

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 904**

21 Número de solicitud: 201530765

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**01.06.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.01.2017**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2016/070410**

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (33.3%)  
C/ Serrano, 117  
28006 Madrid ES;  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA (33.3%) y  
UNIVERSITY OF SURREY (33.3%)**

72 Inventor/es:

**MUÑOZ DE MIGUEL, Edgar Manuel;  
CEBOLLA BURILLO, Vicente Luis;  
GARRIGA MATEO, Rosa;  
DALTON, Alan Brian y  
JUREWICZ, Izabela**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **USO DE TECTÓMEROS DE OLIGOGLICINAS COMO TRANSPORTADORES  
MULTIFUNCIONALES**

57 Resumen:

Uso de tectómeros de oligoglicinas como transportadores multifuncionales.

La presente invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas como vehículo biocompatible para el transporte de sustancias tanto con carácter hidrofóbico como hidrofílico, caracterizado porque esta sustancia se incorpora y libera del tectómero mediante cambios de pH del medio. Entre las sustancias con carácter hidrofílico se incluyen formas funcionalizadas de nanotubos de carbono, grafeno y óxido de grafeno.

**ES 2 595 904 A1**

**Uso de tectómeros de oligoglicinas como transportadores multifuncionales**

**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas como  
vehículo biocompatible para el transporte de sustancias tanto con carácter hidrofóbico  
como hidrofílico, caracterizado por que esta sustancia se incorpora y libera del  
tectómero mediante cambios de pH del medio. Entre las sustancias con carácter  
hidrofílico se incluyen estructuras carbonadas como son las formas funcionalizadas de  
10 nanotubos de carbono, grafeno y óxido de grafeno.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

Los tectómeros son agregados supramoleculares singulares de moléculas de  
15 oligoglicina (ver, por ejemplo, ChemBioChem 2003, 4, 147–154; Nanotechnologies in  
Russia 2008, 3, 291–302; J. Org. Chem. 2014, 10, 1372–1382). La formación de  
tectómeros se ve favorecida al aumentar el pH hacia regiones básicas. Aunque la  
formación de tectómeros también tiene lugar en disolución, el ensamblaje se produce  
dos órdenes de magnitud más rápido sobre superficie de mica (Journal of Biomaterials  
20 and Nanobiotechnology, 2011, 2, 91–97).

Los tectómeros son una nueva clase de biomateriales con claro interés como agentes  
terapéuticos (ver, por ejemplo, ChemBioChem 2003, 4, 147–154 y Glycoconjugate  
Journal 2004, 21, 471–478). Se ha mostrado la actividad antiviral de tectómeros  
25 funcionalizados mediante la unión covalente de monosacáridos u oligosacáridos, por  
unión específica múltiple a las partículas virales. Así, la adsorción de placas de  
tectómero glicosilado sobre la superficie del virus de la gripe bloquea la adhesión del  
virus a las células. Por otro lado, los tectómeros son capaces de formar capas  
perfectamente planas a nivel atómico y rígidas, lo que les hace potencialmente útiles  
30 en el diseño de nuevos materiales y plataformas para nanodispositivos (ver, por  
ejemplo, Nanotechnologies in Russia 2008, 3, 291–302.).

Por otro lado, estructuras tales como micelas, liposomas, polímeros, dendrímeros,  
hidrogeles, nanopartículas y algunos materiales de carbono se han descrito como  
35 transportadores biomoleculares.

Un problema que presentan los liposomas y micelas es su poca superficie de contacto con tejidos celulares y/o superficies debido a su forma esférica, lo que hace que su aplicación en el transporte y liberación de fármacos o materiales se vea dificultada (ver, por ejemplo, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008, 105, 11613–11618; y Nature  
5 Nanotechnology 2007, 2, 249–255).

Por otro lado, los liposomas muestran problemas de estabilidad pues con el tiempo tienden a agregarse y fusionarse, lo cual resulta en el inconveniente de producir fugas de carga y en la necesidad de emplear métodos que aumenten su estabilidad (ver, por  
10 ejemplo, Pharmanest, 2011, 2, 301–307; y Nano Letters 2006, 6, 694–698).

Los hidrogeles presentan con frecuencia tiempos de respuesta lentos al variar el pH (ver, por ejemplo, Advanced Drug Delivery Reviews 2001, 53, 321–339).

Además, se ha propuesto la hipótesis de que se podrían utilizar los tectómeros glicosilados para que queden unidos selectivamente, a través de la función glicosílica y por reconocimiento molecular, con la diana considerada (Nanotechnologies in  
15 Russia 2008, 3, 291–302), como se ha realizado con otros ejemplos de sistemas glicosilados distintos a los tectómeros (ver, por ejemplo, Advanced Drug Delivery  
20 Reviews 2000, 43, 225–244). Este procedimiento precisaría la previa glicosilación de los tectómeros.

Por tanto, sería deseable disponer de tectómeros como nuevos transportadores biocompatibles, altamente estables, para la eficiente y rápida carga y descarga de  
25 moléculas y materiales controlada por el pH, con forma plana que maximice la superficie de interacción con tejidos o superficies. Además, sería deseable que en el procedimiento de empleo no se precisase la etapa de glicosilación y que puedan ser  
utilizados, además de para transportar moléculas, para transportar estructuras carbonadas, como son las formas funcionalizadas de nanotubos de carbono o  
30 grafeno.

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de los tectómeros de  
35 oligoglicinas como vehículos para el transporte de al menos una sustancia,

caracterizado por que esta sustancia se incorpora y libera del tectómero mediante cambios de pH del medio.

5 Por tanto, la presente invención consiste en el transporte de cualquier tipo de entidad química que se pueda incorporar en la estructura de los tectómeros.

10 En la presente invención, el término "tectómero" se refiere a un agregado de moléculas de oligoglicina, que son capaces de autoensamblarse formando estructuras bidimensionales, estables tanto en disolución como sobre superficies. Estas estructuras están estabilizadas por la formación de enlaces de hidrógeno en dos dimensiones entre las glicinas que existen en los extremos de la molécula (llamados antenas). Así, se pueden clasificar los tectómeros en biantenarios, triantenarios y tetraantenarios. A diferencia de la poliglicina, cuya estructura es helicoidal, en los tectómeros la formación de los enlaces de hidrógeno sucede en dos dimensiones.

