



Universidad Autónoma de
Baja California
Facultad de Ingeniería, Arquitectura y Diseño



Programa de Licenciatura en Ingeniería en Nanotecnología

Sensor nanoestructurado para la detección de glucosa

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NANOTECNOLOGÍA

Presenta:

Xenia Azareth Ayón Gómez

Director de tesis
Dr. Ulises Jesús Tamayo Pérez

Codirector de tesis
Dr. Everardo Inzunza González

Ensenada, Baja California, México.
Septiembre 2023.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO
CAMPUS ENSENADA



"Sensor nanoestructurado para la detección de glucosa"

TESIS

PARA CUBRIR LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Ingeniero en Nanotecnología

PRESENTA

Xenia Azareth Ayon Gomez


357872


A quien el comité de Tesis autoriza el trabajo terminal, después de haber efectuado una revisión minuciosa del mismo y de acuerdo con el Art. 19 del R.G.E.P.E.P, las y los señores profesores emiten los siguientes votos probatorios mediante rúbrica:


Dr. Ulises Jesús Tamayo Pérez
Director


Dr. Everardo Inzunza González
Codirector


Dr. Enrique Efrén García Guerrero
SINODAL


Dr. Oscar Roberto López Bonilla
SINODAL


Dr. Oscar Adrián Aguirre Castro
SINODAL

"Por la Realización Plena de Ser"

C.c.p.-Archivo
C.c.p.-Minutario

Resumen

La diabetes es una enfermedad que afecta a millones de personas, una de las causas es el consumo de bebidas azucaradas y la cantidad de glucosa que presentan realmente por envase, en este documento se propone el desarrollo de un sensor de glucosa no enzimático mediante electrodeposición de nanoclusters de cobre en la película de un electrodo de carbono vítreo modificado con nanotubos de carbono (NTC) solubilizado con Nafión (NTC-Nf). Como metodología se propone utilizar difracción de rayos X (XRD) para caracterizar la matriz de NTC.

Las características electroquímicas del sensor son estudiadas por voltametría cíclica (CV). Los resultados experimentales muestran que el sensor tiene una respuesta electrocatalítica a la actividad de oxidación de glucosa en solución alcalina de NaOH 20 mM. Además, el sensor presentó una buena respuesta a diferentes concentraciones en un rango de 1 μ M a 250 μ M. El sensor proporciona una forma efectiva para realizar una detección eficaz de glucosa para facilitar el análisis de azúcar en un medio alcalino.

Palabras Clave: *Nanotubos de carbono, electroquímica, glucosa, sensor no enzimático.*

Abstract

Diabetes is a disease that affects millions of people, one of the causes is the consumption of sugary drinks and the amount of glucose actually present per container, this document proposes the development of a non-enzymatic glucose sensor was developed by electrodeposition of copper nanoclusters onto the film of a glassy carbon electrode modified with carbon nanotubes (CNT) and nafion-solubilized (CNT-Nf). As a methodology, it is proposed to use X-ray diffraction (XRD) to characterize the CNT matrix.

The electrochemical characteristics of the sensor are studied by cyclic voltammetry (CV). The experimental results show that the sensor has an electrocatalytic response to glucose oxidation activity in alkaline solution 20 mM NaOH. Furthermore, the sensor presented a good response to different concentrations in a range of 1 μ M to 250 μ M. The sensor provides an effective way to perform efficient glucose detection to facilitate the analysis of sugar in an alkaline environment.

Key words: *Carbon nanotubes, electrochemistry, glucose, non-enzymatic sensor.*

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Autónoma de Baja California y a la Facultad de ingeniería, arquitectura y diseño (FIAD), por permitirme realizar mis estudios de licenciatura. A mi familia por siempre apoyarme. En especial a mi mamá Irazema por haberme forjado como la persona que soy actualmente; mis logros se los debo a ella entre los que incluyo éste. Mi agradecimiento al Dr. Ulises Jesús Tamayo Pérez por su dirección, asesoría y tiempo proporcionado para realizar esta tesis y por compartir sus conocimientos conmigo. Agradezco a todos mis profesores de la licenciatura por haberme brindado su conocimiento, tiempo y paciencia para completar mi formación académica.

¡Muchas Gracias!

Tabla de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Agradecimientos	4
Capítulo 1. Introducción	7
Capítulo 2. Hipótesis y objetivos	9
2.1. Hipótesis	9
2.2. Objetivos generales	9
2.3. Objetivos específicos	10
Capítulo 3. Marco teórico	10
3.1 ¿Qué es la nanotecnología?	10
3.2 Nanotubos de carbono	11
3.3 Nanoclusters de Cobre	13
3.4 Glucosa en los alimentos	14
3.5 Función de la glucosa en el organismo	15
Capítulo 4. Antecedentes	18
4.1 Sensor no enzimático	18
4.2 Materiales usados en los sensores no enzimáticos	21
4.2.1 Óxidos metálicos	21
4.2.2 Electroodos	22
4.2.3 Nanoestructuras híbridas basados en la combinación de nanoclusters de metal y nanotubos de carbono	23
Capítulo 5. Técnicas de caracterización	25
5.1 Electroquímica	25
5.2 Voltametría cíclica	26
5.3 Difracción de rayos X	26
Capítulo 6. Materiales y Metodología	28
6.1 Materiales	28
6.2 Síntesis de Nanotubos de Carbono	28
6.3 Funcionalización de NTC para obtener grupos carboxílicos	29
6.4 Caracterización de los NTC por difracción de rayos X (XRD)	30

6.5 Fabricación del sensor	31
6.5.1 Preparación del electrodo de carbono vítreo	31
6.5.2 Preparación de electrolito para el depósito de Cu	32
6.5.3 Electrodepósito de Cu sobre el electrodo	32
6.6 Pruebas electroquímicas del sensor (Mediciones de glucosa)	33
6.6.1 Preparación de soluciones con diferentes concentraciones de glucosa.	33
6.6.2 Calibración electroquímica con diferentes concentraciones de glucosa.	33
Capítulo 7. Resultados y discusión	34
7.1 Caracterización de XRD	34
7.2 Respuesta electrocatalítica de la glucosa	36
Capítulo 8. Conclusiones	37
Capítulo 9. Trabajo futuro	38
Reconocimientos	38
Bibliografía	39

Lista de figuras

Figura 1. Casos estimados y proyectados de diabetes en el mundo	8
Figura 2. Comparación de tamaños en escala nanométrica	11
Figura 3. Representación de nanotubos de carbono, a) multicapa y b) monocapa.	12
Figura 4. Transporte de la glucosa a través de la membrana celular	16
Figura 5. Sensores no enzimáticos para la detección de glucosa	22
Figura 6. Celda electroquímica.	25
Figura 7. Clasificación del estado sólido de la materia.	27
Figura 8. Ley de Bragg.	27
Figura 9. Síntesis de Nanotubos de Carbono.	29
Figura 10. Funcionalización de NTC.	30
Figura 11. Difractómetro de rayos XD2 Phaser.	31
Figura 12. Preparación de electrodo de NTC-Nf (electrodo modificado).	31
Figura 13. Preparación de electrolito y electrodeposición de Cu al electrodo modificado.	33
Figura 14. XRD de NTC prístinos.	34
Figura 15. XRD de NTC funcionalizados.	35
Figura 16. CV del electrodo modificado a diferentes concentraciones de glucosa.	36

Lista de tablas

Tabla I. Diferentes términos para llamar al azúcar.	15
Tabla II. Clasificación de azúcares y digestibilidad.	17
Tabla III. Métodos utilizados para detección de glucosa.	20

Capítulo 1. Introducción

La diabetes, una afección crónica que se produce cuando el organismo pierde su capacidad de producir la insulina necesaria, se considera una enfermedad mortal a nivel mundial, a su vez, el consumo de alimentos y bebidas azucaradas en el mundo se ha incrementado desde hace unos años; El último informe de la Federación Internacional de Diabetes, declaró que 537 millones de adultos (20-79 años) viven con diabetes y proyectó que este aumento podría llegar a 783 millones para el 2045, tal como se muestra en la Figura 1, (IDF, 2021).

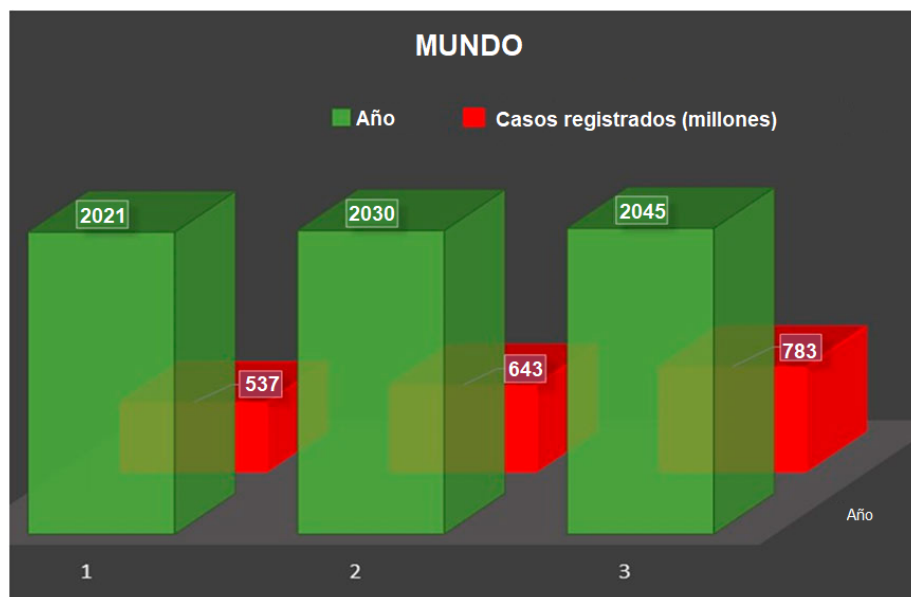


Figura 1. Casos estimados y proyectados de diabetes en el mundo (IDF, 2021).

