Composite					$\text{Fe}_2\text{O}_3$ nanopartículas					$\frac{M_S \text{ comp}}{M_S \text{ Fe}_2\text{O}_3}$
	$\frac{M_R}{M_S}$	$M_S$ (5K)	$\chi$ (298K)	$\varnothing_{MAG}$	$T_B$	$\frac{M_R}{M_S}$	$M_S$ (5K)	$\chi$ (298 K)	$\varnothing_{MAG}$	$T_B$	
SiFe_08_1	0.38	55.6	0.197	8.1+0.5	60	0.26	35.4	0.063	7.6+0.5	61	1.6
SiFe_08_3	0.38	58.8	0.121	6.7+0.5	39	0.22	31.7	0.039	6.9+0.5	48	1.9
SiFe_08_6	0.38	62.2	0.174	7.4+0.5	61	0.27	26.2	0.042	8.1+0.5	61	2.3

### Tarea 5. Fabricación de nanoesferas de sílice con núcleos de la fase metaestable $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$

La fase  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  presenta características estructurales y de estabilidad intermedias entre las de la  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  y la  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  pero a pesar de ser conocida desde 1934 es el menos estudiado de los polimorfos de óxido férrico debido a la dificultad de su preparación en forma pura. Sin embargo, en los últimos cinco años se han realizado avances considerables para entender las peculiaridades inherentes a dicha fase y nuestro grupo ha sido uno de los más activos en el tema. Aquí reportamos la estabilización de monocristales de la fase épsilon como núcleos de nanoesferas de sílice.

Mediante calcinación controlada de las partículas compuestas a diferentes temperaturas y tiempos pudimos estabilizar la fase metaestable  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . Los materiales se identifican como  $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-x-y}$  donde el primer número, x, es la temperatura de calcinación y el segundo el tiempo en horas. La formación de la fase épsilon se vio favorecida por el confinamiento físico que ejerce la sílice. La fase magnética de las partículas compuestas  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{@SiO}_2$  calcinada a 1100 °C durante 30 h contiene hasta un 90% en peso de la fase épsilon y un 10% de la fase  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . Hemos observado que tiempos de calcinación más largos inducen "necking" entre partículas y que a 1300 °C, la sílice amorfa cristaliza en cristobalita y la fase épsilon se

transforma en hematita y magnetita. A esta temperatura se pierde completamente la esfericidad de las partículas. La figura 11 muestra imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión donde se aprecia que el núcleo de la gran mayoría de partículas está compuesto por un monocristal de mayor tamaño que asignamos a la fase épsilon y que está rodeado por partículas de menor tamaño que corresponden a la fase gama inicial. En la Figura 12 se presentan las medidas de la magnetización en función del campo aplicado para los diferentes materiales. Los resultados confirman que la fase resultante mayoritaria es la fase Epsilon caracterizada por un campo coercitivo de 20 KOe y una magnetización de saturación a temperatura ambiente de 15 emu/g.

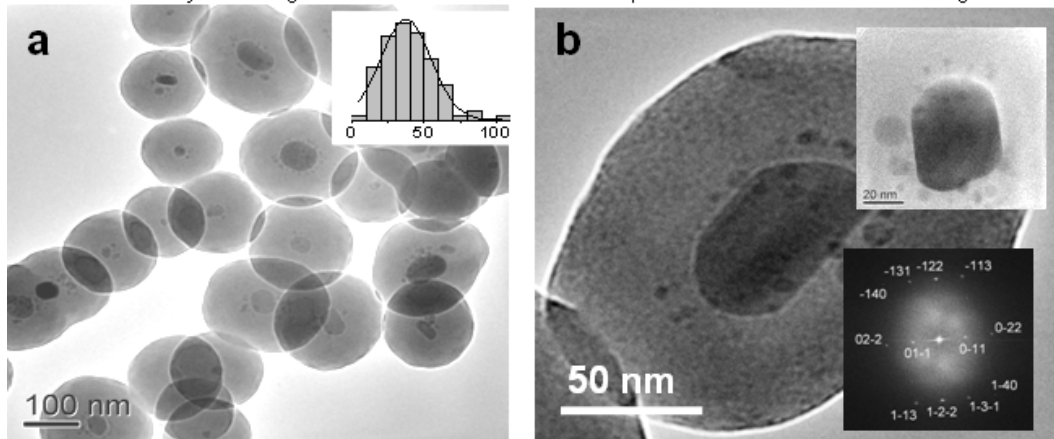


Figure 11. a) TEM de la muestra  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ \_1100\_6; el inset muestra un histograma con la distribución de tamaños de los núcleos y su ajuste a un función gaussiana resultando en un tamaño medio de 37 nm con un 50% de polidispersidad, b) imagen de TEM mostrando una sola partícula. El inset superior presenta el núcleo de la misma mientras que el inferior muestra los planos de difracción correspondientes a los ejes de zona [411] de la fase epsilon