15

En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, para el transporte de al menos una sustancia con carácter hidrofóbico o de al menos una sustancia con carácter hidrofílico.

20 El término "sustancia con carácter hidrofóbico" se refiere a una sustancia cuya molécula contiene anillos aromáticos y/o heterociclos y/o largas cadenas hidrocarbonadas. Estas sustancias presentan marcado efecto hidrofóbico, que se resume como el conjunto de factores termodinámicos que son responsables del agrupamiento de las partes no polares que contienen las moléculas y la tendencia a localizarse en entornos no polares si los hubiere al verse expuestas a un medio acuoso. Ejemplos de estas sustancias incluyen entre otros, coralina, beta-caroteno, retinol, nitidina, fagaronina, elipticina, acridina y derivados, con interés terapéutico o tecnológico.

30 El término "sustancia con carácter hidrofílico" se refiere a una sustancia cuya molécula contiene grupos funcionales polares o con carga eléctrica neta, siendo el agua un buen disolvente de este tipo de sustancias. Entre las sustancias con carácter hidrofílico se incluyen las estructuras carbonadas funcionalizadas con grupos polares o con carga eléctrica neta.

35

Por “estructura carbonada” se entiende materiales con alto contenido en carbono, entre los que se incluyen los nanotubos de carbono, grafeno y derivados de grafeno tales como el óxido de grafeno.

5 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, donde la sustancia con carácter hidrofílico es una estructura carbonada.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, donde la estructura carbonada se selecciona de nanotubos de carbono, grafeno, derivados de grafeno y cualquier combinación de los mismos, caracterizados por estar funcionalizados con grupos hidrofílicos, y preferiblemente donde los grupos hidrofílicos son grupos carboxilo y el derivado de grafeno es óxido de grafeno.

15 Las interacciones electrostáticas entre los grupos funcionales con carga negativa de las estructuras carbonadas funcionalizadas y los grupos amino terminales protonados de los tectómeros son las responsables de la formación del complejo.

20 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, donde la sustancia con carácter hidrofóbico se selecciona de un fármaco, una sustancia fluorescente, una sustancia insoluble en agua o cualquier combinación de los mismos.

25 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, donde el fármaco y/o la sustancia fluorescente es coralina.

30 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, donde la sustancia insoluble en agua es beta-caroteno.

35 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, caracterizado porque a un  $\text{pH} \leq 3$ , la sustancia con carácter hidrofóbico se libera por completo de los tectómeros.

En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, caracterizado porque a un  $\text{pH} \leq 3$  o a un  $\text{pH} \geq 7,4$ , la sustancia con carácter hidrofílico se libera por completo de los tectómeros.

5 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, caracterizado por que los tectómeros están funcionalizados, y preferiblemente glicosilados.

10 En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha definido anteriormente, como sensores de pH basados en la fluorescencia.

15 Así, se demuestra que los tectómeros son atractivos como transportadores biocompatibles de moléculas con considerable carácter hidrofóbico, y también de estructuras carbonadas, como son los nanotubos de carbono y/o grafeno funcionalizados con grupos hidrofílicos, y por ello presentan interés en aplicaciones terapéuticas, sensores fluorescentes, así como en un amplio rango de aplicaciones tecnológicas.

20 Por tanto, los tectómeros de la invención resultan útiles como vehículos cuya carga y liberación vienen controladas por el pH en ejemplos como: fármacos, vacunas, biodestoxificación, cosméticos, bioadhesivos, obtención de imágenes por fluorescencia, sensores y transporte en disolución acuosa de sustancias poco solubles en agua que, por ejemplo en el caso de retinol y otras vitaminas liposolubles, puede  
25 tener interés en el campo de nutrición o cosmética.

Asimismo, se pueden utilizar como transportadores sensibles al pH para la carga y liberación de nanotubos de carbono que lleven incorporados grupos funcionales. También, se pueden usar para inmovilizar nanotubos de carbono sobre virus,  
30 superficies, etc., donde los propios nanotubos funcionalizados pueden actuar como sistemas de transporte de fármacos (ver, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 2005, 9, 674–679). Y, también, como sensores de la inmovilización de nanotubos de carbono por los tectómeros tanto por funcionalización de los nanotubos de carbono con marcadores fluorescentes, como detectando las propiedades  
35 intrínsecas de los nanotubos de carbono. Y, ya que los tectómeros son

biofuncionalizables, tanto en la etapa de oligoglicina monómero como ya ensamblado el tectómero, esto ofrece amplias perspectivas en cuanto a la inmovilización.

5 Finalmente, los tectómeros en la invención resultan útiles en la separación selectiva de formas funcionalizadas de grafeno de disoluciones acuosas, pudiendo estos materiales llevar unidos fármacos, ácidos nucleicos, etc [Small 2011, 7, 1569–1578.]. Las formas funcionalizadas de grafeno pueden ser liberadas del tectómero cambiando el pH. También, son útiles en la inmovilización de formas funcionalizadas de grafeno sobre superficies recubiertas de tectómero. La forma plana de los tectómeros favorece  
10 su interacción con las formas funcionalizadas de grafeno, que también poseen estructuras bidimensionales. Y, ya que los tectómeros son biofuncionalizables, tanto en la etapa de oligoglicina monómero como ya ensamblado el tectómero, esto ofrece amplias perspectivas en cuanto a la inmovilización.

15 Como también se ha mencionado, entre las ventajas de los tectómeros de la invención, cabe destacar su forma plana, que permite que se maximice la superficie de contacto entre el tectómero y tejidos celulares o superficies, lo cual es una ventaja respecto a la forma esférica de micelas y liposomas.

20 Además, los tectómeros son muy estables porque se pueden almacenar en disolución durante tiempos largos, particularmente durante al menos tres meses, y a temperatura ambiente. Además de uso en disolución, los tectómeros pueden utilizarse cubriendo superficies sólidas secas.

25 Los tectómeros permiten una carga y descarga rápida, eficiente y reversible mediante el control del pH.

La formación de tectómeros y su solubilidad en disolución acuosa depende del número de antenas, del número de unidades de glicina en las antenas, de la longitud  
30 de la parte hidrofóbica, de la concentración empleada, de la temperatura y del pH del medio.

Otra característica de los tectómeros es que son biodegradables.