La OMS (Organización Mundial de la Salud) registra a México como el tercer país que consume más azúcar en el mundo triplicando la ingesta diaria recomendada, esto debido principalmente al consumo de bebidas azucaradas. Como consecuencia, en México, más de 12 millones de personas entre niños y adultos padecen de enfermedades que se derivan de una dieta alta en azúcar, como la diabetes, posicionando a México en el 5to lugar en la escala mundial de diabetes (Carrizal et al., 2019). Por lo anterior, se han tomado medidas nacionales en el etiquetado de los productos como promoción de estilos de vida saludables, sin

embargo, el análisis del etiquetado no es claro, existen más de 100 formas de llamar al azúcar y no representa realmente la cantidad de azúcar que hay en el alimento. Según la organización mundial de la salud un alimento puede contener la leyenda bajo en azúcar si el producto no contiene más 2.5 g de azúcar por 100 mL o sin azúcar si contiene menos de 0.51 g de azúcar en 100 mL y si al producto no se le han añadido azúcares libres en el proceso de producción, sino que este es dulce “naturalmente” se agrega una leyenda que lo indique, por lo que saber la cantidad exacta de azúcares que existen dentro de una bebida y tener un control de su ingesta es prácticamente imposible (Revenga, 2019).

Para superar este desafiante aumento de la diabetes, la comunidad científica debe hacer enormes esfuerzos para desarrollar sensores de glucosa altamente eficientes, fácilmente accesibles y estables para monitorear el nivel de glucosa en las primeras etapas de la diabetes (Teymourian et al., 2020). Es por eso, que durante las últimas dos décadas, los científicos han fabricado constantemente materiales nanoestructurados avanzados para desarrollar sensores de glucosa con alta sensibilidad y selectividad (Wang et al., 2013; Hwang et al., 2018). Entre estos materiales nanoestructurados se encuentran los nanotubos de carbono, los nanoclusters metálicos y las nanopartículas.

En este trabajo de tesis se propone realizar un sensor nanoestructurado para el análisis de glucosa usando un método electroquímico.

Capítulo 2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

El sensor nanoestructurado de Cu/NTC en un sustrato de carbono vítreo permitirá la detección de glucosa por el método electroquímico.

2.2. Objetivos generales

Desarrollar un sensor nanoestructurado para la detección de glucosa por el método electroquímico.

2.3. Objetivos específicos

- Sintetizar nanotubos de carbono por el método de spray pirólisis.
- Funcionalizar los nanotubos de carbono sintetizados
- Caracterizar los NTC por difracción de rayos X (XRD).
- Fabricar un sensor mediante electrodeposición de Cu en un electrodo de carbono vítreo modificado con NTC.
- Caracterizar el sensor nanoestructurado para la detección de glucosa.
- Caracterizar el sensor fabricado mediante la técnica electroquímica voltametría cíclica con diferentes concentraciones de glucosa.

Capítulo 3. Marco teórico

3.1 ¿Qué es la nanotecnología?

La Nanotecnología es el diseño, la manipulación y aplicación de materiales, dispositivos y artefactos mediante el control de la forma, el tamaño y las propiedades de la materia a una escala nanométrica. Entre las disciplinas que la constituyen se encuentran la química, la física, la biología, la medicina y la ingeniería, entre otras (Mendoza y Rodríguez, 2007).



Figura 2. Comparación de tamaños en escala nanométrica (García, 2017).

Los materiales en la nanotecnología no se comportan como los átomos de los que están constituidos, ni como el material de gran volumen con el que se está familiarizado (NIH, 2022), se les conoce como nanomateriales y presentan propiedades especiales, estas nuevas propiedades se las confiere la escala, como se muestra en la Figura 2, por ejemplo, las propiedades mecánicas de un nanomaterial pueden crear estructuras más fuertes y resistentes, así como las propiedades térmicas haciendo que resistan temperaturas más altas, entre muchas otras, gracias a esto se han abierto una gran cantidad de campos de investigación con aplicaciones infinitas, algunas aún se encuentran bajo definición y

experimentación. La nanotecnología promete una nueva revolución industrial y científico-tecnológica (López, 2019).

3.2 Nanotubos de carbono

Un nanotubo de carbono (NTC) es una molécula con figura de tubo creada con átomos de carbono. Los nanotubos son constituciones cuyo diámetro es del orden del nanómetro (si se divide un centímetro en diez millones de partes iguales), y su extensión puede llegar hasta un milímetro, por lo que se establece una relación longitud-anchura, ya que el radio suele ser inferior a un par de nanómetros y, sin embargo, la longitud puede llegar a ser incluso de 10^5 nanómetros.

Una forma en la que puede existir el carbono es en la que los átomos de carbono presentan una hibridación intermedia entre la sp^2 y la sp^3 , siendo este el fullereno. Este tipo de hibridación posibilita que los átomos puedan coordinarse, formando hexágonos y pentágonos en estructuras tridimensionales cerradas. El fullereno más común es el C_{60} (60 átomos de carbono) es semejante a un balón de fútbol, aunque también se han descrito otros fullerenos: C_{76} ,... C_{100} , etc. Los NTC 's prestan también estas hibridaciones intermedias y pueden asemejarse a láminas de grafito enrolladas en forma tubular. Los nanotubos pueden existir como nanotubos monocapa (de una sola capa) o multicapa (varias capas concéntricas), como se muestra en la Figura 3 (Maubert et al., 2009).

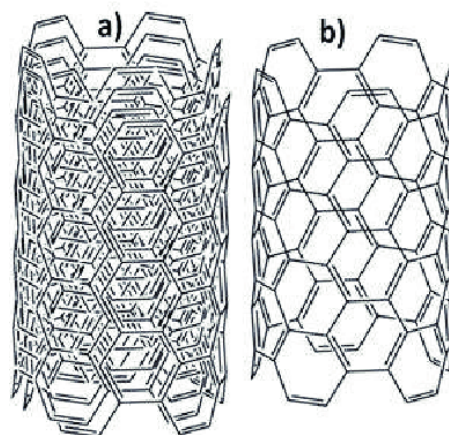


Figura 3. Representación de nanotubos de carbono, a) multicapa y b) monocapa.

Los NTC presentan una interesante mezcla de propiedades debido a su estructura, dimensionalidad, estabilidad química, mecánica y eléctrica. Los NTC funcionalizados pueden utilizarse como materia prima para reacciones en solución homogénea o para reacciones con especies biológicas que exigen que los nanotubos de carbono funcionalizados sean lo más dispersos en agua o en alcoholes. La funcionalización se puede describir como la alteración de propiedades por la adsorción de átomos o moléculas en las paredes exteriores de los nanotubos. Se pueden conseguir modificaciones en el dominio físico de la superficie de estas nanopartículas, como lo son la solubilidad y dispersión, las cuales representan importantes propiedades biológicas, ya que les proporciona una mejor interacción con moléculas biológicas (Andrade et al., 2012).

3.3 Nanoclusters de Cobre

Las nanopartículas metálicas (MNPs) generan un gran interés en la ciencia básica y aplicada debido a sus propiedades fisicoquímicas. Estas propiedades son distintas a las del mismo material masivo, y tiene alteraciones dependiendo su tamaño y forma. En consecuencia, es de gran importancia realizar una adecuada caracterización morfológica, estructural y química para poder entender su comportamiento (Azcarate, et al., 2022).

El cobre tiene un papel de vital importancia ya que es considerado uno de los metales más interesantes en las tecnologías modernas. Las nanopartículas de cobre han sido sintetizadas por diferentes técnicas en virtud de que se puede tener tamaño y morfología controlada de éstas, las variables más importantes a considerar son la relación molar, temperatura, pH, velocidad de agitación, entre otros, que dependen del método de síntesis. Existen varios procedimientos de obtención de nanopartículas, entre los cuales se encuentran: microemulsión, deposición al vacío, método del poliol, descomposición térmica, etc (Rodríguez, 2012).

Los Nanoclusters (NCs) metálicos están constituidos por unos cientos de átomos, éstos conforman un nuevo nanomaterial fotoluminiscente de gran atracción. Los nanoclusters son un tipo de nanopartícula metálica que cuando su tamaño

comienza a ser comparable con la longitud de onda de Fermi de un electrón, la estructura en bandas se rompe en niveles discretos de energía a causa de que en ese instante tanto el tamaño como en número de átomos comienza a ser limitado (Cruz, 2014).

Los nanoclusters metálicos de cobre (Cu) son utilizados para fabricar modernos y mejorados dispositivos de detección, específicamente, en sensores electroquímicos y biosensores. Se pueden lograr límites de detección bastante bajos por las características únicas que poseen (gran área superficial, y una excelente transferencia que incrementa la sensibilidad y selectividad cuando se adaptan en sensores electroquímicos) (Ricra, 2018).

3.4 Glucosa en los alimentos

La glucosa, mejor conocida como el azúcar en la sangre proviene de los alimentos que consumimos, y se encuentra en el torrente sanguíneo para ser transportada a todos los órganos y dentro de las células para su transformación en energía (ADA, 2021). Los hidratos de carbono presentes en la dieta están en forma de moléculas complejas como polímeros, polisacáridos o moléculas más sencillas, denominadas azúcares: monosacáridos o disacáridos. De todos los azúcares presentes en la dieta, los más importantes desde un punto de vista nutricional son: glucosa, fructosa, galactosa, maltosa, lactosa, sacarosa y trehalosa que son conocidos como azúcares naturales, estos se encuentran mayormente en frutas, verduras y algunos cereales (Plaza et al. 2013), sin embargo, también existen los azúcares añadidos que son aquellos que se agregan a ciertos alimentos y bebidas procesados al momento de fabricarse como el azúcar blanca, morena, jarabe de maíz, malta, melaza, etc, estos azúcares aportan un alto número de calorías sin valor nutricional alguno (Ekolo, 2020). Dependiendo de cómo el cuerpo reaccione a los alimentos con azúcar es como éstos se van a comportar en el torrente sanguíneo, por ejemplo, los azúcares añadidos suben la concentración de azúcar en sangre rápidamente, dificultando ser procesada por el cuerpo, algunos almidones como el arroz o el pan blanco suben el azúcar en sangre lentamente y la fibra ayuda a enlentecer la absorción del azúcar; la fibra en los alimentos favorece la descomposición lenta de hidratos de carbono, por lo que, no tiene lugar ese

aumento tan inmediato del azúcar en la sangre (Patterson, 2022). Es muy importante tener en cuenta que existen diferentes términos para llamar al azúcar, la Tabla I enlista los términos y una descripción de cada uno, estos nombres son encontrados en los ingredientes de las etiquetas de los productos.

Tabla I. Diferentes términos para llamar al azúcar.

