

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Desarrollo y validación de sensores químicos  
nanoestructurados selectivos para la detección de marcadores  
de enfermedades respiratorias en el aliento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carlos Sánchez Vicente**

Directores

**José Pedro Santos Blanco**  
**Jesús Salvador Lozano Rogado**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS**



**TESIS DOCTORAL**

Desarrollo y validación de sensores químicos nanoestructurados selectivos para la detección de marcadores de enfermedades respiratorias en el aliento

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Sánchez Vicente

DIRECTOR

José Pedro Santos Blanco y Jesús Salvador Lozano Rogado

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Desarrollo y validación  
de sensores químicos  
nanoestructurados selectivos  
para la detección de  
marcadores de enfermedades  
respiratorias en el aliento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carlos Sánchez Vicente**

DIRECTORES

**José Pedro Santos Blanco  
Jesús Salvador Lozano Rogado**





# Agradecimientos

---

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis José Pedro Santos y Jesús Lozano por introducirme en el mundo de la nariz electrónica, por las muchas horas de dedicación, apoyo y confianza constante durante todo este camino.

También quiero agradecer a mis tutores dentro del ámbito empresarial Alfredo Azabal y Santiago Ruiz-Valdepeñas, por darme la oportunidad de trabajar junto a ellos durante todo este tiempo. Su apoyo y todo lo aprendido en Up Devices también han sido fundamentales para alcanzar este objetivo. Agradecer a mi tutor en la Facultad de Ciencias Físicas de la Universidad Complutense de Madrid, Francisco Javier Franco, su disponibilidad y apoyo durante el desarrollo de este proyecto.

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a todo el personal del Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información (ITEFI) del CSIC, a los miembros de los grupos de investigación NOySI y SENSAVAN del ITEFI, en especial a Isabel Sayago y José Luis Sanjurjo, por todo el tiempo dedicado, todo lo que me habéis enseñado y toda la ayuda prestada para la realización de experimentos durante este tiempo. Me gustaría acordarme también de mis antiguos compañeros del laboratorio de sensores de la Escuela de Ingenierías Industriales de la Universidad de Extremadura, donde desarrollé mi trabajo fin de máster y comencé esta andadura.

También agradecer a mis compañeros de piso de estos años (Pedro, Luis, Paco y Gonza) por todo ese apoyo, por animarme en los momentos difíciles, por todos los buenos ratos y risas (con pandemia y confinamiento incluidos). Acordarme de mis amigos del pueblo y de erasmus (Santi, Álvaro, Juanan, Eze, Jaime, Antonio, Manu...) que me han ayudado a desconectar para poder continuar con más fuerza. También mi más sincera gratitud para mi primo Jesús por el diseño de la portada de la tesis.

Agradecer a toda mi familia, en especial a mi madre Paqui y a mi hermana Ana por todo el apoyo, cariño y comprensión durante todo este tiempo, por animarme y darme fuerzas cada vez que lo necesitaba. Y sobre todo me gustaría dedicar una especial gratitud a Marina por ser mi gran apoyo durante toda la tesis, mi compañera de alegría y de penas, por toda la comprensión y cariño.

Por último, una especial mención a mi padre Paco, que desde ahí arriba me ha estado dando fuerzas durante todo este camino, y junto con mi madre son los responsables de que sea la persona que soy hoy en día. Se que estaría muy orgulloso de mí por haber alcanzado este hito y también es gracias a él.



# Índice

---

1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Introducción .....	3
1.2. Estado del arte .....	4
1.2.1. Órgano del olfato y la nariz electrónica .....	5
1.2.2. Antecedentes y estado actual de las investigaciones .....	6
1.3. Descripción del proyecto.....	9
1.4. Metodología de la investigación .....	9
1.4.1. Tareas .....	9
1.4.1.1 Grupo de tareas 1. Desarrollo, caracterización y optimización de nanomateriales y nanoestructuras sensibles a los gases.....	10
1.4.1.2 Grupo tareas 2. Preparación de los nanosensores .....	10
1.4.1.3 Grupo de tareas 3. Caracterización de los nanosensores para la detección de los gases de interés.....	11
1.4.1.4 Grupo de tareas 4. Desarrollo y validación de un sistema electrónico basado en nanosensores para el diagnóstico de enfermedades respiratorias .....	12
1.4.2. Objetivos .....	12
1.5. Motivación de la tesis.....	13
1.6. Justificación .....	14
2 MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. Introducción .....	19
2.2. Sistema respiratorio .....	19
2.2.1. Fisiología del aparato respiratorio .....	19
2.2.2. Funcionamiento del olfato .....	20
2.3. Aliento .....	21
2.4. Enfermedades .....	22
2.4.1. Asma.....	23
2.4.1.1 Descripción.....	23
2.4.1.2 Diagnóstico.....	24
2.4.1.3 Incidencia del asma .....	25
2.4.2. Diabetes .....	27
2.4.2.1 Descripción.....	27
2.4.2.2 Diagnóstico.....	28
2.4.2.3 Incidencia .....	29
2.4.3. Fibrosis quística .....	29
2.4.3.1 Descripción .....	29
2.4.3.2 Diagnóstico.....	30
2.4.3.3 Incidencia .....	30
2.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....	30
2.4.4.1 Descripción.....	30
2.4.4.2 Diagnóstico.....	31
2.4.4.3 Incidencia .....	31
2.4.5. Infecciones respiratorias ( <i>staphylococcus aureus</i> ) .....	31
2.4.5.1 Descripción.....	31
2.4.5.2 Diagnóstico.....	31

2.4.5.3 Incidencia .....	32
2.5. Técnicas de diagnóstico.....	32
2.5.1. Espirometría .....	32
2.5.1.1 Capacidad y función pulmonar.....	33
2.5.1.2 Espirometría simple .....	34
2.5.1.3 Espirometría forzada .....	34
2.5.2. Cromatografía de gases.....	35
2.5.3. Espectrometría de masas .....	35
2.5.4. Cromatografía de gases–espectrometría de masas.....	35
2.5.5. Espectroscopía infrarroja .....	36
2.5.6. Analizador por quimioluminiscencia .....	36
2.6. Biomarcadores .....	36
2.6.1. Biomarcadores endógenos.....	38
2.6.2. Biomarcadores exógenos .....	40
2.7. Biomarcadores para la detección de enfermedades .....	41
2.8. Nariz electrónica .....	44
2.8.1. Funcionamiento .....	44
2.9. Sensores de gases .....	45
2.9.1. Características de los sensores químicos .....	45
2.9.2. Clasificación de los diferentes tipos de sensores de gases .....	46
2.9.3. Tipos de sensores .....	47
2.9.3.1 Sensores ópticos.....	47
2.9.3.2 Sensores electroquímicos .....	48
2.9.3.3 Sensores eléctricos.....	48
2.9.3.4 Sensores másicos .....	49
2.9.3.5 Sensores magnéticos.....	49
2.10. Sensor resistivo .....	49
2.10.1. Mecanismos de detección.....	51
2.10.2. Principios de operación.....	51
2.10.3. Mecanismos de interacción sólido–gas .....	53
2.10.4. Efecto de la humedad .....	57
2.11. Tratamiento y procesamiento de la señal.....	59
2.11.1. Preprocesado y extracción de características .....	60
2.11.2. Normalización .....	62
2.11.3. Técnicas de corrección de deriva .....	62
2.11.4. Reducción de características .....	63
2.11.5. Predicción y clasificación.....	64
2.11.5.1 Métodos de <i>clustering</i> .....	65
2.11.5.2 Regresión.....	65
2.11.5.3 Clasificación.....	65
2.12. Desarrollos recientes en narices electrónicas para el diagnóstico de enfermedades respiratorias .....	67
<b>3 MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>77</b>
3.1. Introducción .....	79
3.2. Sustratos empleados .....	79
3.2.1. Sustratos calefactables.....	79
3.2.1.1 Sustratos del CNM–CSIC.....	80

3.2.1.2	Sustratos CNRS–LAAS .....	81
3.2.2.	Sustratos no calefactables (UEx) .....	81
3.2.3.	Comparativa de los sustratos empleados .....	81
3.3.	Materiales sensibles .....	84
3.3.1.	Materiales 0D .....	86
3.3.2.	Materiales 1D .....	87
3.3.3.	Materiales 2D .....	87
3.3.3.1	Grafeno.....	87
3.3.3.2	MXenos.....	91
3.3.3.3	Disulfuro de molibdeno.....	93
3.3.4.	Materiales 3D .....	94
3.3.5.	Elección de materiales .....	94
3.4.	Técnicas de fabricación de sensores .....	95
3.4.1.	Técnicas electrohidrodinámicas.....	95
3.4.1.1	Electrohilado .....	96
3.4.1.2	<i>Electrospray</i> .....	99
3.4.1.3	Montaje de laboratorio .....	100
3.4.1.4	Preparación de muestras y proceso de depósito con electrohilado y <i>electrospray</i> .....	106
3.4.2.	Depósito químico en fase vapor.....	110
3.4.2.1	Montaje de laboratorio .....	112
3.4.2.2	Preparación de muestras y proceso de depósito con el CVD .....	114
3.4.3.	<i>Drop–casting</i> .....	115
3.4.3.1	Montaje de laboratorio .....	116
3.4.3.2	Preparación de muestras y proceso de depósito con el <i>dropcaster</i> .....	123
3.4.3.3	Preparación de la muestra .....	125
3.5.	Equipos de laboratorio auxiliares.....	125
3.5.2.	Comparativa distintas técnicas de fabricación.....	129
3.6.	Caracterización de las nanoestructuras fabricadas.....	130
3.6.1.	Microscopía electrónica de barrido .....	130
3.6.2.	Microscopía electrónica de transmisión .....	130
3.6.3.	Espectroscopía de rayos X por energía dispersiva .....	131
3.6.4.	Perfilometría .....	131
3.6.5.	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X .....	132
3.7.	Línea de gases .....	133
3.7.1.	Gases .....	135
3.7.2.	Equipos .....	137
3.7.3.	Estructura de las medidas .....	142
3.7.4.	Software .....	143
3.8.	Narices electrónicas empleadas.....	146
3.8.1.	Winose 5.0.....	146
3.8.2.	Winose 6.5.....	149
3.8.3.	Nariz electrónica inalámbrica bNoseFX V.0 .....	153
3.8.4.	Otros componentes.....	157
3.9.	Preprocesamiento de datos y extracción de características.....	158
3.10.	Reducción dimensional y clasificación .....	160
4	EXPERIMENTACIÓN Y RESULTADOS .....	163