35 La disolución de tectómeros cargados se puede liofilizar o depositarse formando films, lo que facilita su manipulación.

Ya que los tectómeros son biofuncionalizables, tanto en la etapa de oligoglicina monómero como ya ensamblado, esto ofrece amplias perspectivas en cuanto a la inmovilización selectiva en lugares de interés.

5

En otra realización, la invención se refiere al uso de los tectómeros de oligoglicinas tal y como se ha descrito anteriormente, como vehículos para el transporte de biomoléculas, y preferiblemente para el transporte de proteínas, enzimas, anticuerpos, ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos, metabolitos primarios, metabolitos secundarios y carbohidratos.

10

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

15

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

**Fig. 1.** Caracterización estructural de los tectómeros. a) Imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) correspondiente a una disolución de oligoglicina biantenaria  $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  en agua MilliQ (pH 6,3). b) Patrón de difracción de electrones mostrando la estructura cristalina del tectómero. c) Imagen de microscopía de fuerzas atómicas (AFM) de topografía, y perfil, mostrando estructura plana, con un grosor para la placa individual de tectómero de oligoglicina biantenaria de  $\sim 6 \text{ nm}$ .

25

**Fig. 2.** a) Espectro de fluorescencia de emisión, mostrando los aumentos de la fluorescencia de la coralina en presencia de cantidades crecientes de oligoglicina en agua MilliQ (pH 6,3). b) Gráfica que permite el cálculo del coeficiente de reparto  $K_p$  de la coralina en los agregados tectoméricos en agua MilliQ.

30

**Fig. 3.** Estructura química de la coralina y la oligoglicina biantenaria, así como la imagen de microscopía confocal de fluorescencia, mostrando la incorporación de la molécula fluorescente coralina en el tectómero.

35



**Fig. 4.** a) Espectros de emisión de fluorescencia de la coralina en disolución acuosa en ausencia (línea punteada) y en presencia (línea continua) de oligoglicina biantenaria. b) Espectros tras someter ambas muestras a daño fotoquímico, mostrando la protección de la coralina debido a su incorporación en los tectómeros (línea continua).

**Fig. 5.** Carga y descarga de coralina en los tectómeros, monitorizada por espectroscopía vis-UV. Se muestra cómo, partiendo de una disolución de coralina/oligoglicina biantenaria en agua MilliQ (pH 6,3) (figura A), si el pH aumenta al valor 7,4 (figura B), ocurre la agregación masiva de la oligoglicina, y los tectómeros formados precipitan (se muestra la imagen de microscopía TEM del precipitado). Observar, en los espectros vis-UV, la desaparición de cierta cantidad de coralina de la disolución al comparar los espectros A y B. Posteriormente, al cambiar el pH hasta el valor 3,0 (figura C), el precipitado es inmediata y completamente redissuelto, liberándose la coralina (espectro C).

**Fig. 6.** Demostración de la solubilidad de  $\beta$ -caroteno en fase acuosa conteniendo oligoglicina biantenaria. En la figura a) la capa acuosa (superior) es agua MilliQ y la fase inferior es diclorometano. En la figura b) la capa acuosa (superior) contiene oligoglicina, y puede observarse cómo se ha transferido una cantidad apreciable de beta-caroteno de la fase orgánica (inferior) a la fase acuosa conteniendo oligoglicina (superior). La coloración que aparece en la fase acuosa se debe al beta-caroteno transferido, puesto que la disolución de oligoglicina en agua sería incolora.

**Fig. 7.** a) Imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y b) imagen de microscopía ambiental electrónica de barrido (ESEM), correspondientes a una disolución de oligoglicina biantenaria y nanotubos de carbono funcionalizados con grupos carboxilo disueltos en agua MilliQ (pH 6,3). Ambas imágenes confirman la interacción entre los tectómeros y los nanotubos de carbono. c) Medidas de ángulo de contacto de disoluciones en agua MilliQ utilizando vidrio como soporte, que también confirman la interacción, pues el aumento del ángulo de contacto indica la neutralización parcial de las cargas negativas de los grupos carboxilo de los nanotubos de carbono. En d) la imagen de TEM muestra el efecto de cambiar el pH al valor 3,0: el tectómero ha liberado a los nanotubos de carbono (comparar con la figura a). En e) se muestra la imagen TEM en la que se aprecia que también una oligoglicina tetraantenaria se une masivamente a los nanotubos carboxilados. En la figura f) se

muestran películas de materiales compuestos de nanotubos de carbono carboxilados con oligoglicina biantenaria (i) u oligoglicina tetraantenaria (ii). (Notar que se forman películas notablemente más densas con la oligoglicina tetraantenaria).

- 5 **Fig. 8.** a) Precipitación del óxido de grafeno al añadir una disolución de oligoglicina biantenaria (i) o tetraantenaria (ii) en agua MilliQ (pH 6,3), debido a su interacción con los tectómeros. Se muestran las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de tectómeros de oligoglicina biantenaria b) y de los materiales compuestos formados con óxido de grafeno c). (Observar en c) la interfase en los complejos formados de tectómero/óxido de grafeno). Se muestran también las micrografías SEM de tectómeros de oligoglicina tetraantenaria d) y de los materiales compuestos formados con óxido de grafeno e).
- 10

## EJEMPLOS

15

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

20

Los estudios de microscopía electrónica, difracción de electrones y de fuerzas atómicas indican que los tectómeros correspondientes a disoluciones  $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  presentan estructura cristalina y bidimensional cuyo tamaño es del orden de varias micras, y de espesor  $\sim 6 \text{ nm}$  para una placa individual de tectómero de oligoglicina biantenaria (Figura 1).

25

**Ejemplo 1. Carga y descarga rápida, eficiente y reversible, controlada por el pH, de moléculas con considerable carácter hidrofóbico, utilizando oligoglicinas biantenarias.**

30

Mediante este ejemplo se demuestra la eficiente carga y descarga de coralina en tectómeros. La molécula elegida en este estudio como fármaco modelo para transportar es la coralina (cloruro de 2,3,10,11-tetrametoxi-8-metilisoquino[3,2-a]isoquinolinio, 38989-38-7 CAS). Dicha molécula tiene propiedades anticancerígenas (WO1997029106) y, además, presenta fluorescencia.