Clase	Descripción
Azúcares totales	Todos los monosacáridos y disacáridos de la comida, sean de origen natural o añadidos.
Azúcares añadidos	Azúcares y jarabes que se añaden a los alimentos durante su procesamiento.
Azúcares libres	Todos los monosacáridos y disacáridos añadidos a los alimentos por el fabricante, más azúcares naturalmente presentes.
Azúcares refinados	Azúcares aislados, tales como componentes de los alimentos utilizados durante la fabricación.
Azúcares no-lácteos	Azúcares totales, menos lactosa en leche, productos lácteos y azúcares presentes en las estructuras celulares de las frutas y hortalizas.
Azúcar	Cualquier monosacárido o disacárido libre en un alimento.
Edulcorantes	Edulcorante consumidos directamente o como ingrediente alimentario, tales como sacarosa, de la caña de azúcar y remolacha, miel, dextrosa y algunos oligosacáridos.

3.5 Función de la glucosa en el organismo

La glucosa es un monosacárido fundamental en la naturaleza que suministra energía a las células de una amplia gama de organismos, que va desde los más simples como la levadura hasta los más complejos como el ser humano. Esto hace que el transporte de este azúcar al interior celular constituya un proceso sustancial

para el metabolismo energético y en consecuencia, para los procesos que mantienen la vida.

El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos grupos de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (sodium-glucose transporters o SGLT, por sus siglas en inglés) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (Glucose transporter o GLUT, por sus siglas en inglés). Los primeros se expresan especialmente en epitelios que se ocupan de la absorción y de la reabsorción de nutrientes, esto en, el epitelio del intestino delgado y el epitelio tubular renal respectivamente. Los GLUT se manifiestan en todas las células del organismo y posibilitan mover la glucosa de una sección a otra, como se ilustra en la Figura 4 (Castrejón, et al., 2007).

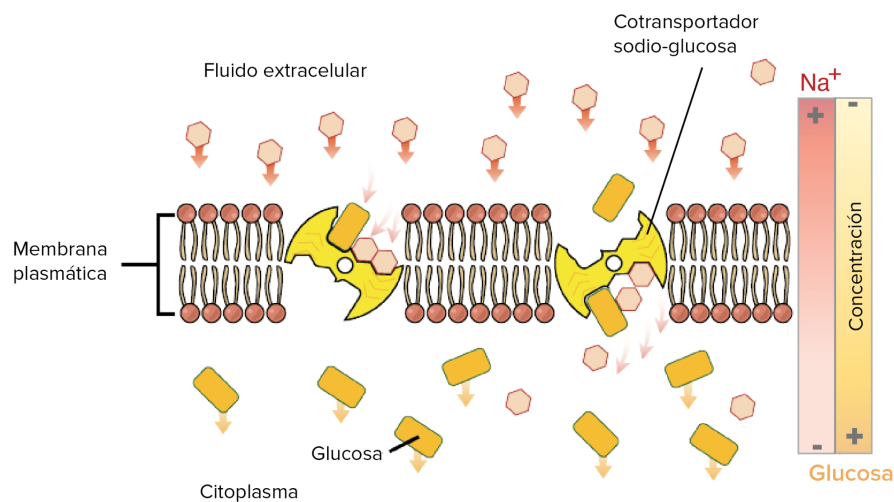


Figura 4. Transporte de la glucosa a través de la membrana celular (Ruiz, 2020).

Los transportadores de la glucosa son proteínas transmembrana que usan gradientes electroquímicos para mover moléculas entre los lados de la membrana y trabajan armónicamente con factores hormonales, de recepción y mensajeros de segundo orden para mantener la circulación de este metabolito en condiciones normales (Olano et al., 2019). Es decir, cuando comemos, nuestro cuerpo comienza a trabajar rápidamente para procesar la glucosa. Las enzimas comienzan el proceso de descomposición auxiliadas por el páncreas. Éste, produce hormonas tales como la insulina, que es parte fundamental de cómo nuestro cuerpo trata la glucosa. Cuando ingerimos alimentos, el cuerpo le comunica al páncreas que necesita liberar insulina para tratar el aumento del nivel de azúcar en la sangre (Luo et al., 2017).

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud han clasificado a los hidratos de carbono en dos diferentes categorías, según contribuyan o no a aumentar la glucosa en sangre, llamados hidratos de carbono glucémicos y fibra dietética. Los hidratos de carbono glucémico comprenden los azúcares, las maltodextrinas, los almidones y el glucógeno. La fibra dietética engloba a todos los elementos de la dieta que no son hidrolizables por el intestino delgado, al menos en su mayor parte, es decir polisacáridos no amiloideos, oligosacáridos y almidones resistentes (Plaza et al. 2013). En la Tabla II se muestra la clasificación de las diferentes presentaciones de la glucosa y su digestibilidad en el intestino.

Tabla II. Clasificación de azúcares y digestibilidad.

Clase	Subgrupo	Componentes	Monómeros	Digestibilidad
Azúcares	Monosacáridos	Glucosa Galactosa Fructosa		+ + +
	Disacáridos	Sacarosa Lactosa Trehalosa Maltosa	Glucosa, Fructosa Glucosa, galactosa Glucosa Glucosa	+ ± + +
Oligosacáridos	Maltooligosacáridos	Maltodextrinas	Glucosa	+
	Otros oligosacáridos	Δ-Galactósidos Fructooligosacáridos Polidextrosas Dextrinas resistentes	Galactosa, Fructosa Fructosa, Glucosa Glucosa Glucosa	- - - -
Polialoholes	Maltitol, sorbitol, xilitol, lactitol			+ o -
Polisacáridos	Almidones	Amilosa Amilopeptina Almidones modificados Almidones resistentes Insulina	Glucosa Glucosa Glucosa Glucosa Fructosa	± ± - - -
	Otros polisacáridos	Celulosa Hemicelulosa Pectinas Otros hidrocoloides	Glucosa Variable Ácidos urónicos Variable	- - - -

Digestibilidad en el intestino delgado: + digestible, ± mayormente digestible, + o - parcialmente digestible, - no digestible.

Como pasa con la mayoría de las condiciones médicas, es más fácil tratar los problemas de la glucosa antes de que avancen demasiado, una alternativa es medir los niveles de glucosa en los alimentos antes de ser consumidos. Los niveles saludables de glucosa en la sangre son parte importante de mantener un cuerpo operando de manera óptima. Es necesario consumir una dieta saludable, bien balanceada y complementada con ejercicio. Sin embargo, para ciertas personas, esto ya no es suficiente. Las personas que padecen de diabetes tienen problemas para conservar sus niveles de glucosa saludables y consistentes, por lo que

mantener monitoreados sus niveles de glucosa antes y después de su ingesta es fundamental para la salud, ya que la condición incrementa el riesgo de problemas y complicaciones médicas (Luo et al., 2017).

Capítulo 4. Antecedentes

La diabetes requiere un seguimiento y control cuidadoso de los niveles de glucosa en el cuerpo, es por eso, que mantener un registro y control de la glucosa juega un papel importante en el diagnóstico clínico. Actualmente, los métodos para la detección de glucosa se pueden clasificar en tres categorías (Susana et al., 2022; Laha et al., 2022):

- a) Invasivos (I): Son dolorosas, monitorean los niveles de glucosa en la sangre, como las pruebas de laboratorio y los glucómetros.
- b) Mínimamente Invasivos (MI): son aquellas que necesitan extraer algún tipo de líquido del cuerpo para medir la concentración de glucosa a través de una reacción enzimática, como microaguja y microdiálisis
- c) No Invasivos (NI): No son dolorosas, se dividen en detección óptica, detección acústica, detección electromagnética y sensores basados en nanomateriales (sensores electroquímicos).

En la tabla III se muestran ejemplos y características de cada uno de estos métodos. A su vez, los sensores basados en nanomateriales o sensores electroquímicos se pueden clasificar en dos tipos; sensores *enzimáticos* y sensores *no enzimáticos*.

4.1 Sensor no enzimático

Como se mencionó en el párrafo anterior, los sensores electroquímicos se pueden clasificar en dos tipos; enzimáticos y no enzimáticos. Los sensores electroquímicos enzimáticos o monitoreo enzimático continuo de glucosa (Continuous Glucose Monitoring o CGM por sus siglas en inglés) son altamente

selectivos y sensibles, pero sufren de una corta vida útil y deformación enzimática. Los sensores electroquímicos no enzimáticos (CGM no enzimático) tienen aplicaciones comerciales más extensas debido a su excelente selectividad, alta sensibilidad (Fang et al., 2021), estabilidad adecuada, reproducibilidad y pueden ser miniaturizados (Batvani et al. 2022).

Tabla III. Métodos utilizados para detección de glucosa.

MÉTODO	CARACTERÍSTICAS	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Invasivos	Monitorean los niveles de glucosa en la sangre. Son dolorosas para el paciente, utilizan una jeringa o un pinchazo en el dedo, proporcionan un alto grado de precisión.	Pruebas de laboratorio	Utiliza una muestra de sangre de 1,5 mL, no es un método portátil y no se puede operar en casa.
		Glucómetros	Se basa en un pinchazo en el dedo para obtener una gota de sangre que se unta en una tira reactiva, es muy utilizado porque está disponible en el hogar.
Mínimamente Invasivos	Extraen algún líquido del cuerpo (lágrimas, sangre, etc) para medir la concentración de glucosa a través de una reacción enzimática. Poco dolor al paciente.	Microaguja	Se utiliza para obtener muestras intersticiales con mínima intervención y dolor para el paciente. Detección y análisis rápidos de fluidos corporales y la adquisición de información de los niveles de glucosa.
		Microdiálisis	Se utiliza un sensor sobre la piel del paciente, utiliza la enzima GOx, se basa en el flujo de una solución buffer a través de la fibra microporosa de la piel para obtener la concentración del tejido adiposo, se compara la diferencia en la concentración de glucosa entre la solución que fluye y el líquido subcutáneo.
No invasivos	No son dolorosas, se basa en sensores con técnicas ópticas, son fáciles de operar, y son de bajo costo.	Espectroscopia óptica	Comprenden técnicas que trabajan en las bandas infrarroja y óptica del espectro, aprovechan las propiedades de reflexión, absorción y dispersión de la luz al atravesar medios biológicos. Utiliza sensores ópticos, como fotodiodos, para detectar la intensidad de la luz transmitida o reflejada.
		Espectroscopia fotoacústica	Combina la detección acústica y la excitación óptica. El calentamiento de la solución ocurre por la excitación óptica de las moléculas de glucosa en la sangre y da como resultado la expansión térmica de la región de interacción óptica, y se convierte en señales eléctricas para determinar la concentración de glucosa.
		Detección electromagnética	El aumento o disminución de la concentración de glucosa se relaciona a la permitividad del plasma sanguíneo. Esto da el valor de la concentración de glucosa como potencia eléctrica medida. Aprovechan las propiedades dieléctricas de la glucosa a bajas frecuencias utilizando pequeñas cantidades de radiación electromagnética, corriente y ultrasonido
		Sensores basados en nanomateriales	Se utilizan nanomateriales como oro metálico, plata, cobre, óxido de cobre, óxido de hierro hasta compuestos poliméricos, nanotubos de carbono y grafeno. Se usan para la detección de los niveles de glucosa en la orina, la saliva, el sudor y las lágrimas humanas.