4.1. Introducción .....	165
4.2. Técnicas de fabricación .....	165
4.2.1. Electrohilado .....	165
4.2.2. <i>Electrospray</i> .....	172
4.2.3. <i>Drop-casting</i> .....	176
4.2.4. Comparación <i>electrospray</i> vs <i>drop-casting</i> .....	179
4.2.5. CVD.....	180
4.3. Experimentos iniciales.....	181
4.3.1. Protocolo de medidas .....	182
4.3.2. Influencia de LEDs UV e IR sobre sustratos no calefactados.....	183
4.4. Medidas realizadas.....	186
4.4.1. Medidas realizadas con sensores de fabricación propia.....	187
4.4.1.1 Sensores de materiales 1D y 2D .....	188
4.4.1.2 Sensores de materiales 0D.....	199
4.4.2. Medidas con sensores comerciales.....	214
<b>5 SISTEMA MULTISENSORIAL.....</b>	<b>221</b>
5.1. Introducción .....	223
5.2. Justificación de la elección de sensores y materiales .....	223
5.2.1. Sensores comerciales .....	223
5.2.2. Sensores de fabricación propia.....	224
5.2.3. Winose 7.....	225
5.2.4. Costes del equipo .....	229
<b>6 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS.....</b>	<b>231</b>
6.1. Introducción .....	233
6.2. Conclusiones.....	233
6.2.1. Enfermedades y biomarcadores .....	233
6.2.2. Técnicas de fabricación de sensores .....	233
6.2.3. Desarrollo de sensores nanoestructurados .....	234
6.2.4. Caracterización del rendimiento de los sensores fabricados.....	234
6.2.5. Sistema multisensor Winose 7 .....	235
6.3. Trabajos futuros .....	235
6.4. Contribuciones y publicaciones generadas durante la tesis .....	237
6.4.1. Publicaciones y contribuciones a revistas y congresos.....	237
6.4.2. Actividades formativas .....	238
<b>7 REFERENCIAS.....</b>	<b>240</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>279</b>
8.1. Anexo I: programa de control de la línea de gases .....	281
8.2. Anexo II: esquemáticos Winose 7 .....	287

# Figuras

Figura 1.1. Evolución de los sensores de gas basados en MOS en función de su tamaño y consumo de energía.....	6
Figura 2.1. Esquema del proceso del intercambio gaseoso y estructura de un saco alveolar....	20
Figura 2.2. Partes del órgano del olfato .....	21
Figura 2.3. Prevalencia del Asma a nivel mundial en el año 2017 .....	25
Figura 2.4. Distribución del gasto medio por paciente con asma en Europa .....	26
Figura 2.5. Volúmenes y capacidades pulmonares estáticas.....	34
Figura 2.6. Curvas de espirometría forzada, donde se observa un patrón de una persona normal, un patrón obstructivo y otro restrictivo .....	35
Figura 2.7. Comparativa de la estructura de la nariz electrónica y el órgano del olfato .....	44
Figura 2.8. Diagrama esquemático del modelo de bandas de energía de un material conductor, semiconductor y aislante .....	50
Figura 2.9. Diagrama esquemático del movimiento de electrones en un material semiconductor con la excitación térmica del mismo.....	51
Figura 2.10. Mecanismos de interacción de las nanopartículas de un metal noble utilizadas como dopantes en una matriz de SnO <sub>2</sub> . (a) Sensibilización química. (b) Sensibilización electrónica.....	52
Figura 2.11. Modelo de barrera de potencial de la conducción electrónica en el límite de la heterounión y en el límite del grano en el SnO <sub>2</sub> , donde E <sub>C</sub> , E <sub>F</sub> y E <sub>V</sub> corresponden a las energías de las bandas de conducción del nivel de Fermi y de valencia respectivamente.....	53
Figura 2.12. Esquema del sensor de gas de óxido metálico.....	55
Figura 2.13. Representación esquemática de la estructura de un sensor de gases. (a) Principio de funcionamiento. (b) Diagrama energético donde se representa la barrera de potencial entre granos de la estructura del nanomaterial.....	56
Figura 2.14. Representación de un sensor con nanohilos de SnO <sub>2</sub> crecidos sobre un sustrato de Si/SiO <sub>2</sub> , donde se indica de forma esquemática la respuesta del sensor frente al NO <sub>2</sub> y cómo se produce la conducción entre hilos.....	56
Figura 2.15. Mecanismos de adsorción de la humedad propuestos por Heiland y Kohl en la superficie de un sensor de óxido de estaño. (a) Caso en el que haya un menor número de moléculas de agua que de sitios activos, en este caso se representa una molécula de agua por dos sitios activos en la superficie del material. (b) Caso en el que haya al menos el mismo número de moléculas de agua que de sitios activos, en este caso se representa una molécula de agua por cada sitio activo en la superficie del material.....	58
Figura 2.16. Representación esquemática que muestra el modelo descrito por Kannan et al. de la interacción de las moléculas de agua en la superficie de un sensor de óxido de zinc.....	59
Figura 2.17. Diagrama de bloques del proceso de tratamiento y procesamiento de la señal ...	60
Figura 2.18. Respuesta de un sensor de gases frente a un gas oxidante.....	60
Figura 2.19. Definiciones del tiempo de respuesta y recuperación.....	62
Figura 2.20. Gráfico con los resultados obtenidos del PCA, representando las tres primeras componentes principales .....	64
Figura 2.21. Modelo de neurona o perceptrón con múltiples entradas X <sub>n</sub> , pesadas por los factores W <sub>n</sub> , con una única salida y siendo f(x) la función de activación .....	66
Figura 2.22. Ejemplo de la estructura de una red neuronal, donde se observan los tres tipos de capas que la componen.....	67
Figura 3.1. Estructura de un sensor micromecanizado con resistencia de calefacción.....	80

Figura 3.2. Sustratos de silicio con cuatro microplacas fabricadas por el CSIC–IMB. (a) Imagen de las 4 membranas con un detalle (abajo a la derecha) muestra las características de las microplacas: membrana, <i>IDTs</i> y calentador (dimensiones en $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexiones de pines del integrado.....	80
Figura 3.3. Sustratos de silicio con cuatro membranas fabricadas por el CNRS–LAAS. (a) Imagen de las 4 membranas con un aumento (abajo a la derecha) que muestra las características de cada una de las microplacas: membrana, <i>IDTs</i> y resistencia calefactora (dimensiones en $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexión de los pines del sensor .....	81
Figura 3.4. Sustratos poliméricos con cuatro membranas diseñados por el grupo PSI. (a) Imagen de las 4 membranas donde se muestran los <i>IDTs</i> (dimensiones en $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexión de los pines del sensor.....	82
Figura 3.5. Curvas de funcionamiento de los sustratos del CNM y CNRS, temperatura frente a potencia suministrada.....	83
Figura 3.6. Clasificación de los distintos tipos de nanomateriales atendiendo a sus dimensiones .....	85
Figura 3.7. Relación de tamaño aproximada entre <i>nanoclusters</i> , fullerenos, <i>quantum dots</i> y nanopartículas.....	86
Figura 3.8. Distintas formas que se pueden obtener a partir de una lámina de grafeno. Puede envolverse formando fullerenos, enrollarse formando nanotubos o apilarse formando grafeno 3D. ....	88
Figura 3.9. Estructura de un nanotubo de carbono de pared múltiple, donde se pueden observar las distintas láminas de grafeno situadas de forma concéntrica .....	89
Figura 3.10. Distintos métodos de fabricación del grafeno representados en función de la calidad del material obtenido y el coste de fabricación .....	89
Figura 3.11. Esquema del proceso de fabricación del grafeno empleado .....	90
Figura 3.12. Esquema de las películas de $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ y su estructura atómica .....	91
Figura 3.13. Esquemático del proceso de síntesis de láminas de MXeno.....	92
Figura 3.14. Estructura de disulfuro de molibdeno. (a) Representación tridimensional de la estructura de $\text{MoS}_2$ . (b) Estructura de la monocapa de $\text{MoS}_2$ donde se puede observar desde una vista en planta y una vista lateral.....	93
Figura 3.15. Esquema del montaje de laboratorio empleado para fabricación de nanoestructuras a través de electrohilado .....	96
Figura 3.16. Proceso de formación de las nanofibras. (a) Formación del menisco cargado. (b) Gota estirada fruto de la repulsión electrostática y la tensión superficial. (c) Formación del cono de Taylor. (d) Imagen completa del proceso.....	97
Figura 3.17. Ejemplos de membranas de un sustrato del CNRS después del proceso de depósito de nanofibras donde se han depositado gotas de la disolución sin evaporar (imágenes obtenidas mediante microscopía óptica).....	99
Figura 3.18. Dinámica de formación del cono de Taylor y posterior rotura del chorro en spray .....	99
Figura 3.19. Imágenes del proceso de depósito por <i>electrospray</i> de una suspensión de grafeno donde se observan diferentes comportamientos con la modificación del campo eléctrico aplicado entre emisor y colector. (a–c) Transición del <i>jet</i> desde un régimen pulsado a estable. (d–e) Régimen inestable una vez se ha superado el voltaje en el que se encontraba el cono con un comportamiento estable. (f) Formación de un menisco con múltiples <i>jets</i> .....	100
Figura 3.20. Montaje de laboratorio para realizar electrohilado y <i>electrospray</i> .....	101
Figura 3.21. Fuente de alto voltaje de 20 kV fabricada por RAMEN S.A.....	101