35

Los aumentos de intensidad de fluorescencia obtenidos (Figura 2), las imágenes de microscopía de fluorescencia (Figura 3), las medidas de potencial Z y la protección

que se han observado respecto al daño fotoquímico (Figura 4) confirman que la coralina se encuentra incorporada dentro de los tectómeros. Se ha calculado, por medio de medidas de intensidad de fluorescencia, un valor de coeficiente de partición de  $1 \times 10^4$  en agua MilliQ (Figura 2).

5

El proceso de carga de la molécula por el tectómero se realiza a  $\text{pH} > 7,4$ . A este  $\text{pH}$ , se precipita el 98% de la oligoglicina, según se ha determinado por medidas de espectroscopía visible-UV. La descarga de coralina de los tectómeros se puede lograr variando el  $\text{pH}$  a valores ácidos, debido a la inmediata destrucción de los tectómeros, liberando de este modo su contenido. Los tectómeros no son estables a  $\text{pH}$  ácidos debido a la repulsión electrostática provocada por la protonación de los grupos amino terminales. Se ha comprobado por espectroscopía visible-UV que la liberación de coralina es completa a  $\text{pH} 3,0$ , siendo los procesos de carga y descarga completamente reversibles (Figura 5). Las disoluciones de tectómero/coralina pueden ser depositadas como películas sobre varios sustratos o liofilizadas (y después redisueltas si se requiere), lo que favorece su manipulación.

10

15

Los resultados también indican que, al cargar los tectómeros con moléculas fluorescentes, es posible considerar a dichos tectómeros como un sensor de  $\text{pH}$ , pues podemos observar la formación o destrucción de las placas de tectómeros según el  $\text{pH}$ , mediante imágenes de microscopía confocal de fluorescencia (Figura 3). Así por ejemplo, se podría distinguir tejido normal frente células tumorales, frecuentemente a  $\text{pH}$  ácido.

20

25

Por otro lado, también sería posible trabajar con tectómeros funcionalizados de forma que se vieran imágenes de su colocación selectiva en lugares de interés; por ejemplo los tectómeros cargados con moléculas fluorescentes podrían actuar como sensores de la presencia de virus, dada la capacidad de los tectómeros que se ha descrito de adherirse a virus.

30

La propiedad esencial en el transporte de moléculas con carácter hidrofóbico por los tectómeros biantenarios radica en la presencia de una cadena hidrocarbonada en la parte central de la molécula de oligoglicina (Figura 3). El efecto hidrofóbico es el responsable del transporte de estas moléculas, como se muestra en el caso de la coralina. Este apartado de la presente invención se refiere pues a tectómeros de oligoglicinas biantenarias, pudiendo variar el número de unidades de glicina en las

35

antenas y con diversas longitudes de cadena hidrocarbonada en la parte central de su estructura, con un número de grupos  $-\text{CH}_2 > n$  (siendo  $n \geq 2$ ).

5 Los resultados muestran también que la propiedad de transporte de moléculas con carácter hidrofóbico por los tectómeros puede ser útil para el transporte en agua de moléculas altamente hidrofóbicas e insolubles en agua: por ejemplo, se ha transferido beta-caroteno, que muestra solubilidad nula en agua, de la fase orgánica (diclorometano) a la fase acuosa empleando los tectómeros disueltos en fase acuosa como vehículos (Figura 6). Es posible mantenerlos en disolución acuosa o  
10 precipitarlos según el pH.

**Ejemplo 2. Carga y descarga rápida, eficiente y reversible, controlada por el pH, de nanotubos de carbono.**

15 Se ha demostrado que los tectómeros de oligoglicinas bi-y tetra-antenarias se unen eficientemente a nanotubos de carbono funcionalizados con grupos carboxilo en agua MilliQ (Figura 7), siendo el complejo completamente soluble. Además se ha observado que, cambiando el pH a valores  $\leq 3.0$  o bien  $\geq 7.4$ , los nanotubos de carbono son liberados de los vehículos tectoméricos. Además se han fabricado películas de  
20 tectómero/nanotubos de carbono sobre una variedad de sustratos por deposición de disoluciones conteniendo tectómero/nanotubos de carbono. Estas películas se deshacen inmediatamente cambiando el pH. De forma similar se han fabricado películas de tectómero (cargado con coralina)/nanotubos de carbono. Las disoluciones empleadas pueden ser liofilizadas, lo que facilita su manipulación.

25 Las interacciones electrostáticas entre los grupo amino terminales protonados de los tectómeros y los grupos funcionales cargados negativamente de los nanotubos de carbono son los responsables de la formación del complejo tectómeros/nanotubos de carbono. Por ello este procedimiento resulta válido para diferentes formas  
30 funcionalizadas de nanotubos de carbono.

Cambiando el pH a valores  $\leq 3,0$  o bien  $\geq 7,4$  se ha observado que los nanotubos de carbono funcionalizados son liberados completamente del tectómero, ya que a estos valores de pH o bien los grupos funcionales de los nanotubos de carbono no llevan  
35 carga negativa o bien los tectómeros no llevan carga positiva.

**Ejemplo 3. Carga y descarga rápida, eficiente y reversible de grafeno, controlada por el pH.**

5 Se ha demostrado que los tectómeros de oligoglicinas bi- y tetra-antenarias se unen eficazmente a óxido de grafeno en agua MilliQ (Figura 8). El complejo precipita, lo que es un resultado muy interesante, ya que el óxido de grafeno es altamente soluble en agua MilliQ. Mediante medidas de espectroscopía vis-UV se cuantificó que la desaparición del óxido de grafeno de la disolución es completa tras producirse la precipitación, demostrando la interacción con los tectómeros.

10

Las interacciones electrostáticas entre los grupos amino terminal de los tectómeros y los grupos funcionales con carga negativa del óxido de grafeno son responsables de la formación del complejo. Por ello este principio se puede aplicar a otras formas funcionalizadas de grafeno.