Asimismo, existen numerosas ventajas al utilizar métodos electroquímicos para la detección de glucosa sin utilizar enzimas, como la estabilidad, la sencillez, la reproducibilidad, el bajo costo y el hecho de que no tiene limitación de oxígeno (Kang et al., 2007).

La actividad de la glucosa oxidasa (GOx) puede verse sencillamente perjudicada por la temperatura, el pH, la humedad y los productos químicos tóxicos. Además, se requiere un procedimiento complicado, que comprende adsorción, reticulación, atrapamiento y electropolimerización, para poder inmovilizar la enzima en el electrodo sólido, y esto puede reducir la actividad de la GOx. La detección electroquímica de la glucosa por métodos no enzimáticos se fundamenta en la electrooxidación directa de la glucosa en el electrodo modificado (WE, *Work Electrode*) (Tiwari et al., 2022).

Aunque los sensores de glucosa basados en enzimas se encuentran más comúnmente en el mercado de detección de glucosa, la falta de fuente de oxígeno de las enzimas en repetidos usos impulsa a los investigadores a explorar materiales alternativos para la detección de glucosa no enzimática (Castrejón et al., 2007).

4.2 Materiales usados en los sensores no enzimáticos

4.2.1 Óxidos metálicos

Existen diferentes materiales metálicos para la elaboración de sensores de glucosa no enzimáticos (Figura 5), entre los más comunes se encuentran los óxidos férricos, óxidos de titanio, óxidos de níquel, óxidos de cobre, compuestos metálicos, sus aleaciones y nanopartículas metálicas decoradas sobre nanotubos de carbono, grafeno, aerogeles (Shakiba et al., 2022), entre otros;

Los mecanismos de detección y principios de funcionamiento de los sensores de glucosa no enzimáticos que se basan en materiales metálicos cambian según el material que se esté analizando, entre los más comunes se encuentran los óxidos

metálicos activados por iones de hidróxido, los que funcionan a un pH neutro gracias a la reacción que ocurre en la superficie del metal, la formación de la barrera de Schottky en la interfaz de un metal y óxido de metal cuando entra en contacto con un metal noble. Los óxidos metálicos se han estudiado extensamente en ambientes alcalinos para la detección de glucosa en sensores no enzimáticos con sensibilidad y selectividad mejoradas. Escasos óxidos metálicos como el *óxido de cobre* han presentado tener la capacidad de oxidar la glucosa en pH neutro, lo que ofrece una gran promesa para aplicaciones de detección de glucosa (Dong, et. al., 2021).

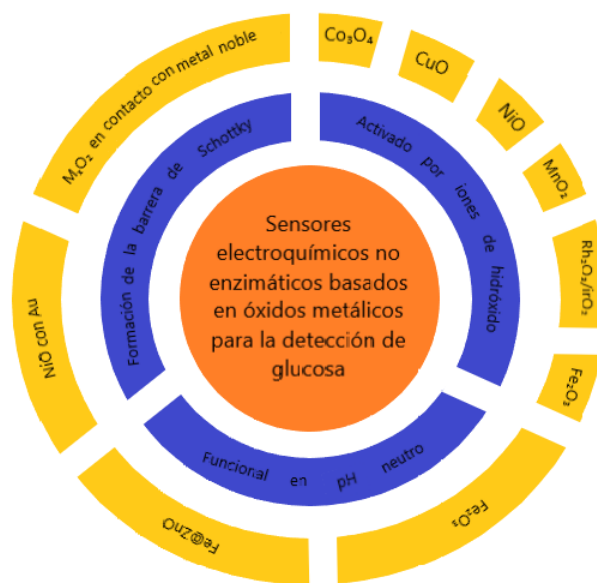


Figura 5. Sensores no enzimáticos para la detección de glucosa (Dong, et al, 2021)

4.2.2 Electrodo

De acuerdo a la literatura (Mohammadpour et al., 2022; Kang et al., 2007; Wang et al., 2008; Zhuang et al., 2008) en los sensores de glucosa no enzimáticos se han usado electrodos como reemplazo de las enzimas (Shakiba et al., 2022). Por ejemplo, Beden et al, 1996 utilizaron electrodos de platino (Pt), Nagy et al., 2001, Torto et al., 1999, utilizaron electrodos de cobre (Cu), Eramo et al., 1999, electrodos modificados con Cu, talio (Tl), plomo (Pb), bismuto (Bi), trióxido de tungsteno (WO_3)

y Sun et al., 2001 electrodos con aleación de Pt-Pb. Sin embargo, sus aplicaciones son limitadas porque la superficie de los electrodos se contamina durante las mediciones electroquímicas. Por otro lado, Zhang et al., 2011, Gao et al., 2014 y Liu et al., 2015 reportaron que el uso de un electrodo de carbono vítreo decorado con NTCs puede aumentar la respuesta amperométrica y de esta forma mejorar la resolución y sensibilidad de los sensores de glucosa

4.2.3 Nanoestructuras híbridas basados en la combinación de nanoclusters de metal y nanotubos de carbono

Desde hace unos años, los nanomateriales como los nanotubos de carbono y los nanoclusters metálicos de transición han tenido numerosos usos como sensores y biosensores (Kang et al., 2007)).

Los sistemas de carbono nanoestructurados, como los NTC, el grafeno y los sensores de glucosa a base de carbono vítreo, son los materiales más investigados para la detección de glucosa gracias a sus diferentes propiedades, como gran área superficial, mejor conductividad, biocompatibilidad y estabilidad química (Tiwari et al., 2022).

Por su parte, los clusters metálicos de menor tamaño han manifestado actividad catalítica no exhibida por su análogo masivo ni por las nanopartículas, esto genera grandes promesas para su posible aplicación como catalizadores. Los cálculos mecano-cuántico muestran que dicha actividad está basada en el bajo número de coordinación de los átomos del cluster. Por otra parte, varios tipos de cluster metálicos han revelado tener una gran y selectiva actividad catalítica cuando son depositados en un soporte adecuado (Osorio, 2017). Los híbridos basados en la combinación de metal y nanotubos de carbono se han posicionado como la nueva tendencia para producir un efecto sinérgico en la detección de glucosa debido a la destacada actividad catalítica del metal y las propiedades excepcionales de los materiales de carbono, como la gran área superficial, excepcional conductividad eléctrica y excelente resistencia química (Mai et al., 2019).

Por ejemplo, el Cu es uno de los catalizadores metálicos ampliamente investigados y su electrodeposición se ha estudiado en varias nanoestructuras de carbono (Ghodbane et al., 2007). Además, los nanomateriales a base de cobre se encuentran entre las nanoestructuras más estudiadas en aplicaciones de sensores y biosensores debido a su alta eficiencia, baja toxicidad, bajo costo, estabilidad a largo plazo y alta actividad catalítica.

Entre los trabajos que utilizan nanoestructuras de carbono con nanoclusters de metal se encuentra el trabajo de Zhang et al., 2008, en el cual sintetizaron nanoestructuras con diferentes morfologías de CuO para la detección de glucosa, sin embargo, esta síntesis involucra múltiples pasos complicados.

Igualmente, en el trabajo de Yang et al., 2010, sintetizaron nanotubos de carbono crecidos sobre un sustrato Ta usando CVD (depósito químico de vapor) y después se depositaron electroquímicamente nanocubos de Cu sobre los NTCs mediante una técnica potencioestática catódica simple, demostrando que el nanocompuesto Cu-CNTs exhibe alta sensibilidad y estabilidad, respuesta rápida con un amplio rango lineal, un límite de detección bajo y buen rendimiento en la detección del contenido de glucosa en suero sanguíneo.

También, en otro estudio reportado por Kang et al., 2007 realizaron un sensor no enzimático de glucosa con oxidación catalítica mediante la electrodeposición de nanoclusters de Cu en un electrodo modificado con nanotubos de carbono solubilizados con Nafion (Nf). Este sensor se utilizó para el análisis de la glucosa en muestras de sangre real, y proporciona alta sensibilidad y estabilidad, rápida respuesta actual, buena reproducibilidad y selectividad. Estas cualidades hacen del electrodo Cu-NTCs un candidato prometedor para detección de glucosa sin enzimas

Es por eso, que en este trabajo de tesis se propone realizar un sensor no enzimático constituido de un electrodo de carbono vítreo decorado con NTCs y nanopartículas de cobre para la detección de glucosa, ya que la sinergia entre las nanopartículas de cobre y los nanotubos de carbono podrían aumentar la respuesta amperométrica y así mejorar la resolución y sensibilidad del sensor.

Capítulo 5. Técnicas de caracterización

5.1 Electroquímica

La electroquímica es un campo de la química que se encarga de estudiar la transformación entre la energía eléctrica y la energía química. Dicho de otra manera, las reacciones químicas que ocurren en la interfase de un conductor eléctrico (llamado electrodo, que puede ser un metal o un semiconductor) y un conductor iónico (electrolito) pudiendo ser una disolución o un sólido (Chang, 2013). Para realizar este tipo de mediciones se requiere un potencióstato conectado a una celda electroquímica que se compone de tres electrodos que se encuentran sumergidos en una solución (electrolito). Los electrodos son: Electrodo de trabajo (WE), electrodo de referencia (RE) que permite obtener las mediciones del electrodo de trabajo manteniendo el potencial constante y el contraelectrodo (CE) que frente al electrodo de trabajo permite registrar las mediciones de corriente, como se muestra en la Figura 6 (Ramírez, 2020).