Figura 3.22. Cámara CMOS modelo DMK–23UP1300 de 1.3 MP fabricada por The Imaging Source.....	101
Figura 3.23. Imagen obtenida con la cámara DMK–23UP1300 durante el proceso de depósito con <i>electrospray</i> .....	102
Figura 3.24. Microbomba NE–1000 con capacidad para utilizar con jeringas de hasta 60 mL y velocidades de infusión que oscilan entre 0.73 $\mu\text{L/h}$ y 2100 mL/h, fabricado por New Era Pump Systems .....	102
Figura 3.25. Soporte metálico donde se colocan el emisor y el colector para el depósito de nanoestructuras .....	103
Figura 3.26. Simulación realizada en Comsol, de las líneas equipotenciales y de dirección e intensidad del campo eléctrico. (a) electrohilado empleando el método habitual sin enfoque. (b) Montaje empleando el sistema de enfoque plano.....	104
Figura 3.27. Placas de cobre empleadas en el depósito por técnicas electrohidrodinámicas. (a) Placa empleada en el proceso de electrohilado que emplea el enfoque en el plano para focalizar el proceso. (b) Placa empleada en el proceso de <i>electrospray</i> con un sensor de la UEx. (c) Placa empleada para el <i>electrospray</i> con el sensor y la máscara .....	104
Figura 3.28. Agitador magnético para mantener en suspensión el soluto en el interior de la jeringa durante el proceso de depósito .....	105
Figura 3.29. Render del diseño 3D hecho con Fusion 360 del agitador magnético para colocar en la jeringa durante el proceso de <i>electrospray</i> .....	105
Figura 3.30. Instrumentos auxiliares utilizados en el montaje de laboratorio para realizar el electrohilado. (a) Se muestran distintos componentes utilizados como aguja, jeringa, racores y uniones. (b) Se puede observar el tubo con los racores de plástico que conecta la jeringa con la aguja .....	106
Figura 3.31. Esquema básico del montaje de laboratorio empleado en el depósito químico en fase vapor .....	110
Figura 3.32. Esquema básico del reactor térmico empleado en el CVD .....	111
Figura 3.33. Equipo empleado para el CVD en el grupo NOySI.....	112
Figura 3.34. Interior del horno empleado para el depósito por CVD, donde puede observarse la estructura del horno con el tubo de cuarzo y las resistencias calefactoras .....	113
Figura 3.35. Esquema del proceso del <i>spin-coating</i> para crear una película delgada sobre el sustrato .....	113
Figura 3.36. Equipo de <i>spin-coating</i> utilizado modelo WS–650SZ–6NPP/lite.....	114
Figura 3.37. Recipiente cerámico utilizado para colocar el sustrato y el precursor de la reacción en el CVD .....	114
Figura 3.38. Proceso de depósito por <i>drop-casting</i> .....	115
Figura 3.39. Esquema de una gota de un líquido sobre una superficie sólida, donde se representan las fuerzas correspondientes a cada una de las fases descritas: sólido–líquido ( $e_s$ ), sólido–vapor ( $\gamma_{sv}$ ) y líquido–vapor ( $\gamma_{lv}$ ). El ángulo $\theta$ corresponde al ángulo de contacto.....	116
Figura 3.40. Montaje de laboratorio empleado para el depósito por <i>drop-casting</i> .....	116
Figura 3.41. <i>Dropcaster</i> . (a) Render 3D del diseño realizado en Fusion 360. (b) Imagen del prototipo construido .....	117
Figura 3.42. <i>Wireframe</i> de la interfaz gráfica de usuario del <i>dropcaster</i> .....	118
Figura 3.43. Imágenes de la interfaz gráfica incluida programada para controlar el funcionamiento del <i>dropcaster</i> .....	119
Figura 3.44. Soporte para colocar las cámaras con las que posicionar la jeringa sobre el sensor .....	120

Figura 3.45. Imagen capturada con la cámara incorporada en el <i>dropcaster</i> durante el proceso de depósito.....	120
Figura 3.46. Multímetro Keithley modelo 2700.....	121
Figura 3.47. Fuente de alimentación HM7044.....	121
Figura 3.48. Jeringa Hamilton modelo 701s.....	122
Figura 3.49. Array de LEDs infrarrojos.....	122
Figura 3.50. Placas empleadas para colocar y monitorizar los sensores durante el proceso de depósito. (a) Placa empleada para los sensores del CNM y la UEx. (b) Placa empleada para colocar los sensores del CNRS.....	122
Figura 3.51. Horno tubular.....	126
Figura 3.52. Básculas empleadas. (a) Microbalanza de precisión XP26. (b) Báscula 440-33N .	126
Figura 3.53. Baño de ultrasonidos (Selecta).....	127
Figura 3.54. Agitador magnético modelo ISOTEMP 11-100-49SH.....	127
Figura 3.55. Viscosímetro modelo ST-2011-R (Selecta).....	128
Figura 3.56. Conductímetro portátil modelo CM35+.....	128
Figura 3.57. Microscopio óptico modelo MEZ-5 ( <i>Meiji Techno</i> ) y cámara modelo DS126291 (Canon) con fijación para la cámara visualizando un sustrato de la UEx.....	129
Figura 3.58. Rejillas de cobre con recubrimiento de carbono sobre las que se colocan las muestras para la realización de análisis por TEM.....	130
Figura 3.59. Espectro obtenido mediante la caracterización por EDX.....	131
Figura 3.60. Perfilómetro Veeco modelo Dektak 6M y ordenador de control.....	132
Figura 3.61. Perfil de la superficie de un fragmento de la muestra depositada de nanopartículas.....	132
Figura 3.62. Esquema de la línea de gases.....	133
Figura 3.63. Montaje de la línea de gases en la campana de extracción.....	134
Figura 3.64. Botellas de aire seco.....	135
Figura 3.65. Tubo de permeación. (a) Estructura. (b) Funcionamiento.....	136
Figura 3.66. Módulo de generación de vapor OVG-4.....	137
Figura 3.67. Equipos de Alicat utilizados. (a) Caudalímetro. (b) Caja de conexión multipunto	138
Figura 3.68. (a) Multímetro digital Keithley 6517B. (b) Tarjeta de adquisición de datos 6522.	138
Figura 3.69. Placa de medida. (a) Adaptada a los sensores de la UEx/CNM. (b) Adaptada a los sensores del CNRS.....	139
Figura 3.70. Celda de medida donde se puede observar la junta tórica empleada y el LED ultravioleta.....	139
Figura 3.71. Estudio de las características que debe tener el LED utilizado.....	140
Figura 3.72. Render del diseño de la celda de medida con la modificación para colocar los diferentes LEDs.....	141
Figura 3.73. Piezas diseñadas para optimizar el proceso de humidificación del aire. Las flechas indican el sentido del flujo de aire (a) Render 3D de la configuración 1. (b) Sección de la pieza empleada en la configuración 1. (c) Render 3D de la configuración 2.....	142
Figura 3.74. Representación de 4 medidas realizadas con un sensor de NFs en presencia de NO <sub>2</sub> , donde se delimita cada una de las medidas realizadas, así como las dos fases que componen cada una de estas.....	142
Figura 3.75. Pestaña de configuración del programa de control de la línea de gases realizado con Labview.....	143
Figura 3.76. Pestaña de programación del proceso de medida del programa de control de la línea de gases.....	144

Figura 3.77. Pestaña de registro de los valores de resistencia leídos por el electrómetro del programa de control de la línea de gases .....	145
Figura 3.78. Esquema de la estructura principal del programa con las principales funciones y tareas que realiza cada uno de los bloques .....	146
Figura 3.79. Esquema de la Winose 5.0 .....	147
Figura 3.80. Imagen de la Winose 5.0 .....	148
Figura 3.81. Interfaz gráfica para controlar el programa de Labview del proceso de medida con la Winose 5.0.....	148
Figura 3.82. Placa de calibración. (a) Diseño 3D de la placa selectora de resistencias. (b) Placa selectora de resistencias. (c) PCB para conectar a las placas de medida para los sensores de LAAS–CNRS y del CNM/UEX.....	149
Figura 3.83. Winose 6.5. (a) Esquema. (b) Imagen frontal del dispositivo .....	150
Figura 3.84. Celda de medida y PCB donde se encuentran los sensores de gases, humedad y temperatura de la Winose 6.5 .....	150
Figura 3.85. Interfaz de usuario realizada con Labview para controlar la Winose 6.5 .....	153
Figura 3.86. Circuito electrónico de la bNoseFX .....	153
Figura 3.87. Diagrama de bloques de la bNoseFX.....	154
Figura 3.88. Aplicación móvil para controlar la bNoseFX.....	155
Figura 3.89. Modelo 3D del diseño realizado en Fusion 360 de la carcasa donde se ha realizado un corte longitudinal para ver cómo se coloca la bNoseFX en el interior de la cámara.....	156
Figura 3.90. Simulación del paso del aire por la cámara donde se encuentran los sensores de la bNoseFX. (a) Vista en planta. (b) Vista de perfil.....	157
Figura 3.91. Celda diseñada para realizar las medidas con la bNoseFX V.0 .....	157
Figura 3.92. Filtro diseñado y carbón activo en el interior .....	158
Figura 3.93. Corrección de deriva de la señal dinámica obtenida por un sensor .....	159
Figura 3.94. Panel de control inicial de la GUI de Matlab.....	160
Figura 3.95. Interfaz gráfica para la realizar la reducción dimensional con PCA y representación de centroides.....	161
Figura 3.96. Interfaz gráfica para la clasificación de los datos medidos.....	162
Figura 4.1. Imágenes SEM de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 1.5 µL/min y 20 min. (a) 1500x. (b) 10,000x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx).....	166
Figura 4.2. Imágenes SEM de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 2 µL/min y 20 min. (a) 350x. (b) 5000x. (c) 35,000x. (d) 100,000x (imágenes realizadas por la UEx) .....	167
Figura 4.3. Imágenes SEM de nanoestructuras reticulares de SnO <sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm y 20 min. (a) 1500x, 3 µL/min. (b) 10,000x, 3 µL/min. (c) 20,000x, 3 µL/min. (d) 50,000x, 3 µL/min. (e) 1500x, 0.5 µL/min. (f) 50,000x, 0.5 µL/min (imágenes realizadas por la UEx) .....	168
Figura 4.4. Imágenes SEM de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, a 300x. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm y 1.5 µL/min. (a) 20 min (b) 30 min (imágenes realizadas por la UEx) .....	169
Figura 4.5. Imágenes SEM de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 5 cm, 1	