15

Cambiando el pH a valores  $\leq 3,0$  o bien  $\geq 7,4$  se ha observado que el óxido de grafeno es liberado completamente del tectómero y puesto de nuevo en la disolución, ya que a estos valores de pH o bien los grupos funcionales del óxido de grafeno no llevan carga negativa o bien los tectómeros no llevan carga positiva.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de los tectómeros de oligoglicinas como vehículos para el transporte de al menos una sustancia, caracterizado por que esta sustancia se incorpora y libera del tectómero mediante cambios de pH del medio.  
5
2. El uso según la reivindicación 1, para el transporte de al menos una sustancia con carácter hidrofóbico o de al menos una sustancia con carácter hidrofílico.
- 10 3. El uso según la reivindicación 2, donde la sustancia con carácter hidrofílico es una estructura carbonada.
4. El uso según la reivindicación 3, donde la estructura carbonada se selecciona de nanotubos de carbono, grafeno, derivados de grafeno y cualquier combinación de los mismos, caracterizados por estar funcionalizados con grupos hidrofílicos.  
15
5. El uso según la reivindicación 4, donde los grupos hidrofílicos son grupos carboxilo y el derivado de grafeno es óxido de grafeno.
- 20 6. El uso según la reivindicación 2, donde la sustancia con carácter hidrofóbico se selecciona de un fármaco, una sustancia fluorescente, una sustancia insoluble en agua o cualquier combinación de los mismos.
7. El uso según la reivindicación 6, donde el fármaco y/o la sustancia fluorescente es coralina.  
25
8. El uso según la reivindicación 6, donde la sustancia insoluble en agua es beta-caroteno.
- 30 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 6 a 8, caracterizado porque a un  $\text{pH} \leq 3$ , la sustancia con carácter hidrofóbico se libera por completo de los tectómeros.
- 35 10. El uso según las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque a un  $\text{pH} \leq 3$  o a un  $\text{pH} \geq 7,4$ , la sustancia con carácter hidrofílico se libera por completo de los tectómeros.

11. El uso según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que los tectómeros están funcionalizados.
- 5
12. El uso de los tectómeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como sensores de pH basados en la fluorescencia.