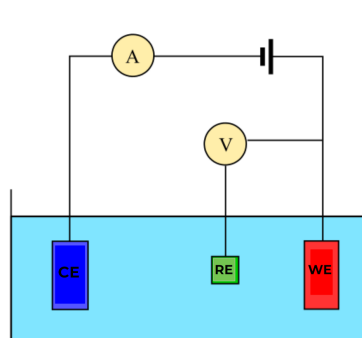


Figura 6. Celda electroquímica.

5.2 Voltametría cíclica

La voltametría cíclica (CV) es una de las técnicas electroquímicas más versátiles para el análisis de diferentes especies electroactivas es por eso que su aplicación se ha expandido en múltiples campos, hoy en día se utiliza para investigaciones en química inorgánica, orgánica, bioquímica, entre otros. A este procedimiento también se le conoce como "espectroscopía electroquímica" ya que los voltamogramas que se obtienen son característicos y proporcionan información irrefutable de las propiedades electroquímicas individuales de los sistemas redox.

Por medio de la voltametría cíclica se puede obtener información específica de los medios de transferencia de electrones. Asimismo, se puede estudiar la conducta reversible o irreversible de un par redox, así como definir el número de electrones transferidos en una oxidación o reducción, y el mecanismo de la reacción, entre otros factores (Flores, 1995).

5.3 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X proporciona información específica de las diferentes estructuras tridimensionales en estado sólido de muestras cristalinas de compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos, basándose en la descripción geométrica, distancias y ángulos de enlace. Asimismo, es posible obtener información acerca de los empaquetamientos e interacciones intermoleculares del material. Dependiendo de la distribución interna que tienen los átomos, los sólidos se pueden clasificar en amorfos, policristalinos y cristalinos, como se muestra en la Figura 7. Los sólidos amorfos no tienen una estructura atómica definida. Los policristalinos están divididos por regiones que contienen estructuras propias de tamaños y orientaciones variables. Los sólidos cristalinos se diferencian porque sus átomos constituyentes se encuentran distribuidos de forma periódica a través del cuerpo (Macías, 2018).

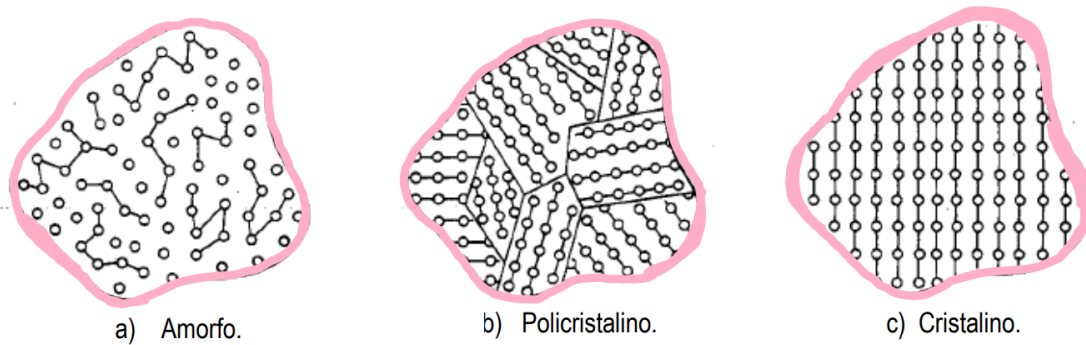


Figura 7. Clasificación del estado sólido de la materia (De la Rosa, 2010).

El orden espacial y el tamaño de los cristales pueden ser evidente mediante la difracción de rayos X. Cuando el haz de rayos X choca sobre la superficie de un sólido con orden periódico se crea una infracción explicada por la *Ley de Bragg* (Figura 8), la cual se describe con la ecuación:

$$n\lambda = 2d \text{ Sen}\theta \quad (1)$$

En donde d es la distancia interplanar de la red cristalina, θ (theta) es el ángulo de dispersión de los rayos X, λ (lambda) es la longitud de onda de los rayos X y n es un número entero (orden de reflexión) (Wormald, 1979).

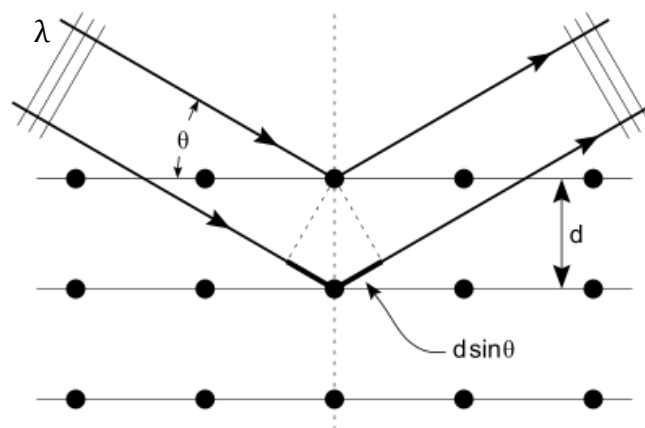


Figura 8. Ley de Bragg.

La ley de Bragg, nos dice que a ciertas longitudes de onda dadas los rayos X se amplifican a ciertos ángulos de dispersión. Por lo tanto, a partir de estos ángulos

de deflexión se puede calcular la distancia interplanar de la red cristalina. Cada uno de los planos corresponde a un pico de intensidad en el patrón de difracción si se cumple la condición de Bragg (Téllez, 2019).

La difracción de rayos X es una de las técnicas más versátiles para el análisis cualitativo y cuantitativo de compuestos cristalinos. La información obtenida incluye tipos de fases cristalinas, estructura de las mismas, grado de cristalinidad, cantidad de contenido amorfo, tamaño y orientación de cristales (Moreno, et al., 2015).

Capítulo 6. Materiales y Metodología

6.1 Materiales

El ferroceno ($C_{10}H_{10}Fe$), sulfato de sodio (Na_2SO_4), hidróxido de sodio ($NaOH$) y el Nafion fueron obtenidos de Sigma Aldrich (ST. Louis, MO, Estados Unidos). El Tolueno (C_7H_8) y el ácido clorhídrico (HCl) se obtuvieron de Golden Bell (Zapopan, Jalisco, México). El ácido nítrico (HNO_3) y el ácido sulfúrico (H_2SO_4) se obtuvieron de Faga Lab (Mocorito, SL, México). La D-glucosa se adquirió de Alfa Aesar (Haverhill, Massachusetts, Estados Unidos) y el sulfato cúprico ($CuSO_4$) se obtuvo de Hycel (Zapopan, Jalisco, México).

6.2 Síntesis de Nanotubos de Carbono

La síntesis de nanotubos de carbono fue realizada mediante el método de Spray pirólisis (Figura 9), primeramente se preparó una solución compuesta de 571 mg de ferroceno y 26 mL de tolueno, seguido se sometió a un baño ultrasónico por 10 minutos, la solución sonicada se transfirió a una jeringa de 30 mL la cual se

acopló al nebulizador que hace pasar en forma de microgotas la solución previamente preparada auxiliado de un gas de purga (Ar) por el tubo de cuarzo que se colocó dentro del horno tubular a 850° C. Al terminarse la solución de la jeringa se apagó el horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Para obtener los NTC se retiró el tubo de cuarzo del horno y se raspó por dentro con ayuda de una espátula, los polvos negros obtenidos se recolectaron en un vial de 15 mg.

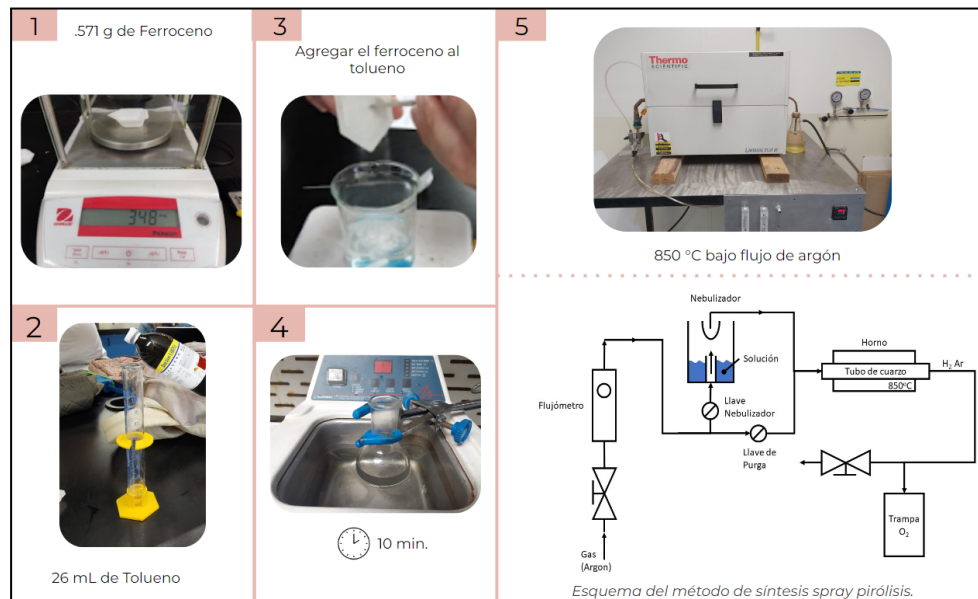


Figura 9. Síntesis de Nanotubos de Carbono.

6.3 Funcionalización de NTC para obtener grupos carboxílicos

Primero se calcinaron 340 mg de NTC a 400° C durante 30 minutos, posteriormente se suspendieron en 60 mL de ácido clorhídrico 6 M en un baño ultrasónico por 4 horas para eliminar impurezas o restos de ferroceno; esta suspensión se dejó reposar por 12 horas, los NTC se precipitaron y se eliminó el sobrenadante.



Figura 10. Funcionalización de NTC.

Después se tomaron 170 mg de NTC previamente lavados y se suspendieron en una solución de 20 mL de ácido nítrico y 40 mL de ácido sulfúrico en un baño ultrasónico por 4 horas. Al terminar el tiempo de funcionalización se procedió a retirar el ácido por medio de un filtrado con bomba de vacío y filtro de celulosa, después se agregó un litro de agua para subir el pH de los NTC y eliminar restos de ácido (Figura 10).