μL/min y 20 min. (a) 350x. (b) 5000x. (c) 35,000x. (d) 100,000x (imágenes realizadas por la UEx)	170
Figura 4.6. EDX (10 kV) de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + PG (1% PG/Sn) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 2 μL/min y 20 min (análisis realizado en la UEx)	171
Figura 4.7. Comparativa del análisis realizado por EDX de una muestra de NFs de SnO <sub>2</sub> sin grafeno con otra de NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (1% PG/Sn) (análisis realizado en la UEx)	171
Figura 4.8. Imagen TEM de nanofibras de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm) fabricadas mediante <i>electrospray</i> , desprendidas utilizando ultrasonidos y posteriormente depositadas empleando el <i>dropcaster</i> (imagen realizada por el CNME)	172
Figura 4.9. Imágenes SEM de nanopartículas de ITO depositadas mediante <i>electrospray</i> , con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 4.4 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min. (a) 30x. (b) 300x. (c) 1500x. (d) 10,000x (imágenes realizadas por la UEx)	173
Figura 4.10. EDX (15 kV) de nanopartículas de ITO depositadas mediante <i>electrospray</i> . Parámetros empleados: 4.4 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min (análisis realizado en la UEx)	173
Figura 4.11. Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas mediante <i>electrospray</i> , con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 4.1 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min. (a) 30x. (b) 1500x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)	174
Figura 4.12. EDX (15 kV) de nanopartículas de ZnO depositadas mediante <i>electrospray</i> . Parámetros empleados: 4.1 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min (análisis realizado en la UEx)	175
Figura 4.13. Imágenes SEM de suspensiones de nanopartículas depositadas mediante <i>electrospray</i> , con una magnificación de 30x. (a) NPs de TiO <sub>2</sub> utilizando como parámetros: 3.75 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min. (b) NPs de SnO <sub>2</sub> utilizando como parámetros: 4.1 kV, 1 cm, 2.5 μL/min y 30 min. (imágenes realizadas por la UEx)	175
Figura 4.14. Imágenes SEM de nanopartículas de ITO depositadas empleando el <i>dropcaster</i> . (a) 30x. (b) 300x. (c) 10,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)	176
Figura 4.15. Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas empleando el <i>dropcaster</i> . (a) 30x. (b) 300x. (c) 10,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)	177
Figura 4.16. Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas empleando el <i>dropcaster</i> . (a) 30x. (b) 300x. (imágenes realizadas por la UEx)	177
Figura 4.17. Imágenes SEM de MoS <sub>2</sub> depositado empleando el <i>dropcaster</i> (14 μL). (a) 30x. (b) 1500x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)	178
Figura 4.18. EDX (10 kV) de MoS <sub>2</sub> depositado empleando el <i>dropcaster</i> (14 μL) (análisis realizado en la UEx)	178
Figura 4.19. Perfil obtenido mediante el perfilómetro–rugosímetro de las muestras depositadas con <i>electrospray</i> y <i>dropcaster</i> respectivamente, para determinar el grosor de la capa depositada.	180
Figura 4.20. Imagen TEM de nanohilos fabricados mediante CVD, desprendidos utilizando ultrasonidos y posteriormente depositados empleando el <i>dropcaster</i> (imagen realizada por el CNME)	181
Figura 4.21. Medidas realizadas con sensor NFs de SnO <sub>2</sub> (sustrato CNM) a 300°C cuando se expone a 250 ppb de NO <sub>2</sub> para comparar la respuesta con la variación del caudal total (100 y 200 ml/min)	183
Figura 4.22. Respuesta de un sensor de nanopartículas de ITO sobre un sustrato de la UEx cuando se expone a diferentes concentraciones de NO <sub>2</sub> sin la utilización de ningún LED en la fase de desorción	184

Figura 4.23. Respuestas de sensor de nanopartículas de ITO (sustrato de la UEx) cuando este se expone a 200 ppb de NO <sub>2</sub> , utilizando en un caso un LED UV y en el otro un LED IR. La región violeta indica los periodos en los que el LED permanece encendido .....	184
Figura 4.24. Respuestas de sensor de nanopartículas de ITO (sustrato de la UEx) cuando este se expone a 200 ppb de NO <sub>2</sub> , utilizando en un caso un LED UV y en el otro un LED IR con una potencia mayor (3 veces superior). La región violeta indica los periodos en los que el LED permanece encendido .....	185
Figura 4.25. Respuesta de sensores de nanopartículas de SnO <sub>2</sub> , ZnO, TiO <sub>2</sub> e ITO (todos depositados sobre sustrato de la UEx) comparando el efecto de la radiación UV durante toda la medida (adsorción y desorción) o solo en la fase de desorción cuando este se expone a 200 ppb de NO <sub>2</sub> . La franja violeta indica los periodos en los que el LED se encuentra activo .....	186
Figura 4.26. Medidas de NO <sub>2</sub> a diferentes concentraciones (50, 100, 250 y 500 ppb) y 0% HR de sensores de NFs de SnO <sub>2</sub> . (a) NFs. (b) NFs + PG (100 ppm). (c) NFs + PG (1000 ppm). (d) NFs + PG (1%) .....	189
Figura 4.27. Medidas de NO <sub>2</sub> a diferentes concentraciones (50, 100, 250 y 500 ppb) y 50% HR de sensores de NFs de SnO <sub>2</sub> . (a) NFs. (b) NFs + PG (100 ppm). (c) NFs + PG (1000 ppm). (d) NFs + PG (1%) .....	190
Figura 4.28. Medidas con sensor de NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm) de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	191
Figura 4.29. Medidas con sensor de NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm) de etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	192
Figura 4.30. Medidas con sensor de NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (1000 ppm) de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	192
Figura 4.31. Medidas con sensor de NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm) de etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	193
Figura 4.32. Respuesta dinámica del sensor de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm) a 300 °C y 0% HR. (a) Respuesta en presencia de acetona. (b) Respuesta frente a NO <sub>2</sub> .....	194
Figura 4.33. Respuesta del sensor de NFs + PG (100 ppm) a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación y 0% HR .....	195
Figura 4.34. Respuesta del sensor de NFs + PG (100 ppm) a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación y 50% HR .....	195
Figura 4.35. Respuesta del sensor de MoS <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de funcionamiento (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de NO <sub>2</sub> (20, 250, 500, 1000, 2000 ppb) .....	197
Figura 4.36. Respuesta dinámica de sensores de MoS <sub>2</sub> a 300 °C y 0% HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de NO <sub>2</sub> a diferentes concentraciones (20, 250, 500, 1000, 2000 ppb). (a) Sensor sin dopado. (b) Sensor dopado con MWCNTs–COOH .....	197
Figura 4.37. Comparativa de las respuestas de los sensores de MoS <sub>2</sub> y MoS <sub>2</sub> +MWCNTs–COOH a 300 °C y 0% HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de NO <sub>2</sub> .....	198
Figura 4.38. Imágenes SEM del depósito de MoS <sub>2</sub> + MWCNTs–COOH con diferentes magnificaciones. (a) 25,000x. (b) 50,000x (Imágenes obtenidas en la Universidad de Zaragoza) .....	199
Figura 4.39. Imagen SEM de un corte realizado en una muestra de MoS <sub>2</sub> donde se indica el espesor de la capa depositada con una magnificación de 50,000x (Imágenes obtenidas en la Universidad de Zaragoza).....	199

Figura 4.40. Respuesta dinámica del sensor de TiO <sub>2</sub> frente a diferentes concentraciones de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) y 0% HR, depositado con el <i>dropcaster</i> .....	200
Figura 4.41. Respuesta de los sensores de SnO <sub>2</sub> , ZnO, TiO <sub>2</sub> e ITO a 4 ppm fabricados con el <i>dropcaster</i> a 4 ppm de acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 0% HR.....	201
Figura 4.42. Respuesta de los sensores de SnO <sub>2</sub> , ZnO, TiO <sub>2</sub> e ITO a 4 ppm fabricados con el <i>dropcaster</i> a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 50% HR .....	202
Figura 4.43. Respuesta de los sensores de TiO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm fabricados <i>electrospray</i> a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 0% HR .....	202
Figura 4.44. Respuesta de los sensores de TiO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm fabricados <i>electrospray</i> a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 50% HR .....	203
Figura 4.45. Respuesta de los sensores de ITO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR .....	204
Figura 4.46. Respuesta de los sensores de ITO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a 50% HR.....	204
Figura 4.47. Respuesta de los sensores de TiO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 0% HR.....	205
Figura 4.48. Respuesta de los sensores de TiO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 50% HR.....	205
Figura 4.49. Respuesta de los sensores de ZnO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 0% HR.....	206
Figura 4.50. Respuesta de los sensores de ZnO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> y 50% HR.....	206
Figura 4.51. Respuesta de los sensores de SnO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR. ....	207
Figura 4.52. Respuesta de los sensores de SnO <sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO <sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 50% HR. ....	207
Figura 4.53. Imágenes TEM de un depósito de NPs de ZnO dopadas con Au (2%) donde se muestran diferentes magnificaciones. (a) 50,000x. (b) 100,000x (imágenes realizadas por el CNME) .....	208
Figura 4.54. Imagen TEM de un depósito de NPs de TiO <sub>2</sub> dopadas con Au (2%) donde se muestran diferentes magnificaciones. (a) 30,000x. (b) 400,000 (imágenes realizadas por el CNME) .....	209
Figura 4.55. Respuestas de sensores de NPs frente a diferentes gases seleccionados como biomarcadores con 0% y 50% HR. (a) NPs de ZnO frente a 0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm de acetona. (b) NPs de TiO <sub>2</sub> +Pd frente a 1, 2, 3 y 4 ppm de CO. (c) NPs de TiO <sub>2</sub> +Au frente a 10, 20, 50 y 100 ppb de NO. (d) NPs de TiO <sub>2</sub> +Pd frente a 50, 100, 250 y 500 ppb de NO <sub>2</sub> .....	209
Figura 4.56. Respuestas de sensores de NPs de ZnO frente a 0.5, 1, 1.5 y 2 ppm de etanol con 0% y 50% HR.....	210
Figura 4.57. Respuestas de los sensores de NPs de TiO <sub>2</sub> +PG y SnO <sub>2</sub> +PG en presencia de gases a diferentes concentraciones y 0% HR (a) NO <sub>2</sub> . (b) Acetona .....	210