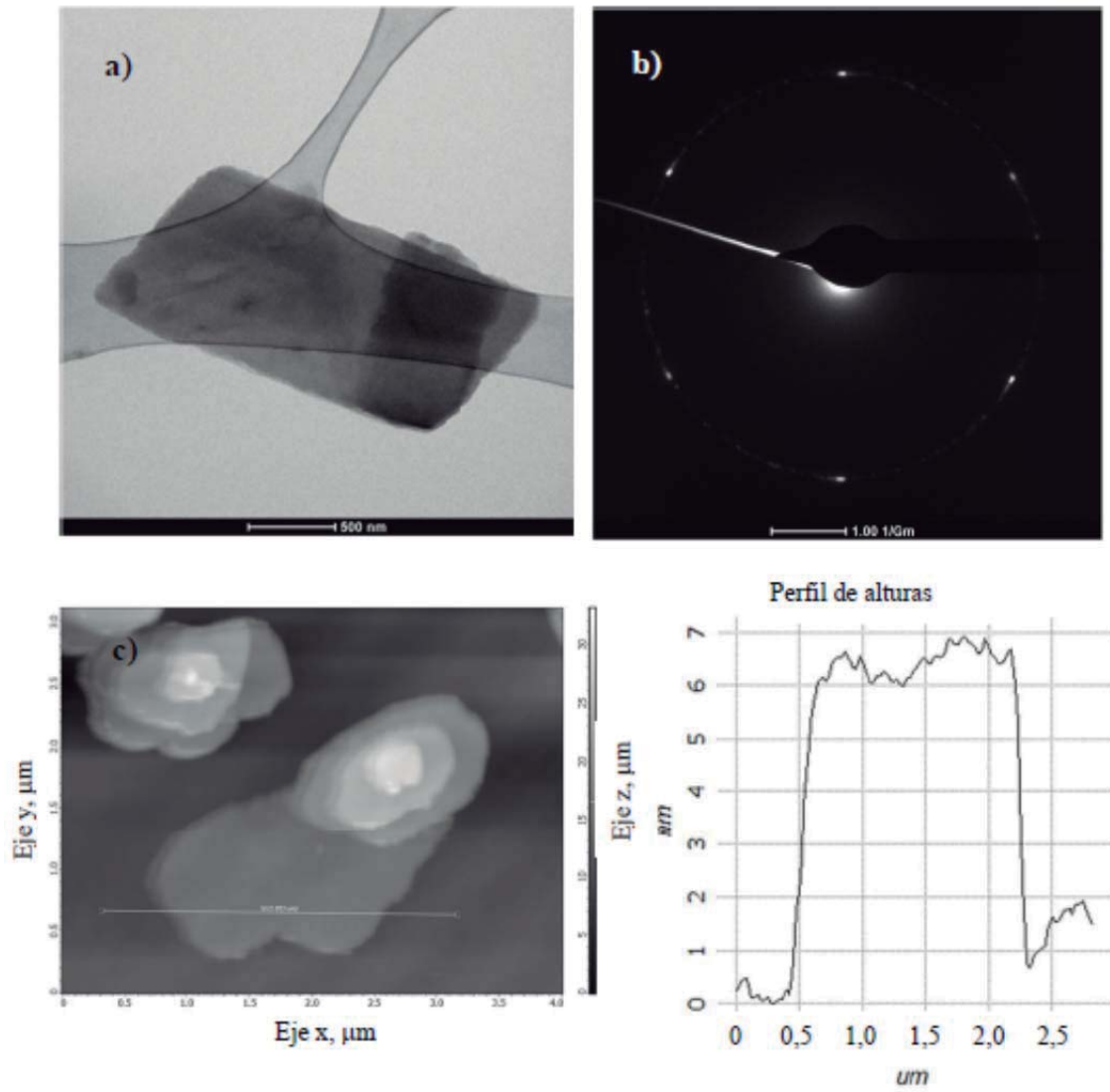


FIG. 1



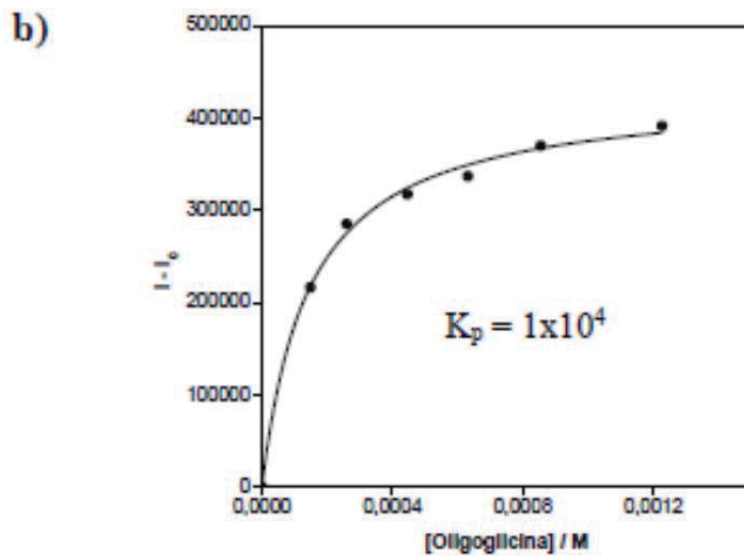
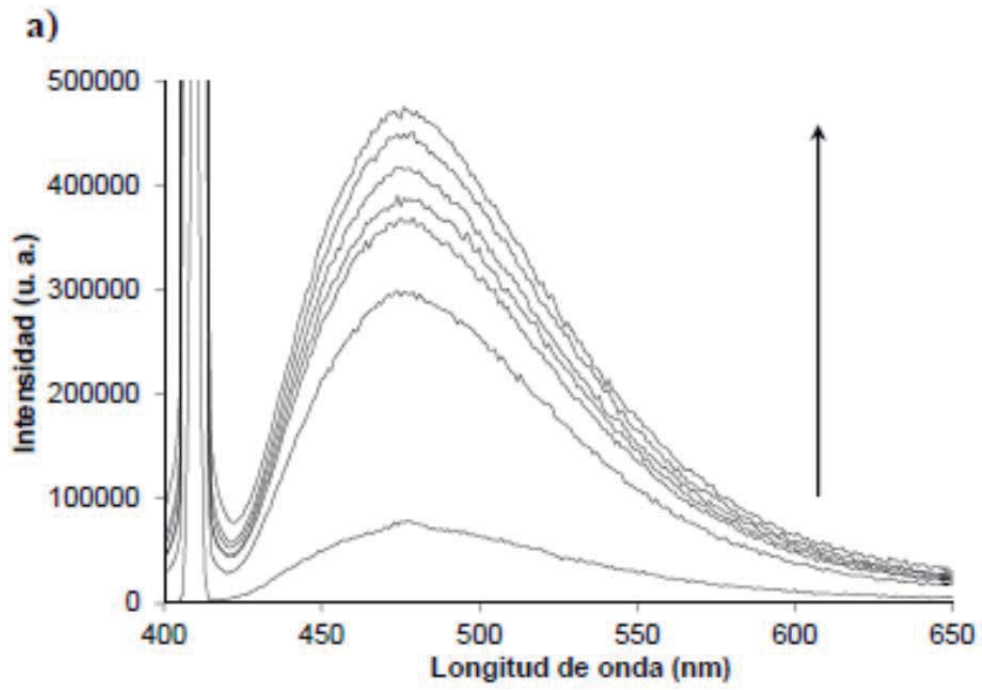