6.4 Caracterización de los NTC por difracción de rayos X (XRD)

La caracterización de los NTC por XRD se realizó con el difractómetro de rayos XD2 Phaser (Figura 11) para obtener su fase cristalina. Las muestras de NTC prístinos y funcionalizados fueron molidos en un mortero antes de colocarlos en el portamuestras para entrar al equipo. Los espectros de rayos X o difractogramas se recolectaron en el intervalo $10^\circ \leq 2\theta \leq 75^\circ$, empleando una rapidez de escaneo de 0.2° cada 0.5 segundos, a temperatura ambiente (25°C).



Figura 11. Difractómetro de rayos XD2 Phaser.

6.5 Fabricación del sensor

6.5.1 Preparación del electrodo de carbono vítreo

Se utilizó un electrodo de carbono vítreo (GCE) para preparar el sensor, Figura 12. Primeramente se pulió al electrodo con polvo de óxido de titanio durante 30 minutos haciendo círculos sobre una fibra de pulir, seguido se enjuagó con agua destilada. Una vez limpio el electrodo se ultrasonizó por 10 minutos en 15 mL de solución de HNO_3 , etanol y agua bidestilada (1:1, v/v) y se dejó secar a temperatura ambiente. Posteriormente, se dispersó 1.0 mg de NTC funcionalizados en 65 μL de Nafion (Nf) al 0.5% (NTC-Nf), después se agregaron 15 μL de la solución de NTC-Nf auxiliados de una micropipeta a la superficie del electrodo y se dejó secar a temperatura ambiente.

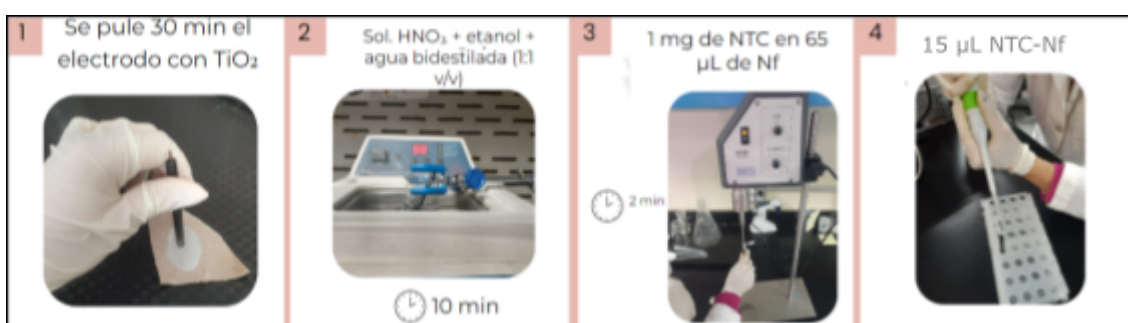


Figura 12. Preparación de electrodo de NTC-Nf (electrodo modificado).

6.5.2 Preparación de electrolito para el depósito de Cu

La preparación del electrolito se realizó de la siguiente manera: se pesaron 35.6 mg y 8 mg de Na_2SO_4 y CuSO_4 respectivamente y se disolvieron en 25 mL de agua desionizada, seguido se sonicó la solución por 10 minutos.

6.5.3 Electrodeposición de Cu sobre el electrodo

Para realizar el electrodeposición de Cu, se utilizó una celda electroquímica conectada al equipo CHI920C Scanning Electrochemical Microscope (Figura 13). La celda estaba formada con tres electrodos sumergidos en una solución de Na_2SO_4 con CuSO_4 (electrolito).

1. Un electrodo de plata/Cloruro de plata (Ag/AgCl (3M KCl)) como electrodo de referencia (RE)
2. Un electrodo de platino como contraelectrodo (CE)
3. Un electrodo de carbono vítreo con NTC-Nf (electrodo modificado) como electrodo de trabajo (WE)

Una vez conectados los tres electrodos al equipo CHI920C; se procedió a realizar una voltametría multicíclica con una ventana potencial 0.6 V a -0.6 V, por 30 ciclos a una velocidad del barrido de 100 mV s^{-1} . Finalmente, el electrodo Cu/NTC-Nf se enjuagó con agua desionizada, se secó a temperatura ambiente y para su almacenamiento se refrigeró a 4°C para su posterior uso en las mediciones glucémicas. Para evitar confusión de nomenclatura, de ahora en adelante al electrodo Cu/NTC-Nf se le llamará Cu/NTC.

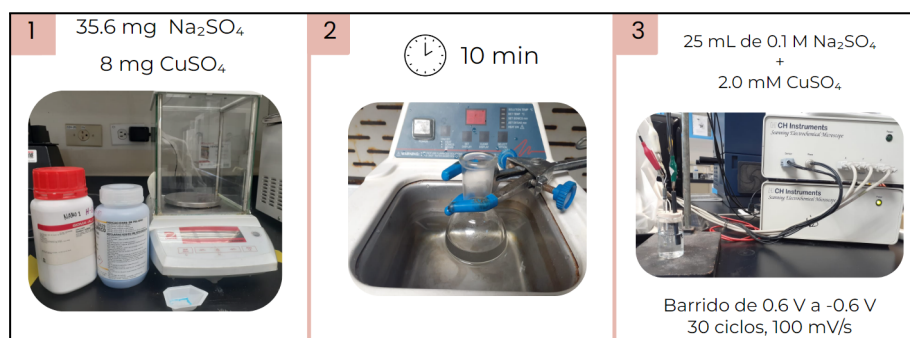


Figura 13. Preparación de electrolito y electrodeposición de Cu al electrodo modificado.

6.6 Pruebas electroquímicas del sensor (Mediciones de glucosa)

6.6.1 Preparación de soluciones con diferentes concentraciones de glucosa.

Se prepararon 8 soluciones con NaOH al 20 mM cada una con diferente concentración de D-glucosa (1, 5, 10, 15, 25, 50, 100, 250) μM con la finalidad de conocer la sensibilidad a la glucosa del sensor.

6.6.2 Calibración electroquímica con diferentes concentraciones de glucosa.

Las mediciones de glucosa se realizaron con el electrodo preparado Cu/NTC y refrigerado anteriormente, y se utilizó también el equipo CHI920C para determinar las diferentes concentraciones de glucosa.

Para realizar esta calibración, se llevó a cabo una voltametría cíclica con una ventana potencial de -1.3 V a 1.3 V y una velocidad de barrido de 50 mV s^{-1} , con el mismo arreglo de celda electroquímica y usado para cada una de las 8 soluciones preparadas previamente, comenzando con la de menor concentración de glucosa

(1 μ M) y finalizando con la más concentrada (250 μ M), enjuagado los electrodos y la celda con agua desionizada entre mediciones, para evitar contaminación por acarreo entre mediciones.

Capítulo 7. Resultados y discusión

7.1 Caracterización de XRD

La naturaleza cristalina de los NTC fue confirmada por estudios XRD. En la figura 14 se muestran los difractogramas de los nanotubos de carbono prístinos. Se puede observar que el patrón de difracción de los NTC prístinos muestran los picos típicos en 26.3° y 43.7°, correspondientes a los reflejos del grafito en (002) y (100) (Joint committee of Powder Diffraction studies (JCPDS) # 96-101-1061) (Chen, 2011).

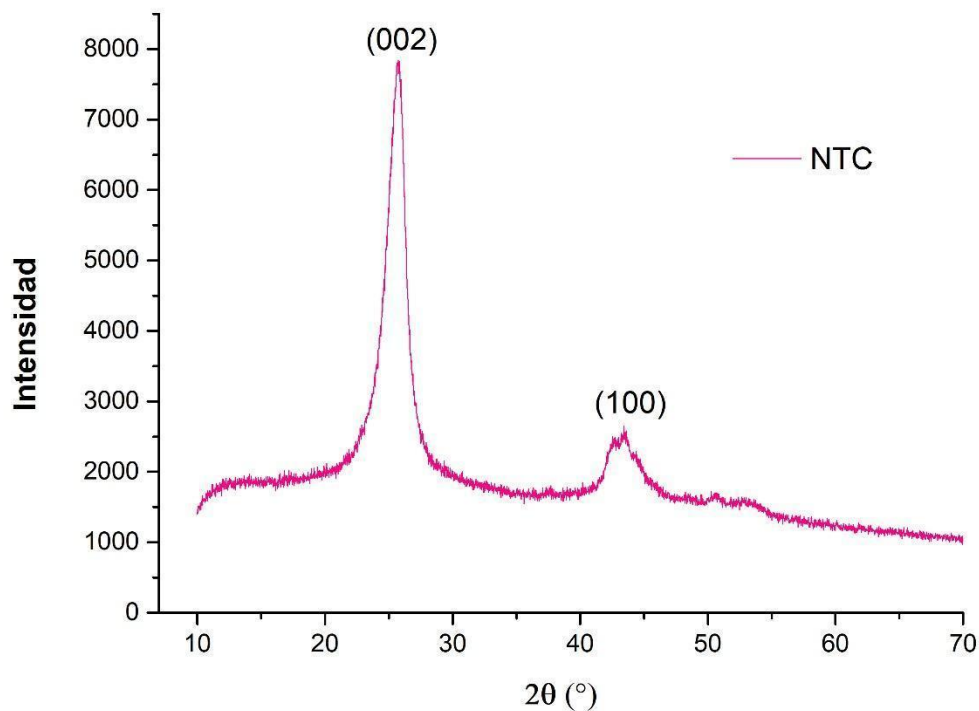


Figura 14. XRD de NTC prístinos.

En la figura 15 se muestran los nanotubos de carbono funcionalizados. De acuerdo al difractograma se observa que los picos de los NTC funcionalizados presentan también los picos característicos de los NTC prístinos (figura 14). Además se observa que los nanotubos funcionalizados se muestran con menor intensidad que los nanotubos prístinos, esto se debe a la formación de los grupos carboxílicos en los NTC. También se observa otro pico en 30° , debido al proceso de funcionalización, en el cual se utilizaron diferentes ácidos, como ácido sulfúrico.