Figura 4.58. Espectro obtenido por XPS donde se observa la composición química de la muestra. (a) TiO <sub>2</sub> sin tratamiento. (b) TiO <sub>2</sub> tratada durante 15 min con microondas (análisis realizado por el IMDEA) .....	211
Figura 4.59. Regiones del espectro obtenido por XPS de las muestras de TiO <sub>2</sub> normalizadas sin tratamiento y tratada durante 15 min con microondas. (a) Región del espectro correspondiente al Ti. (b) Región del espectro correspondiente al O (análisis realizado por el IMDEA) .....	212
Figura 4.60. Región de la banda de valencia del espectro obtenido por TEM de las muestras de TiO <sub>2</sub> normalizadas sin tratamiento y tratada durante 15 min con microondas (análisis realizado por el IMDEA) .....	213
Figura 4.61. Respuestas de sensores de TiO <sub>2</sub> con y sin tratamiento con microondas. (a) Respuesta a diferentes concentraciones de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm). (b) Respuesta frente a NO <sub>2</sub> (50, 100, 250 y 500 ppb) .....	214
Figura 4.62. Imágenes SEM del sensor comercial CCS801 con diferentes magnificaciones. (a) Encapsulado, 200x. (b) Material del sensor, 200,000x (imágenes realizadas por la UEx) .....	215
Figura 4.63. EDX (15 kV) de la superficie del sensor CCS801 (análisis realizado en la UEx) .....	215
Figura 4.64. Respuestas de los sensores de la Winose 6.5. Acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. CO (1, 2, 3 y 4 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	216
Figura 4.65. Respuestas de los sensores de la Winose 6.5. Etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR .....	217
Figura 4.66. Respuestas de los sensores de la Winose 6.5 frente a medidas de NO <sub>2</sub> (50, 100, 250 y 500 ppb). (a) 0% HR. (b) 50% HR .....	217
Figura 4.67. Respuestas obtenidas con los sensores de la bNoseFX V.0. Acetona (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR. NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (e) 0% HR; (f) 50% HR.....	218
Figura 5.1. esquemático de la Winose 7 .....	226
Figura 5.2. Render 3D de la Winose 7 donde se muestra de forma esquemática los diferentes componentes que la integra .....	227
Figura 5.3. Diseño de celdas de poliamida para los sensores de fabricación propia empleados en la Winose 7. (a) Interior de la celda. (b) Corte transversal .....	227
Figura 5.4. Winose 7. (a) Carcasa y frontal. (b) Montaje interno del dispositivo .....	228
Figura 5.5. Imagen de una bolsa Tedlar .....	228
Figura 8.1. Bucle de actualización de parámetros de la interfaz gráfica e interrupciones .....	282
Figura 8.2. Bucle maestro para controlar el funcionamiento del programa .....	283
Figura 8.3. Bucle de control del funcionamiento del electrómetro .....	284
Figura 8.4. Bucle de control de la programación de las tareas .....	285
Figura 8.5. Bucle de control de la fuente de alimentación .....	285
Figura 8.6. Bucle de control de los caudalímetros que se integran en la línea.....	286
Figura 8.7. PCB de medida donde se colocan las celdas de los sensores, electroválvula y microbomba .....	287

# Tablas

Tabla 1.1. Grupos de tareas que se llevarán a cabo durante el desarrollo del proyecto .....	9
Tabla 1.2. Asignación de los objetivos que se desean alcanzar a cada uno de los grupos de tareas que se han planificado .....	13
Tabla 2.1. Clasificación de los distintos niveles de gravedad de asma [92,93] .....	23
Tabla 2.2. Coste anual medio (€) por paciente asmático según la gravedad del asma [99] .....	26
Tabla 2.3. N.º de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios [99] .....	27
Tabla 2.4. Criterios de diagnóstico para la diabetes [108] .....	28
Tabla 2.5. Procesos involucrados en diferentes enfermedades y biomarcadores utilizados en estudios previos para determinarlos .....	37
Tabla 2.6. Estudios previos en los cuales se detectan diferentes enfermedades utilizando diferentes métodos alternativos a la nariz electrónica, especificando el biomarcador y población de estudio .....	38
Tabla 2.7. Los principales compuestos orgánicos volátiles y concentración media presentes en el aliento de una persona sana tipo [162] .....	41
Tabla 2.8. Resumen de los rangos de concentraciones de los gases seleccionados como biomarcadores, especificando cuál sería el rango de concentración para una persona sana y el rango de concentración para cada una de las diferentes patologías (concentración volumétrica) .....	43
Tabla 2.9. Tipos de sensores químicos según el principio de operación del transductor .....	46
Tabla 2.10. Procedimientos de preprocesamiento más empleados .....	61
Tabla 2.11. Investigaciones desarrolladas con narices electrónicas comerciales y experimentales aplicadas en la detección de enfermedades a través del aliento .....	69
Tabla 3.1. Tabla resumen de la comparativa entre los diferentes sustratos empleados en la fabricación de sensores .....	84
Tabla 3.2. Trabajos previos en los que se han empleado los dopantes seleccionados en este trabajo para la detección de los gases objetivo .....	94
Tabla 3.3. Muestras preparadas para depositar utilizando electrohilado (% en peso) .....	107
Tabla 3.4. Condiciones de depósito por electrohilado para cada una de las muestras descritas en la Tabla 3.3 .....	108
Tabla 3.5. Parámetros de diferentes solventes polares: tensión superficial, presión de vapor, temperatura de ebullición y volatilidad .....	109
Tabla 3.6. Características de las muestras preparadas para depositar mediante <i>electrospray</i> .....	109
Tabla 3.7. Condiciones de depósito para depositar las muestras preparadas y que se describen en la Tabla 3.6 .....	110
Tabla 3.8. Muestras preparadas para depositar utilizando el <i>dropcaster</i> (% en peso) .....	124
Tabla 3.9. Composición de las botellas de gases calibradas utilizadas para generar mezclas de gases (concentración volumétrica) .....	135
Tabla 3.10. Configuraciones de sensores utilizadas en la Winose 6.5 .....	151
Tabla 3.11. Características de los sensores de gases que forman las dos configuraciones para la Winose 6.5 .....	152
Tabla 3.12. Características de los sensores de gases que forman las dos configuraciones para la .....	155
Tabla 3.13. Estructura de la matriz de datos empleada para la reducción dimensional .....	161
Tabla 4.1. Tiempos de establecimiento, desorción y adsorción empleados en los sensores comerciales y de fabricación propia .....	182

Tabla 4.2. Concentraciones medidas para cada uno de los gases objetivos (concentraciones volumétricas).....	187
Tabla 4.3. Resumen de los sensores fabricados durante esta tesis doctoral (% en peso).....	188
Tabla 4.4. Análisis de las áreas tanto del Ti como del O de las componentes normalizadas ...	213
Tabla 5.1. Tabla resumen de las respuestas de los sensores integrados en la Winose 6.5, donde el código de colores hace referencia a la respuesta del sensor: verde para una buena repuesta, amarillo valor de respuesta bajo y rojo no responde .....	223
Tabla 5.2. Tabla resumen de las respuestas de los sensores de NPs con diferentes materiales, donde el código de colores hace referencia a la respuesta del sensor: verde para una buena repuesta, amarillo valor de respuesta bajo y rojo no responde .....	224
Tabla 5.3. Costes de los componentes que integran el dispositivo y de fabricación de los PCBs .....	229

# Símbolos y acrónimos

---

AACVD	<i>Aerosol Assisted Chemical Vapor Deposition</i>
AGA	Alteración de la glucosa en ayunas
AGS	<i>Amperometric Gas Sensors</i>
ANN	<i>Artificial Neural Network</i>
AS-MLC	Sensor semiconductor de óxido metálico para la detección de monóxido de carbono, fabricado por Applied Sensor Technologies, Watertown, MA, EE. UU.
AS-MLK	Sensor semiconductor de óxido metálico fabricado por Applied Sensor Technologies, Watertown, MA, EE. UU.
AS-MLN	Sensor semiconductor de óxido metálico para la detección de óxido nítrico, fabricado por Applied Sensor Technologies, Watertown, MA, EE. UU.
AS-MLV	Sensor semiconductor de óxido metálico para la detección de gases como VOCs y CO, fabricado por Applied Sensor Technologies, Watertown, MA, EE. UU.
AU	<i>Arbitrary Units</i>
BAL	<i>Bronchoalveolar lavage</i>
BAW	<i>Bulk Acoustic Wave</i>
BP-FNN	<i>Backpropagation Feedforward Neural Network</i>
CAP	<i>Chemocapacitor</i>
CB	<i>Calorimetric or catalytic bead</i>
CDA	<i>Canonical Discriminant Analysis</i>
CEIT	Centro de Estudios e Investigaciones Técnicas de Gipuzkoa
CFD	<i>Computational Fluid Dynamics</i>
CFET	<i>Catalytic Field Effect</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Etanol
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	Propano
C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	Metilpropano
CH <sub>4</sub>	Metano
CHEMFET	<i>Chemical Field-Effect Transistor</i>
CNM	Centro Nacional de Microelectrónica
CNME	Centro Nacional de Microscopía Electrónica
CNRS	<i>Centre National de la Recherche Scientifique</i>
CNT	<i>Carbon Nanotube</i>
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
CI	Capacidad Inspiratoria
CO	Monóxido de carbono
CP	<i>Conducting Polymer</i>
CPT	Capacidad Pulmonar Total
CRBM	<i>Convolutional Restricted Boltzmann Machine</i>
CRF	Capacidad Residual Funcional
CT	<i>Computed Tomography</i>
CV	Capacidad Vital

CVA	<i>Cross-Validated Accuracy</i>
CVD	<i>Chemical Vapor Deposition</i>
CVF	Capacidad Vital Forzada
CVV	<i>Cross-Validation Value</i>
CXR	<i>Chest X-Ray</i>
DCP	Discinesia Ciliar Primaria
DFA	<i>Discriminant Function Analysis</i>
DSC	<i>Digital Signal Controller</i>
DT1	Diabetes Tipo 1
DT2	Diabetes Tipo 2
EC	<i>Electrochemical</i>
ECG	Electrocardiograma
EDX	<i>Energy-dispersive X-ray spectroscopy</i>
EEPROM	<i>Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory</i>
ENEA	<i>Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile</i>
eNose	<i>Electronic nose</i>
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FAIMS	<i>High Field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry</i>
FeNO	Test de fracción de óxido nítrico exhalado
FQ	Fibrosis Quística
FL	<i>Fluorescence</i>
FNN	<i>Feedforward Neural Network</i>
GC	<i>Gas Chromatography</i>
GC-MS	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
GO	<i>Graphene Oxide</i>
GUI	<i>Graphical User Interface</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
HbA1c	Prueba de hemoglobina glicosilada
HOPG	<i>Highly Oriented Pyrolytic Graphite</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
ICB	Instituto de Carboquímica
IDTs	<i>Interdigitated Electrodes</i>
IMB	Instituto de Microelectrónica de Barcelona
IMDEA	Instituto Madrileño de Estudios Avanzados
IMS	<i>Ion Mobility Spectrometry</i>
INA-UZ	Instituto de Nanociencia de Aragón de la Universidad de Zaragoza
IoT	<i>Internet of Things</i>
ISE	<i>Ion Selective Electrode</i>
ITEFI	Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información
LAAS	<i>Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes</i>
LAP	<i>Light-Addressable Potentiometric</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
LDA	<i>Linear Discriminant Analysis</i>
LPCVD	<i>Low Pressure Chemical Vapor Deposition</i>
LTB4	Leucotrieno B4