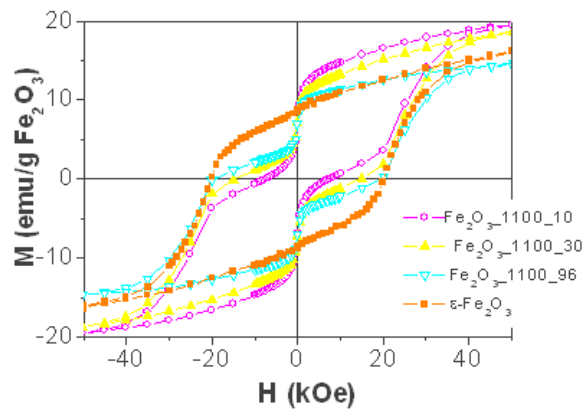


Figure 12. Curvas de magnetización de los materiales  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ \_1100\_10,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ \_1100\_30,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ \_1100\_96 y de la forma pura  $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$  extraída de nuestra ref J. of Applied Physics 98, 044307 (2005).

## Breve resumen los resultados más destacados.

Combinando la química sol-gel y la tecnología de fluidos supercríticos hemos desarrollado un método original de fabricación de nanopartículas de sílice microporosa, que a su vez puede o no contener un núcleo formado por varias nanopartículas de óxido de hierro. Hemos demostrado poder controlar el tamaño de dichas partículas consiguiendo tamaños inferiores a los 300 nm, los cuáles son adecuados para una administración intravenosa. Las partículas obtenidas son monodispersa, no están agregadas y presentan una distribución estrecha de tamaños (< 15 % de polidispersidad). Las áreas superficiales accesibles son de aprox. 100 m<sup>2</sup>/g, permitiendo encapsular agentes activos para su posterior liberación controlada. Las partículas que contienen un núcleo magnético presentan un comportamiento superparamagnético a temperatura ambiente garantizando que no se agregarán en ausencia de campo magnético puesto que la gruesa capa de sílice que separa dos núcleos magnéticos garantiza que no existan fuertes interacciones dipolo-dipolo. Además, podrían ser vehiculizadas por un campo magnético externo. Los estudios preliminares de citotoxicidad de nuestros materiales indican que son biocompatibles. Hemos reportado que las partículas compuestas se comportan como excelentes agentes de contraste para resonancia magnética de imagen. Así pues, el sistema desarrollado podría utilizarse como un agente terapéutico dispensador de fármacos y a su vez tiene un gran potencial como agente de contraste en resonancia magnética de imagen. En un ámbito de estudio más básico hemos reportado que mediante la recristalización controlada de las partículas compuestas se consigue estabilizar la fase metaestable epsilon,  $\epsilon$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, como un núcleo monocristalino en nanoesferas de sílice. La formación de dicha fase se ve favorecida por el confinamiento físico que ejerce la matriz de sílice al óxido de hierro. Los materiales preparados pueden ser utilizados para impregnarse con moléculas orgánicas, y por tanto, son adecuados como sistemas de liberación controlada de fármacos.

Adjuntamos a este informe los artículos publicados sobre estos materiales en los se ha hecho constar el agradecimiento a la Fundación Domingo Martínez por la ayuda a esta investigación (E. Taboada *et al. Advanced Functional Materials*, 19 (2009) 2319 y E. Taboada *et al. ACS Nano*, 3 (2009) 337). En estos momentos estamos preparando un tercer trabajo el cuál una vez publicado remitiremos a la Fundación. Esta investigación forma también parte de la tesis doctoral de Elena Taboada Cabellos desarrollada en el Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), dirigida por la Dra A. Roig y presentada el 23 de Octubre de 2009 en la Universitat Autònoma de Barcelona dentro del Programa de Ciencia de Materiales obteniendo la calificación de sobresaliente y la mención de tesis europea. Los buenos resultados conseguidos hasta el momento nos han motivado a seguir en esta línea de investigación. Nerea Murillo ha iniciado una tesis doctoral en este campo con el objetivo de optimizar el sistema descrito y demostrar su uso como agente liberador de principios activos. El trabajo de tesis doctoral está codirigido por la Dra C. Domingo y la Dra A. Roig.