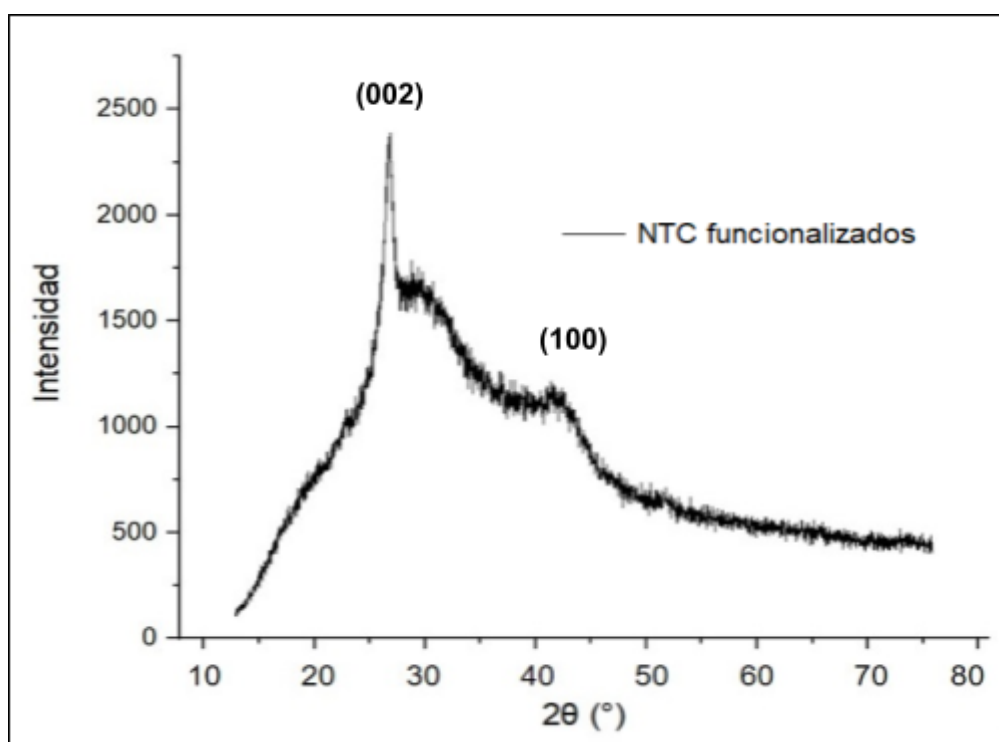


Figura 15. XRD de NTC funcionalizados.

7.2 Respuesta electrocatalítica de la glucosa

La concentración de glucosa se midió mediante voltametría cíclica. En la Figura 16 se muestran los resultados obtenidos para diferentes concentraciones de D-glucosa: 1, 5, 10, 15, 25, 50, 100 y 250 μM en medio alcalino; las curvas fueron obtenidas en el rango potencial de -1.3 V a 1.3 V, la oxidación de la glucosa se puede observar dentro del potencial 1 V a 1.3 V.

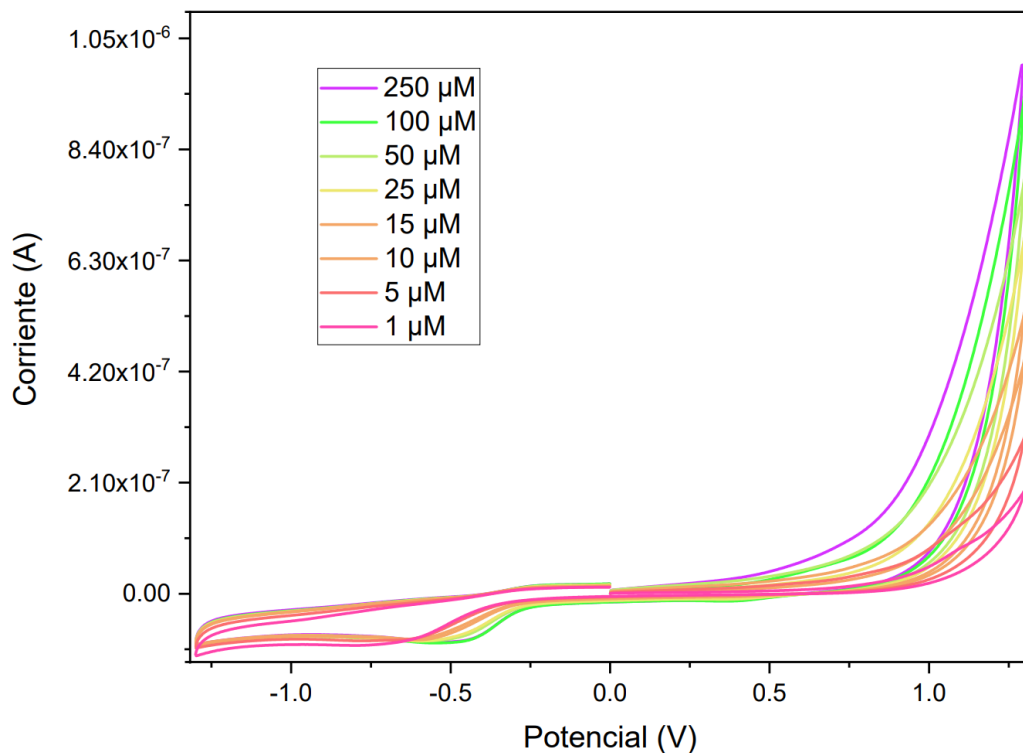


Figura 16. CV del electrodo modificado a diferentes concentraciones de glucosa.

Se puede observar que la corriente aumenta con la concentración de glucosa, esto se puede deber a que hay más oxidación de glucosa al haber más masa, por lo que hay más movimiento de electrones generando así más corriente.

Capítulo 8. Conclusiones

- Se sintetizaron exitosamente nanotubos de carbono mediante la técnica de spray pirólisis.
- Se logró la funcionalización de los nanotubos de carbono con ácido nítrico y ácido sulfúrico formando grupos carboxílicos.

- Se electrodepositó cobre sobre la matriz de NTC mediante una serie de voltametrías cíclicas.
- Se modificó un electrodo de carbón vítreo con NTC y nanoclusters de cobre.
- Los resultados obtenidos en este trabajo indican que la presencia de nanoclusters de cobre depositados en los nanotubos funcionalizados mejoran la oxidación de la glucosa en un medio alcalino a temperatura ambiente bajo una ventana potencial de 1.3 V a -1.3 V.
- El sensor fabricado midió concentraciones de 1 μ M hasta 250 μ M.
- Se caracterizó el nanocompuesto por voltametría cíclica (CV).
- El tamaño de la curva en el voltamograma aumenta en relación con las concentraciones de glucosa.
- Se cumplió la hipótesis de este trabajo de tesis al comprobar que el sensor no enzimático de nanoclusters de Cu/NTC en electrodos de carbón vítreo permitió la detección de glucosa por métodos electroquímicos.

Capítulo 9. Trabajo futuro

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, se proponen las siguientes perspectivas:

- Realizar más caracterizaciones físicas del nanocompuesto para tener un estudio más certero de las propiedades de los materiales estudiados.

- Variar la concentración de glucosa, para establecer la concentración mínima y máxima en la que funciona el sensor.
- Realizar pruebas de selectividad y sensibilidad en líquidos comerciales.
- Realizar pruebas de reproducibilidad y vida útil.
- Elaborar un dispositivo portátil.

Reconocimientos

Los autores agradecen a la Universidad Autónoma de Baja California por las mediciones de XRD y electroquímicas.

Bibliografía

ADA. (2021) “La glucosa (azúcar) en la sangre puede marcar una gran diferencia | ADA.” *American Diabetes Association*, <https://diabetes.org/la-glucosa-azucar-en-la-sangre-puede-marcar-una-gran-diferencia>. Accesado 13 Noviembre 2022.

Andrade, M., López, L., Sáenz, A. (2012). Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 9-18.

Azcarate, J., Aagaard, N., Zelaya, E. (2022). Nanopartículas Metálicas: Coalescencia Orientada Inducida por el haz de electrones del TEM. *Física de metales*. Sitio web: <https://fisica.cab.cnea.gov.ar/metales/nanoparticulas-metalicas-coalescencia-orientada-inducida-por-el-haz-de-electrones-del-tem/>

Batvani, N., Alimohammadi, S., Ali, M. (2022). Nonenzymatic glucose sensor design based on carbon fiber ultra-microelectrode: Controlled with a manual micro adjuster, *Analytica Chimica Acta*, 1209, 339845. doi: 10.1016/j.aca.2022.339845.

Beden, B., Largeaud, F., Kokoh, K., Lamy, C. (1996). Fourier transform infrared reflectance spectroscopic investigation of the electrocatalytic oxidation of D-glucose: Identification of reactive intermediates and reaction products, *Electrochim. Acta* 41. 701–709. doi: 10.1016/0013-4686(95)00359-2

Carrizal, P.V.A. (2019). Industria Azucarera y consumo en México. *El consumidor*, no. 513, 66-67. PROFECO, https://issuu.com/profeco/docs/revista_del_consumidor_noviembre_20_78e7e72f07c02b.

Castrejón, V., Carbó, R., Martínez, M. (2007). Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *Rev. Educ. Bioquímica*, 26(2), 49-57.

Chang, R. (2013). *Química. 11va edición. Electroquímica*. Ed. McGraw Hill.

Chen, M.L, Oh W.C., (2011). Synthesis and highly visible-induced photocatalytic activity of CNT-CdSe composite for methylene blue solution. *Nanoscale Res Lett* 6,398.

Cruz, M. (2014). *Síntesis, caracterización y empleo de Nanoclusters de Oro en el desarrollo de un inmunoensayo fotoluminiscente: aplicación a la determinación de IgE*. [Tesis de maestría, Universidad de Oviedo]. Repositorio Institucional de la Universidad de Oviedo. <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/28001>

De la Rosa B. V.A. (2010). “Estudio del efecto de la temperatura y la relación estequiométrica en las propiedades ópticas de Películas de CdSe crecidas.” Tesis IPN.

Dong, Q., Ryu, H., Lei, Y. (2021). Metal oxide based non-enzymatic electrochemical sensors for glucose detection. *Electrochimica Acta*, 370, 137744.

Ekolo. (2020). "Características de los Azúcares Naturales y Artificiales | Blog <https://www.ekolo.es/blog/consejos-saludables/azucares-naturales-y-artificiales>.
Accesado 13 Noviembre 2022.

Eramo, F., Marioli, J., Arevalo, A., Sereno, L. (1999) HPLC Analysis of Carbohydrates with Electrochemical Detection at a Poly-1-naphthylamine/Copper Modified Electrode, *Electroanalysis*, 11, 481–486.