MD	<i>Mahalanobis Distance</i>
MDA	Malondialdehído
MOS	<i>Metal Oxide Semiconductor</i>
MOSFET	<i>Metal–Oxide–Semiconductor Field–Effect Transistor</i>
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MWCNTs	<i>Multiple–Walled Carbon Nanotubes</i>
NC	<i>Nanocluster</i>
NF	<i>Nanofiber</i>
NH <sub>3</sub>	Amoniaco
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NO	Óxido nítrico
NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrógeno
NOySI	Grupo de Nanosensores y Sistemas Inteligentes
NR	<i>Nanoribbon</i>
ND	No Declarado
NT	<i>Nanotube</i>
NW	<i>Nanowire</i>
OF–LC	<i>Optical Fiber Live Cell</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PCB	<i>Printed Circuit Board</i>
PE	Polietileno
PEEK	Polieteretercetona
PEF	<i>Peak Expiratory Flow</i>
PG	<i>Pristine Graphene</i>
PID	<i>Photoionization detector</i>
PLA	Ácido poliláctico
PLS–DA	<i>Partial Least Squares–Discriminant Analysis</i>
PNN	<i>Probabilistic Neural Network</i>
PSI	Grupo de Percepción y Sistemas Inteligentes
PTFE	Politetrafluoroetileno
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral
PTR–MS	<i>Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry</i>
PFDF	<i>Polyvinylidene fluoride</i>
QCM	<i>Quartz Crystal Microbalance</i>
QDs	<i>Quantum dots</i>
RBF	<i>Radial Basis Function Network</i>
rGO	<i>Reduced Graphene Oxide</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SACSS	Servicio de Análisis y Caracterización de Sólidos y Superficies
SAW	<i>Surface Acoustic Wave</i>
SDRA	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
SENSAVAN	Grupo de Tecnología de Sensores Avanzados
SiC	Carburo de silicio
SIFT–MS	<i>Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry</i>

SP	Sarcoidosis pulmonar
SPME	<i>Solid – Phase Microextraction</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TAG	Tolerancia anormal a la glucosa
TEM	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
TMD	<i>Transition Metal Dichalcogenides</i>
TOF–MS	<i>Time–Of–Flight Mass Spectrometry</i>
TP	Tuberculosis pulmonar
UEx	Universidad de Extremadura
VAP	<i>Ventilator–Associated Pneumonia</i>
VC	Volumen Corriente
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VOC	<i>Volatile Organic Compound</i>
VR	Volumen Residual
VRE	Volumen de Reserva Espiratorio
VRI	Volumen de Reserva Inspiratorio
XPS	<i>X-Ray photoelectron spectrometry</i>



# Resumen

---

## Palabras clave

Sensores químicos, técnicas de fabricación, electrohilado, *electrospray*, depósito químico en fase vapor, *drop-casting*, selectividad, nanomateriales, enfermedades respiratorias, diagnóstico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, diabetes, infecciones respiratorias.

## Resumen (español)

En las últimas décadas se ha observado un incremento de personas que sufren diferentes enfermedades crónicas, debido a diversos factores como el estilo de vida, la alimentación, el estrés, la contaminación ambiental o el aumento de la esperanza de vida. En este tipo de enfermedades, un diagnóstico precoz y un buen control de la afección es muy importante para aumentar la calidad de vida del paciente y evitar posteriores exacerbaciones de la patología. Por ello, se hace necesario el desarrollo de dispositivos económicos y que de forma no invasiva se pueda realizar un diagnóstico eficaz y un control mucho más exhaustivo. Además, esta tecnología puede contribuir a una disminución del gasto sanitario a largo plazo en el tratamiento de estos pacientes, así como una mejora en la gestión de los recursos.

Esta tesis doctoral está enfocada en el estudio y desarrollo de nanosensores químicos selectivos para la detección en el aliento de compuestos de interés como marcadores de enfermedades respiratorias. Debido a la complejidad de la composición del aire exhalado se han seleccionado diferentes compuestos gaseosos de interés como el monóxido de carbono (CO), óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), acetona o etanol. Estos son biomarcadores de diferentes enfermedades crónicas como el asma, la diabetes, la fibrosis quística o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como de infecciones respiratorias que puede contribuir en gran medida a un agravamiento de las afecciones anteriores. Dichas enfermedades han sido seleccionadas debido al elevado número de pacientes que las padecen, y al infradiagnóstico y deficiente control existente en la actualidad.

Para la consecución de este objetivo se adopta un enfoque multidisciplinar con una parte relevante en la preparación de materiales nanoestructurados mediante técnicas como electrohilado, *electrospray*, depósito químico en fase vapor o *drop-casting*. Con dichas técnicas, se pueden realizar depósitos de nanomateriales con diferentes morfologías (nanopartículas, nanohilos, nanocintas, láminas...) y dimensiones (0D, 1D o 2D). Los materiales así preparados se han caracterizado química, estructural y morfológicamente con técnicas convencionales de análisis (SEM, TEM, XPS, EDX...).

Los sensores fabricados a partir de estos materiales se han caracterizado eléctricamente en atmósferas gaseosas, los cuales contienen los compuestos objetivo para determinar propiedades tales como sensibilidad, selectividad, tiempo de respuesta y reproducibilidad. Para ello, se emplea una línea de gases desarrollada también en el marco de este trabajo, con la cual se puede controlar la concentración final de la mezcla de gases. También permite la realización de medidas en presencia de humedad relativa, para que la atmósfera a la que se expone el sensor tenga una mayor similitud al aliento

de una persona. Los datos procedentes de dichos experimentos son procesados para eliminar el ruido o corregir la deriva que pueda tener la señal. Posteriormente se extrae la respuesta de cada sensor.

Se han realizado una gran cantidad de sensores empleando diferentes materiales y nanoestructuras, para determinar cuáles ofrecen una mejor respuesta a cada uno de los gases seleccionados como biomarcadores, tanto en presencia de humedad relativa como sin esta. El depósito de estas nanoestructuras se ha realizado sobre diferentes tipos de sustratos con diferentes morfología, dimensiones y principios de funcionamiento.

Una vez seleccionados los mejores sustratos y materiales sensibles para la detección de cada uno de los gases objetivo, se procede a la fabricación de los nanosensores. Estos formarán parte de la matriz que se integrará en el sistema multisensor, junto con los sensores comerciales de gases, de humedad y temperatura seleccionados. Además, este trabajo persigue como objetivo último el desarrollo de un sistema de diagnóstico no invasivo de patologías respiratorias, por ello este dispositivo debe ser portátil y de bajo coste, en comparación con otros equipos de diagnóstico o control empleados para la detección de estas enfermedades.

### **Abstract (English)**

In recent decades there has been an increase in the number of people suffering from various chronic diseases due to various factors such as lifestyle, diet, stress, environmental pollution, and increased life expectancy. Early diagnosis and effective control of the condition are essential in this type of disease to increase the patient's quality of life and avoid subsequent pathology exacerbations. For this reason, it is necessary to develop inexpensive, non-invasive devices that can provide adequate diagnosis and much more exhaustive monitoring. In addition, this technology can contribute to a decrease in long-term healthcare costs for these patients and an improvement in resource management.

This doctoral thesis is focused on the study and development of selective chemical nanosensors for breath detection of compounds of interest as markers of respiratory diseases. Due to the complexity of the composition of exhaled air, different gaseous compounds of interest such as carbon monoxide (CO), nitric oxide (NO), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), acetone or ethanol were selected. These are biomarkers for different chronic diseases such as asthma, diabetes, cystic fibrosis or chronic obstructive pulmonary disease, and respiratory infections that significantly aggravate the above conditions. These diseases were selected because of the high number of patients suffering from them and the current under-diagnosis and poor management.

In order to achieve this objective, a multidisciplinary approach is adopted with a relevant part in the preparation of nanostructured materials using techniques such as electrospinning, electrospray, chemical vapour deposition or drop-casting. With these techniques, nanomaterial deposits with different morphologies (nanoparticles, nanowires, nanoribbon, films...) and dimensions (0D, 1D or 2D) can be made. The materials thus prepared have been chemically, structurally and morphologically characterised using conventional analysis techniques (SEM, TEM, XPS, EDX...).

Sensors made from these materials were electrically characterised in gaseous atmospheres containing the target compounds to determine properties such as sensitivity, selectivity, response time and reproducibility. For this purpose, a gas line is

used, also developed in the framework of this work is used, with which the final concentration of the gas mixture can be controlled. It also allows measurements to be made in the presence of relative humidity so that the atmosphere to which the sensor is exposed has a closer resemblance to a person's breath. The data from these experiments are processed to remove noise or correct for any drift in the signal. The response of each sensor is then extracted.

A large number of sensors using different materials and nanostructures were developed to determine which ones offer a better response to each of the gases selected as biomarkers, both in the presence and absence of relative humidity. These nanostructures were deposited on different substrates with different morphology, dimensions, and operating principles.

Once the best substrates and sensitive materials have been selected to detect the target gases, the nanosensors are fabricated. These, together with the selected commercial gas, humidity, and temperature sensors, form part of the matrix integrated into the multisensor system. In addition to the doctoral thesis, this work aims to develop a non-invasive diagnostic system for respiratory pathologies, which is why this device must be portable and low-cost, compared to other diagnostic or control equipment used to detect these diseases.



# Capítulo 1

## Introducción

---



## 1.1. Introducción

En la actualidad se ha producido un desarrollo exponencial de la tecnología aplicada a la medicina, dedicada en la prevención, detección y tratamiento de las diversas patologías con la única finalidad de mejorar la salud y la calidad de vida de la población. Todo ello motivado por la mayor incidencia de enfermedades asociadas en muchos casos al estilo de vida y a las condiciones ambientales actuales. Además, el aumento de la esperanza de vida en el último siglo, así como el envejecimiento progresivo de la población mundial ha convertido a la tecnología en imprescindible, cobrando aún más importancia la prevención y detección precoz de enfermedades con las que poder hacer frente a estos retos.