FIG. 2

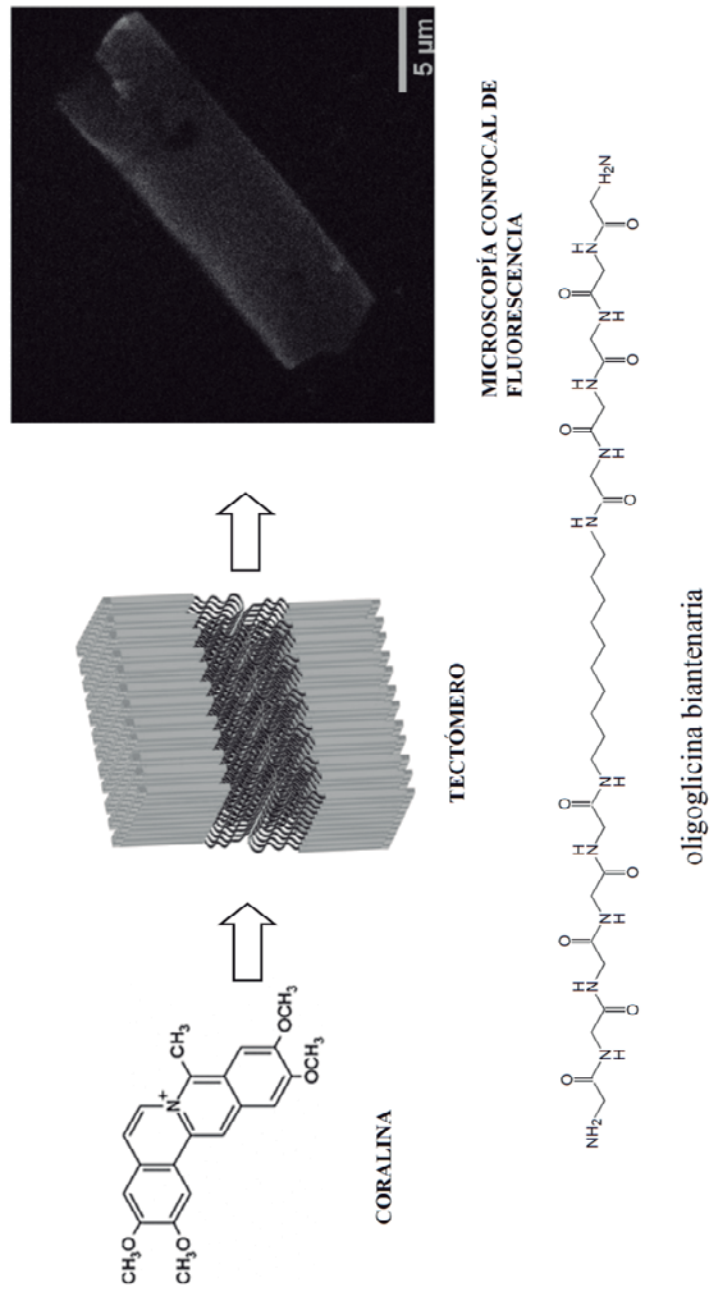


FIG. 3

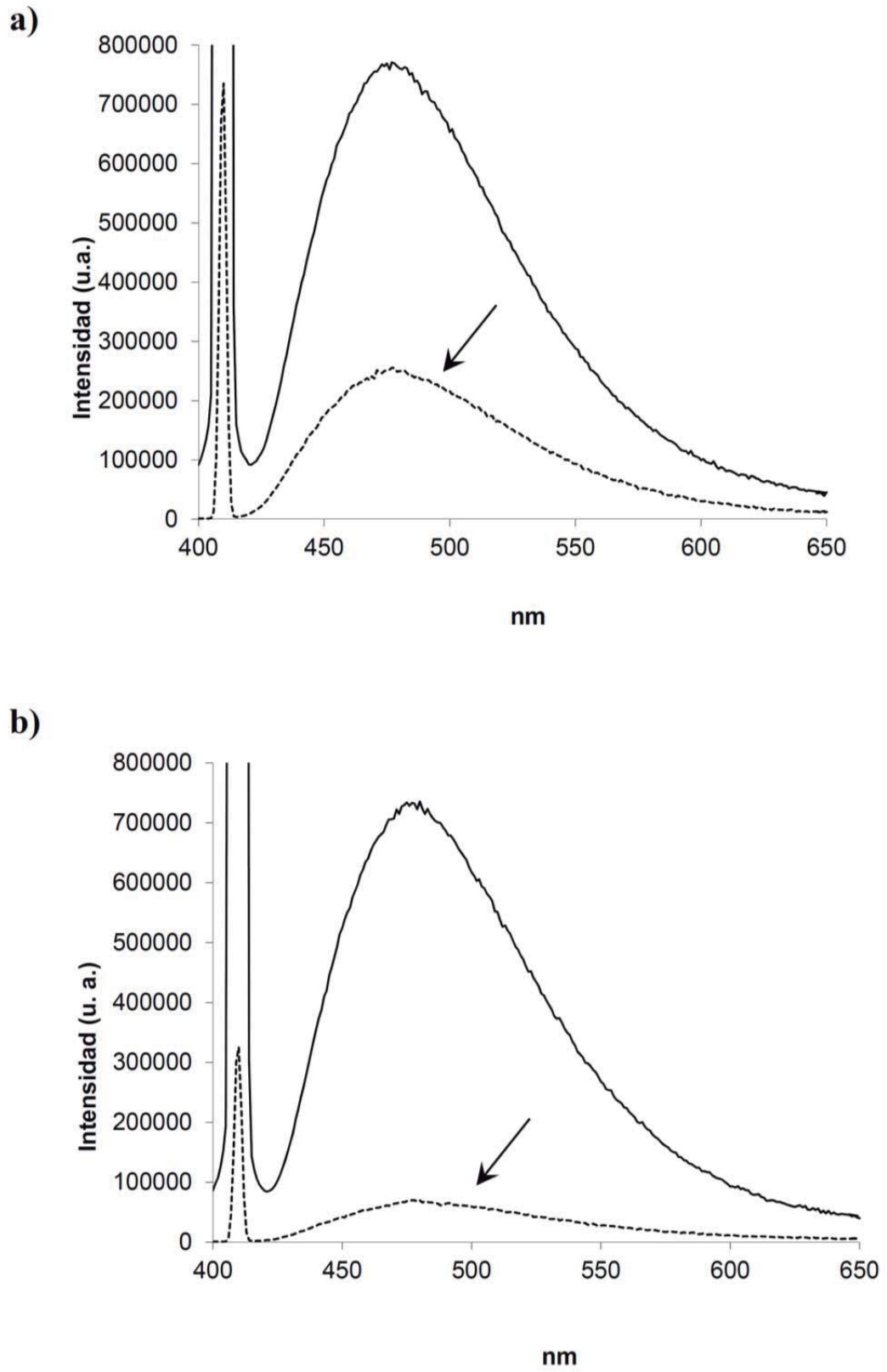


FIG. 4

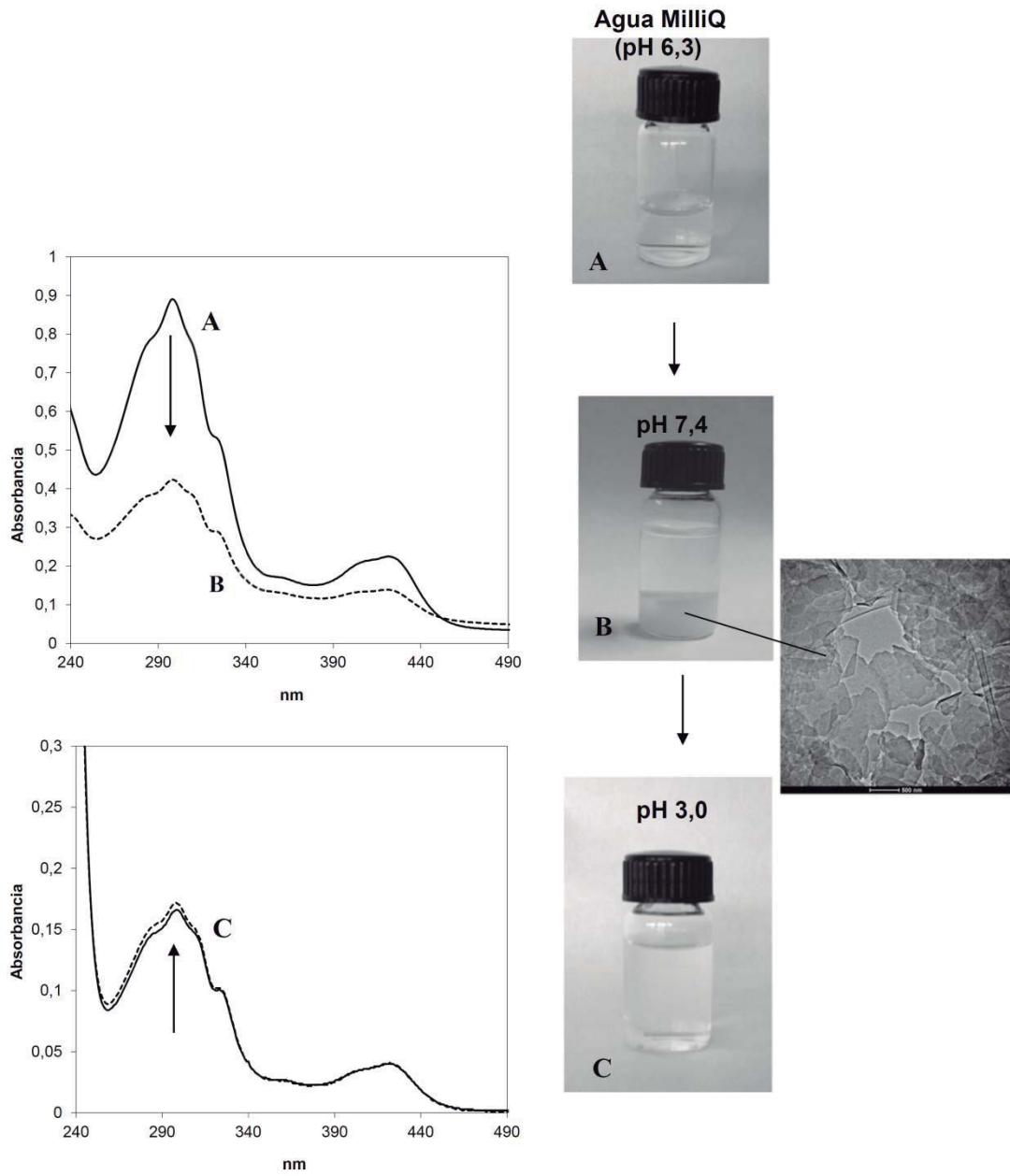
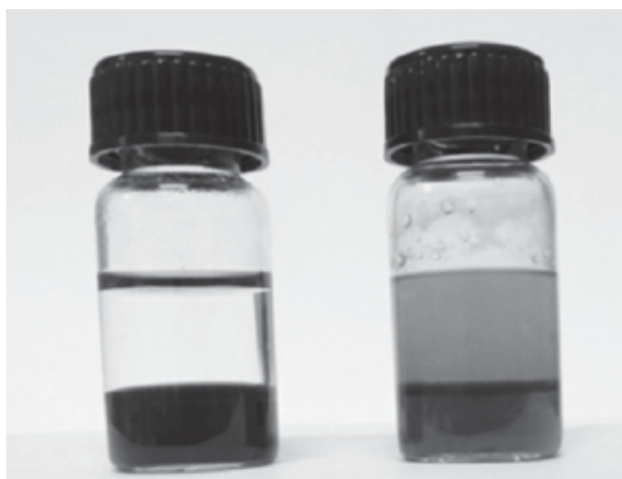