Fang, I., Cai, Y., Huang, B., Cao, Q., Zhu, Q., Tu, T., Ye, X., Liang, B. (2021) A highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on Cu/Cu₂O composite nanoparticles decorated single carbon fiber. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 880, 114888. doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114888

Flores, E. (1995). Voltametría cíclica: la espectroscopia electroquímica parte i. *Revista de química*, IX, pp.165-172.

Gao, W., Tjiu, W., Wei, J. C., Liu, T. X., (2014). Highly sensitive nonenzymatic glucose and H₂O₂ sensor based on Ni(OH)₂/electroreduced graphene oxide-Multiwalled carbon nanotube film modified glass carbon electrode. *Talanta*. 120, 484–490. doi.org/10.1016/j.talanta.2013.12.012

García, P. (2017). "NANOCIENCIA. [adciesparquegoya](https://adciesparquegoya.wordpress.com/2017/12/09/nanociencia/).
<https://adciesparquegoya.wordpress.com/2017/12/09/nanociencia/>. Accesado 2022.

Ghodbane, O., Roue, L., Belanger, D., (2007). Copper electrodeposition on pyrolytic graphite electrodes: Effect of the copper salt on the electrodeposition process. *Electrochim. Acta*. 52(19), 5843–5855. doi: 10.1016/j.electacta.2007.03.009

Hwang, D.W., Lee, S., Seo, M., Chung, T. D. (2018). Recent Advances in Electrochemical Non-enzymatic Glucose Sensors - A Review. *Analytica Chim. Acta* 1033, 1–34. doi:10.1016/j.aca.2018.05.051

IDF Diabetes Atlas (2021), 10th edition. International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org/>

Kang, X., Mai, Z., Zou, X., Cai, P., Mo, J. (2007). A sensitive nonenzymatic glucose sensor in alkaline media with a copper nanocluster/multiwall carbon nanotube-modified glassy carbon electrode, *Analytical Biochemistry*, 363 (1), 143-150, doi:10.1016/j.ab.2007.01.003.

Laha, S., Rajput, A., Laha, S., Jadhav, R. (2022). Concise and Systematic Review on Non-Invasive Glucose Monitoring for Potential Diabetes Management. *Biosensors*, 12(11), 965. doi: 10.3390/bios12110965

Liu, Y., Dolidze, T.D., Singhal, S., Khoshtariya, D.E., Wei, J. (2015). New evidence for a quasi-simultaneous proton-coupled two-electron transfer and direct wiring for glucose oxidase captured by the carbon nanotube-polymer matrix. *J. Phys. Chem. C*. 119, 14900–14910.

López, S. D. A. (2019). “La nanotecnología en la medicina.” *Aecys*, https://revistaecys.github.io/13Edicion/07_dlopez.html.

Luo, E. K., et al. (2017). Qué es la Glucosa yCuál es su Función? *Healthline*. <https://www.healthline.com/health/es/glucosa#Cmo-procesa-el-cuerpo-la-glucosa>.

Macías, F.D. (2018). Tópicos de nuevos materiales catalíticos. Difracción de rayos X. Instituto Tecnológico de Cd. Madero https://www.researchgate.net/publication/323027939_Difraccion_de_Rayos_X

Mai, L., Tran, H., Bui, Q., Nhac-Vu, H. (2019). A novel nanohybrid of gold nanoparticles anchored copper sulfide nanosheets as sensitive sensor for

nonenzymatic glucose detection. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 582, 123936. doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.123936.

Maubert, F.M., Soto, S. L., León, C. A. M., Flores, M. J. (2009). Nanotubos de carbono - la era de la nanotecnología. *Razón y Palabra*, 68.

Mendoza, U.G., Rodríguez, L. J. (2007). "La nanociencia y la nanotecnología: una revolución en curso." *Perfiles Latinoamericanos*, 14 (29),161-186. *Scielo*, https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018876532007000100006.

Mohammadpour, A., Mohammadpour-Haratbar, S., Zare, Y. Rhee, K., Park, S. (2022) A Review on Non-Enzymatic Electrochemical Biosensors of Glucose Using Carbon Nanofiber Nanocomposites. *Biosensors*, 12, 1004. doi: 10.3390/bios12111004.

Moreno, C. A., Mendoza, Á.M. (2015). *Cristallogénesis: biológica y fundamentos de difracción con rayos X*. Benemérita Universidad autónoma de Puebla, Dirección de Fomento Editorial.

Nagy, L., Nagy, G., Hajos, P. (2001). Copper electrode based amperometric detector cell for sugar and organic acid measurements, *Sens. Actuat. B*. 76. 494–499. doi: 10.1016/S0925-4005(01)00599-8.

NIH (2022). "Nanotecnología." *National Human Genome Research Institute*, <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nanotecnologia>. Accesado 13 Noviembre 2022.

Olano, K., Cárdenas, A. López, E. (2019). Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas. *Acta Médica del Centro*, 3, 584-600.

Osorio, A. (2017). *Oxidación electroquímica de glucosa con nanopartículas de oro soportadas en pasta de grafito/carbon*. [Tesis de maestría, CIDETEQ] Repositorio. <http://cideteq.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1021/163>

Patterson, C. (2022). *Los hidratos de carbono y la diabetes (para Padres)*. Nemours KidsHealth. <https://kidshealth.org/es/parents/carb-diabetes.html>.

Plaza, J., Martínez, O., Hernández, A. (2013). Los alimentos como fuente de mono y disacáridos: aspectos bioquímicos y metabólicos. *Nutrición Hospitalaria, Scielo*, 28 (4), 5-16.

Ramírez, M. E. (2020) *Desarrollo de un electrodo catalítico compuesto de Ni₂P-MoS/MWCNT para la evolución de hidrogeno*. Tesis de doctorado. CICESE.

Revenge, J. (2019). "Azúcares, etiquetado y diabetes." *PATIA Diabetes*, 17 <https://www.patiadiabetes.com/azucars-etiquetado-diabetes/>. Accesado 13 Noviembre del 2022

Ricra, W. (2018). *Nanopartículas metálicas*. [Tesis de licenciatura, Escuela Profesional de Física]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Rodríguez, P. Y. (2012). *Síntesis y caracterización de nanopartículas de cobre y óxido de cobre y su incorporación en una matriz polimérica y el estudio de sus propiedades antibacterianas*. [Tesis de maestría de Centro de Investigación en Química Aplicada Coahuila] CIQA Repositorio. <https://ciqa.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1025/166/1/Pamela%20Yajaira%20Reyes%20Rodriguez%20maestría.pdf>

Ruiz, M., Clark, M., Choi, J., Douglas, M. (2020) *Biology 2e*. OpenStax. Rice University. ISBN: 978-1-947172-52-4

Shakiba, M., Afsharpour, M. (2022). Novel graphenic-SiC nanotubes (g-SiCNT) and Cu-doped g-SiCNT/CuO composite as the effective nonenzymatic

glucose sensors. *Applied Surface Science*, 602, 154405. doi:10.1016/j.apsusc.2022.154405.

Sun, Y., Buck, H., Mallouk, T. (2001) Combinatorial discovery of alloy electrocatalysts for amperometric glucose sensors, *Anal. Chem.* 73(7), 1599–1604, doi: 10.1021/ac0015117

Susana, E., Ramli, K., Murfi, H., Apriantoro, N. (2022). Non-Invasive Classification of Blood Glucose Level for Early Detection Diabetes Based on Photoplethysmography Signal. *Information*. 13(2), 59. doi: 10.3390/info13020059

Téllez, A. M. (2009). La mecánica cuántica: La espectroscopía de Rayos X. <http://la-mecanica-cuantica.blogspot.com/2009/08/la-espectroscopia-de-rayos-x.html>

Teymourian, H., Barfidokht, A., Wang, J. (2020). Electrochemical Glucose Sensors in Diabetes Management: An Updated Review (2010-2020). *Chem. Soc. Rev.* 49, 7671–7709. doi: 10.1039/d0cs00304b

Tiwari, C., Jha, S., Kumar, R., Chhabra, M., Malhotra, B., Dixit, A. (2022). Exfoliated graphite carbon paper-based flexible nonenzymatic glucose sensor. *Materials Science and Engineering:B*. 285,115931. doi:10.1016/j.mseb.2022.115931.

Torto, N., Ruzgas, T., Gorton, L. (1999). Electrochemical oxidation of mono and disaccharides at fresh as well as oxidized copper electrodes in alkaline media, *J. Electroanal. Chem.* 464(2) ,252–258, doi: 10.1016/S0022-0728(99)00041-8.

Wang, G., He, X., Wang, L., Gu, A., Huang, Y., Fang, B. (2013). Non-enzymatic Electrochemical Sensing of Glucose. *Microchim. Acta* 180, 161–186. doi:10.1007/s00604-012-0923-1

Wang, J., Thomas, D., Chen, A. (2008). Nonenzymatic Electrochemical Glucose Sensor Based on Nanoporous PtPb Networks. *Anal. Chem.* 80(4) 997–1004. doi: 10.1021/ac701790z

Wormald, John. (1979). *Métodos de difracción*. España, Reverte.

Yang, J., Zhang, W.D., Gunasekaran, S. (2010). An amperometric non-enzymatic glucose sensor by electrodepositing copper nanocubes onto vertically well-aligned multi-walled carbon nanotube arrays. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(1), 279–284. doi:10.1016/j.bios.2010.06.014

Zhang, M., Yuan, R., Chai, Y. Q., Li, W., Zhong, H., Wang, C. (2011). Glucose biosensor based on titanium dioxide-multiwall carbon nanotubes-chitosan composite and functionalized gold nanoparticles. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 34 (9), 1143–1150.

Zhang, X.J., Wang, G.F., Liu, X.W., Wu, J.J., Li, M., Gu, J., Liu, H., Fang, B. (2008) Different CuO nanostructures: synthesis, characterization, and applications for glucose sensors. *J. Phys.Chem. C*. 112, 16845–16849

Zhuang, Z.J., Su, X.D., Yuan, H.Y., Sun, Q., Xiao, D., Choi, M.M.F. (2008). An improved sensitivity non-enzymatic glucose sensor based on a CuO nanowire modified Cu electrode. *Analyst*. 133,126–132. doi: 10.1039/B712970J