La principal limitación en la detección precoz de diversas patologías reside en la imposibilidad de realizar continuos análisis a individuos sanos con la intención de detectar si hubiera algún comportamiento anómalo en su organismo, ya que sería inviable económicamente y el sistema sanitario no está provisto ni de los medios ni del personal necesario para ello. Por esto uno de los principales objetivos en la investigación biomédica no es solo el desarrollo de la tecnología que puedan utilizarse en centros médicos, si no la posibilidad de que el propio paciente pueda adquirir equipos portátiles que sean capaces de realizar análisis con una sensibilidad y especificidad similar a los ya existentes, siendo además invasivos y fáciles de utilizar por la población.

Un claro ejemplo del desarrollo de este tipo de tecnología portátil e invasiva es la nariz electrónica (*eNose*). Mediante la cual pueden realizarse análisis de compuestos orgánicos volátiles (VOC) en muestras gaseosas como el aire exhalado en la respiración o de las partículas volátiles presentes en la orina de los pacientes. Convirtiendo a este dispositivo en una herramienta muy útil para el paciente con la cual se puede realizar el diagnóstico y control de diversas enfermedades que afecten al aparato respiratorio, digestivo o genitourinario [1–3].

En el amplio espectro de enfermedades que pueden detectarse mediante este tipo de dispositivos, cobran una mayor importancia su aplicación en afecciones para las cuales su diagnóstico precoz es crítico para la supervivencia del paciente o en patologías crónicas, donde un correcto tratamiento y control de la enfermedad es muy importante para la disminución de los síntomas y mejora de la calidad de vida del paciente. Una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes en la población mundial es el asma. Esta es una afección que provoca una dificultad en la respiración del individuo debido a una inflamación de las vías respiratorias. En la actualidad se estima que hay 300 millones de pacientes con asma en el mundo, cifra que se prevé que aumente en 100 millones en 2025. Siendo, la afección crónica más frecuente en niños a nivel mundial [4,5].

Por ello surge la necesidad de utilización de dichos dispositivos y por tanto la aparición de líneas de investigación como las referidas a nariz electrónica. Ya que no solo pueden aportar una gran cantidad de beneficios al paciente, sino también al sistema sanitario. Como una monitorización y control de los pacientes mucho más eficaz o una rápida actuación en caso de que un paciente sufra un ataque asmático sin necesidad de que este tenga que ir a urgencias. Todo ello radica en un aumento de la calidad de vida y confort del paciente, un mayor control sobre estos y una reducción en los costes sanitarios derivados de enfermos de asma ya sea por la eliminación de las revisiones

periódicas del control de la enfermedad, disminución de asistencia al centro hospitalario por una urgencia y por disminución de ingresos y estancia (en el caso de pacientes ingresados) debido a una actuación más rápida y alivio más eficaz de los síntomas.

Aunque la nariz electrónica se encuentra aún en etapas de desarrollo para esta aplicación, el número de estudios y de aplicaciones en el campo de la biomedicina con este dispositivo se multiplican con los años debido a sus características. Esto lo convertirá de forma progresiva en un dispositivo necesario y habitual no solo en los centros hospitalarios, sino también como gadget de la vida cotidiana de cada paciente.

## 1.2. Estado del arte

La relación entre los aromas presentes en el aliento y la enfermedad es conocida por los médicos desde hace varios cientos de años. El uso de los aromas para identificar enfermedades se remonta al siglo IV, cuando el médico, basándose en la experiencia, podía determinar qué enfermedad sufría un paciente. Por ejemplo, un aroma frutal en el aliento se identificaba como un signo de cetoacidosis asociada a la diabetes, y el olor del amoníaco puede ser indicativo de insuficiencia renal. Este método no era exacto, ya que era necesario que la enfermedad estuviera en una fase avanzada para poder ser detectada por el olfato humano. Basándose en esto, se han desarrollado sistemas electrónicos para diagnosticar enfermedades a través de la respiración y para proporcionar información sobre el estado del cuerpo humano [6].

El aliento humano tiene una cantidad considerable de VOCs que son producto de la actividad metabólica. Estos VOCs pueden diferir según factores genéticos o ambientales como la edad, el peso, el sexo, el estilo de vida o los hábitos alimenticios, y pueden influir en la composición química del aliento de una persona, dependiendo de la cantidad y las concentraciones de estos compuestos. Las enfermedades también pueden causar una alteración de los VOCs en la respiración [7].

Actualmente, se ha producido un desarrollo exponencial de la tecnología en las aplicaciones médicas, tanto en la prevención como en el diagnóstico o tratamiento de los trastornos. El crecimiento en áreas como los sensores químicos, los diseños microelectrónicos, las ciencias de los materiales y la inteligencia artificial está contribuyendo al desarrollo de la tecnología médica, y a la mejora de la salud y el aumento de la esperanza de vida de la población.

Uno de los mayores desafíos de la medicina moderna es desarrollar equipos que permitan el diagnóstico temprano de forma no invasiva. Esto podría evitar la exacerbación de la enfermedad, permitiendo controlar la evolución de los pacientes crónicos a medio y largo plazo y mantener su calidad de vida. También contribuiría a la reducción de los costes hospitalarios, ya que podría reducir el número de visitas al hospital/centro de salud y la cantidad de medicina utilizada. La principal limitación de la detección temprana de enfermedades es que es imposible analizar continuamente a las personas sanas, porque esto sería económicamente inviable. Además, el sistema de salud no tiene los recursos o el personal médico para este propósito. Por esta razón, los dispositivos deben ser baratos y portátiles, para que puedan estar disponibles en más hospitales y centros de salud. Por otro lado, esto abriría la posibilidad de que los pacientes tengan dispositivos en casa para realizar análisis regulares.

Estos argumentos y necesidades han motivado el desarrollo de nuevas tecnologías como la nariz electrónica. La primera nariz electrónica fue desarrollada en 1964 por Wilkens et al. [8], pero no fue hasta 1982 cuando la nariz electrónica como sistema que utiliza sensores químicos para clasificar los olores fue descrita por Persaud et al. [9]. En la década de 1980, hubo una evolución de esta tecnología, que llevó a la creación de un sector tecnológico que trató de imitar los sistemas olfativos de los mamíferos [10]. Desde entonces, el desarrollo de las narices electrónicas ha ido de la mano de la tecnología que se utiliza en diversos sectores y aplicaciones diferentes [11]. Uno de ellos es el sector médico, en particular el diagnóstico y el control de las enfermedades respiratorias y digestivas. Esta tecnología podría ofrecer la posibilidad de diagnosticar o evaluar los estados de enfermedad de forma no invasiva y rápida con instrumentos de bajo coste.

### 1.2.1. Órgano del olfato y la nariz electrónica

Los organismos vivos reciben información sobre el entorno a través de diferentes órganos sensoriales. En la actualidad, la comunidad científica se centra en el desarrollo y la generación de sistemas y dispositivos que pueden imitar a los órganos sensoriales: en primer lugar, para sustituir la función de uno de estos órganos en caso de mal funcionamiento por atrofia, patología o accidente; en segundo lugar, para ser utilizados en una amplia variedad de aplicaciones industriales en campos como la medicina, la agricultura, la alimentación, el medio ambiente, etc. Dado que una deficiencia en la capacidad olfativa no limita la vida normal de una persona, excepto para la detección de fugas de gas o incendios, esta tecnología adquiere cada vez más importancia en otras aplicaciones [12,13].

La nariz electrónica es capaz de detectar, discriminar e identificar diferentes tipos de químicos presentes en una muestra gaseosa. La respuesta del dispositivo al olor se produce por la interacción entre los compuestos volátiles y los sensores, mientras que esta función la realiza en la nariz biológica el epitelio olfativo, que funciona como un transductor, ya que genera señales eléctricas a partir de estímulos químicos. Estas señales son preprocesadas en el bulbo olfativo y luego transmitidas al cerebro, donde se almacenan. Finalmente, los datos se utilizan para identificar los olores en la etapa de aprendizaje. Análogamente, en una nariz electrónica, se produce una conversión analógica-digital para preprocesar las señales, con un microcontrolador empleado para este fin. En este caso, los datos se almacenan en una base de datos para que posteriormente mediante técnicas de reconocimiento de patrones se puedan identificar los aromas. A mayor cantidad de muestras analizadas la predicción realizada por el sistema será más fiable [13,14].

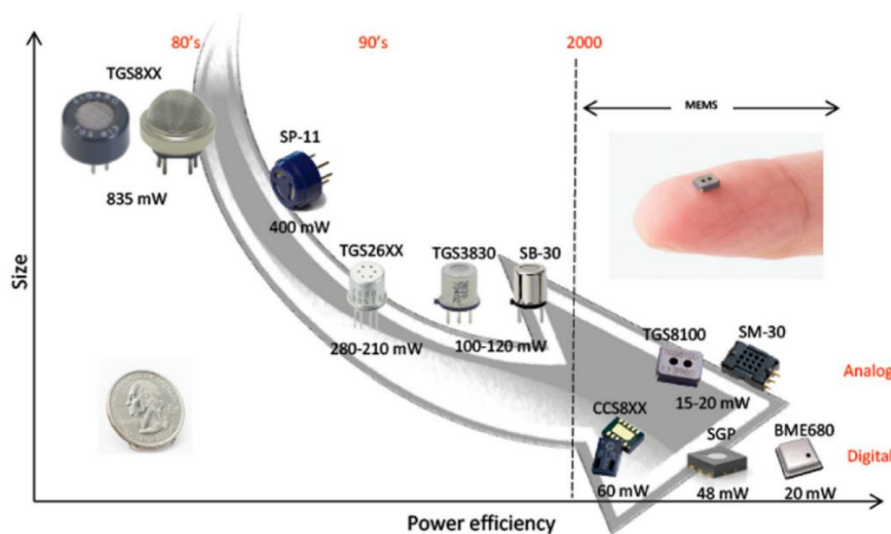
Debido a la gran variedad de aplicaciones que se han generado recientemente en varios sectores, se han desarrollado sensores basados en diferentes principios de detección para satisfacer las necesidades que han surgido. Los sensores experimentan un cambio físico o químico al interactuar a nivel molecular cuando se exponen a un gas. Este proceso es reversible y permite que los sensores se utilicen de nuevo en otras pruebas [11]. Se ha desarrollado una amplia variedad de sensores: semiconductor de óxido metálico (MOS), polímero conductor (CP), condensador químico (CAP), electroquímico (EC), efecto de campo de semiconductor de óxido metálico (MOSFET), onda acústica superficial (SAW), microbalanza de cristal de cuarzo (QCM), onda acústica masiva (BAW), fluorescencia (FL), célula viva de fibra óptica (OF-LC), efecto de campo

catalítico (CFET), perla calorimétrica o catalítica (CB), compuesto de negro de carbón (CBC), sistema microelectromecánico (MEMS), detector de fotoionización (PID) y sensor amperométricos de gas (AGS) [15].