FIG. 5



**FIG. 6**



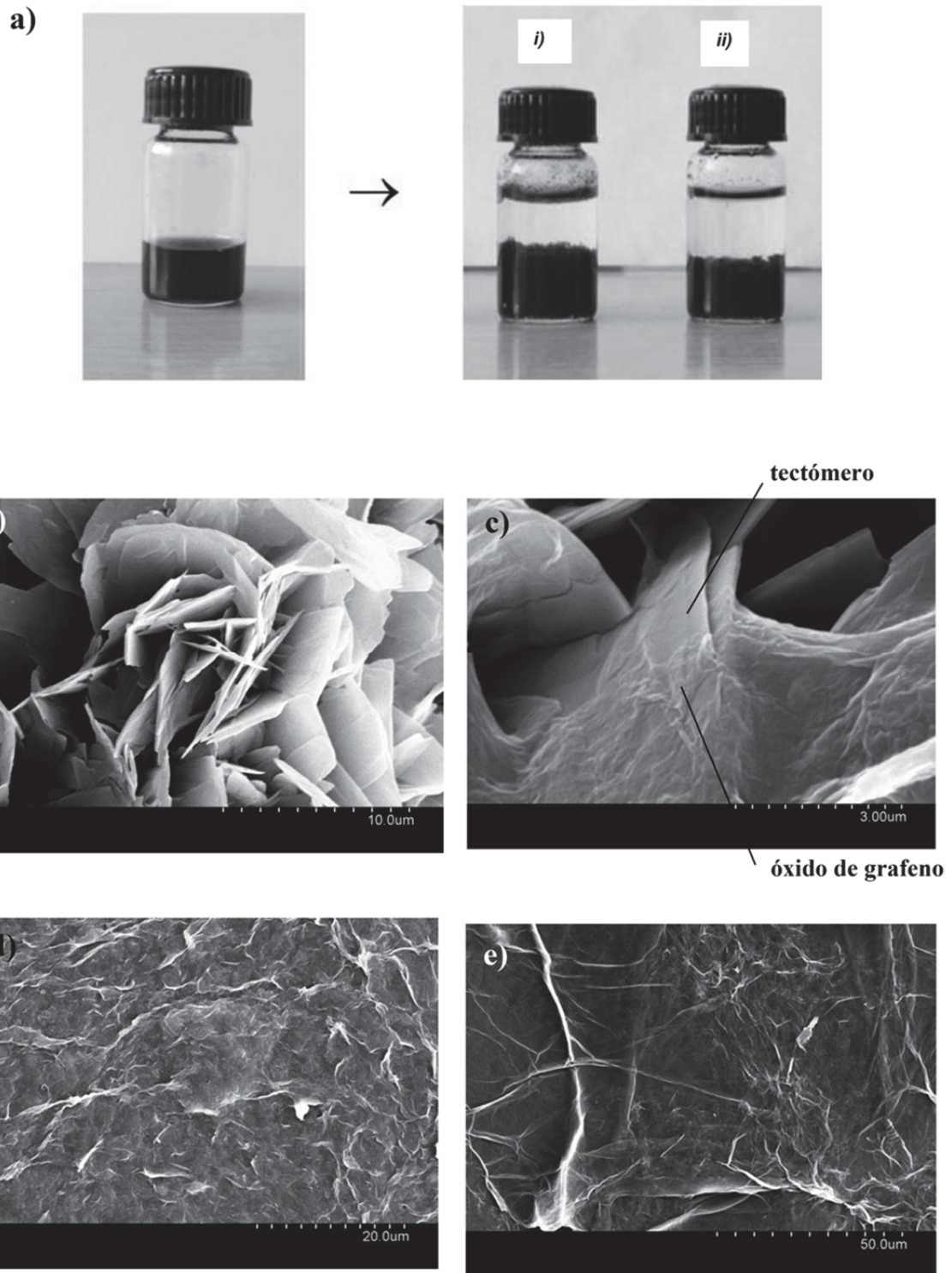


FIG. 8