Esto ofrece un amplio abanico de posibilidades, por lo que es posible utilizar un tipo de sensor u otro según la aplicación [11,15]. Por ejemplo, los sensores con buena sensibilidad son MOS, MOSFET y AGS. Por otro lado, SAW, FL y OF-LC combinan la sensibilidad con la especificidad. Sin embargo, las principales desventajas del sensor de gas son la recuperación lenta (MOS), la deriva en la respuesta (MOS, CP, SAW), la inmunidad al bajo ruido (PID) y la falta de reproducibilidad entre los sensores de diferentes conjuntos (CP, MOSFET, QCM, SAW) y en la respuesta del mismo sensor a largo plazo. Por ello, es normal utilizar una matriz de sensores de diferentes tipos para evitar las desventajas que presenta cada uno por separado y maximizar sus ventajas [15,16].

### 1.2.2. Antecedentes y estado actual de las investigaciones

Los sensores de gases de tipo resistivo aparecen como la mejor aproximación para el desarrollo de sensores de bajo coste y altas prestaciones debido a la sencillez de la magnitud física implicada en la medida (resistencia). En concreto, los sensores basados en una película de MOS constituyen la opción dominante en este momento. Compañías como Figaro, FIS, City Technology, Siemens y otras comercializan sensores basados en tecnología de película gruesa sobre diferentes tipos de sustratos. De forma alternativa, también existe tecnología de película fina y/o gruesa depositada sobre sustratos de silicio (Si) o carburo de silicio (SiC) micromecanizados, comercializados por SGX, Sensortech, Microsens, Figaro, Siemens, AMS, Bosch, etc. Todos estos dispositivos operan a elevadas temperaturas (>200 °C) por lo que necesitan de un sistema de calefacción con el consiguiente incremento de coste y de consumo eléctrico y la reducción en el tiempo de vida de los sensores. Además, la falta de sensibilidad, selectividad y estabilidad sigue siendo el gran desafío para la aplicación y expansión comercial de estos sensores. En la Figura 1.1 la evolución de los sensores MOS desde los años 80 en función de su tamaño y consumo energético.



Ref: [17]

**Figura 1.1.** Evolución de los sensores de gas basados en MOS en función de su tamaño y consumo de energía

Los materiales nanoestructurados son la estrategia más adecuada para minimizar los problemas actuales de los sensores de gases, ya que la reducción de dimensiones implica una mayor contribución de la superficie (mayor sensibilidad) así como la modificación de los mecanismos de transporte (procesos más rápidos) y una temperatura de detección más baja. De los diferentes nanomateriales, los más utilizados como capas sensibles a los gases, son nanoestructurados unidimensionales (1D) y bidimensionales (2D) [18,19]. Las nanoestructuras 1D (nano-hilos, -agujas, -cintas...) de MOS como SnO<sub>2</sub>, WO<sub>3</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> sintetizadas por algunas de las variantes del depósito químico en fase vapor (CVD) han sido estudiados en la última década como sensores de gases [20–22]. Además, sus propiedades sensoras pueden ser modificadas de forma conveniente dopando el material con nanopartículas (NP) metálicas (Pt, Au, Pd...) [23–25]. Otro nanomaterial 1D incorporado recientemente como capas sensibles son las nanofibras, con un elevado número de puntos activos para interactuar con los gases de forma que casi la totalidad de su superficie es activa, lo que conlleva un aumento sustancial de la sensibilidad incluso respecto a otros materiales 1D como los nanohilos (NWs) [26]. Las nanofibras de MOS se pueden obtener por CVD asistido por aerosol (AACVD) y electrohilado. Estos dos últimos métodos se caracterizan por ser procesos escalables, económicos y versátiles que permiten la obtención de diferentes nanoestructuras 1D de MOS y nanocompositos (mezclas de MOS, MOS+NP, MOS+grafeno, etc). Los sensores basados en nanocompositos suelen ser más sensibles que los formados por un solo compuesto [27–29], y variando la proporción en la que se encuentran los distintos compuestos se obtiene una amplia gama de sensores con características de detección muy diferentes. Actualmente se están investigando nuevos materiales compuestos basados en MOS binarios [30–32] y nuevas nanoestructuras complejas (2D, 3D) [33,34]. Uno de los nanomateriales 2D más innovador es el grafeno y sus derivados (oxidado, reducido, prístino) cuyas características (elevada relación superficie/volumen, propiedades ópticas únicas, alta conductividad eléctrica y térmica, gran movilidad y densidad de portadores) sugieren la posibilidad de desarrollar nuevos dispositivos sensores de elevadas prestaciones. Aunque ya se está utilizando en sensores de gases [35,36], queda todavía un intenso trabajo de investigación por realizar, ya que no se conoce con precisión cómo interactúan las moléculas de gas con el grafeno y cómo esta interacción modifica los mecanismos de conducción en el material.

Las tendencias actuales para reducir la temperatura de operación de los sensores resistivos MOS se centran en el uso de nanomateriales, en la modificación superficial de las capas activas de los mismos mediante la funcionalización y/o el dopaje [27], así como en el desarrollo de heteroestructuras [37] o compositos basados en nanomateriales [38].

La falta de selectividad es uno de los graves inconvenientes de los sensores de gases que han limitado su aplicación. Los materiales utilizados hasta el momento son inherentemente sensibles a una amplia variedad de compuestos gaseosos y la discriminación de atmósferas complejas es imposible. La solución más factible para solventar este problema es el uso de multisensores (matrices de sensores) basados en varios materiales sensibles que proporcionan patrones de respuesta específicos y únicos (huellas químicas) para cada gas, mezclas de gases o aromas. La cuestión clave en la construcción de tales matrices es la selección adecuada de las capas sensibles, de forma que proporcionen una gran diversidad de respuestas, eliminando los sensores redundantes que dan la misma información.

El procesamiento de la señal y de los datos de los sensores son elementos esenciales en los sistemas de detección [39]. Las respuestas multivariantes que proporcionan las matrices de sensores químicos requieren del procesamiento de datos mediante complejos algoritmos de clasificación o regresión para llevar a cabo las tareas fundamentales de identificación de compuestos (clasificación), estimación de la concentración (regresión) y agrupación de compuestos similares (agrupación). Aunque en la última década, se han realizado avances importantes que han demostrado cómo un procesamiento adecuado puede mejorar la fiabilidad de los instrumentos [40], todavía queda mucho camino por recorrer en lo relacionado con la compensación de la deriva (variación de la línea base de los sensores), cambios en el entorno de medida o de las condiciones de muestreo, cambio de sensores o calibración entre dispositivos y compensación de la respuesta debido a la humedad u otros interferentes.

Los recientes avances tecnológicos están cambiando rápidamente el panorama de los sensores de gases y sistemas de detección. Los nuevos dispositivos tienden a la reducción de tamaño, peso, consumo y coste, requieren menos infraestructura de soporte que los equipos actualmente utilizados y son capaces de funcionar de forma autónoma. Todo ello genera una nueva oportunidad para los sensores de gases, que permitirá su integración en dispositivos inalámbricos y portátiles [41] dotándolos de una amplia gama de funcionalidades, desde informar del medio ambiente, de la calidad del aire y proporcionar indicaciones de seguridad/advertencia/alerta al usuario sobre posibles cambios peligrosos en su entorno, hasta diagnosticar las condiciones de salud a través del análisis del aliento [42]. Esta última aplicación ha generado gran expectación y constituye un campo de investigación muy prometedor que en un futuro no muy lejano podrá permitir un diagnóstico precoz rápido y sencillo de diversas enfermedades respiratorias (inflamación, infecciones, cánceres, etc.) mediante métodos no invasivos.

El aire que es exhalado a partir de los alvéolos pulmonares incluye del orden de 4000 a 6000 compuestos químicos [43,44], orgánicos (hidrocarburos, alcoholes cetonas, aldehídos, ésteres, alcanos, etc.), inorgánicos (óxido nítrico, oxígeno molecular, dióxido de carbono, etc.), e incluso compuestos no volátiles (isoprostanos, citocinas, leucotrienos, peróxido de hidrógeno, etc). Algunos factores como la condición física, la existencia de diversas patologías, el estado de salud general, la ingesta de alimentos y medicamentos, los factores ambientales y determinados estilos de vida pueden influir en la composición del aliento. Es conocido que las bacterias responsables de infecciones del pulmón asociadas a diferentes patologías (neumonía, tuberculosis, etc.) producen combinaciones únicas de compuestos orgánicos volátiles. Por tanto, el aire proveniente de los pulmones puede contener VOCs asociados a estas patologías y estos podrían llegar a ser considerados biomarcadores [45,46] para diagnosticar e identificar las infecciones “in situ” a través del análisis del aliento [47,48].

Además, diferentes enfermedades que provocan la inflamación de las vías respiratorias asociadas en la mayoría de los casos a procesos crónicos como bronquiectasia, bronquitis, fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) podrían también ser diagnosticadas a través de la detección de CO y NO [46,48,49].

### 1.3. Descripción del proyecto

Este proyecto está enfocado al desarrollo de nanosensores químicos de tipo resistivo con el objetivo de integrarlos en un dispositivo electrónico con el que poder detectar biomarcadores en el aliento de personas con diversas enfermedades respiratorias.

Para alcanzar esta meta se adoptó un enfoque aunando gran cantidad de disciplinas necesarias para el desarrollo y fabricación de los sensores, así como del equipo electrónico. Además, se optó por desarrollar esta tesis, que se encuentra enmarcada en la modalidad de doctorado industrial, con el fin de aportar al proyecto diferentes visiones y recursos, los cuales serán necesarios para la consecución de los diferentes objetivos que se describen posteriormente.

Para la fabricación de nanosensores se emplearon sustratos de diferentes características sobre los que se realizaron depósitos de diferentes nanoestructuras utilizando diversas técnicas de fabricación de materiales como el electrohilado, *electrospray*, *drop-casting* o CVD. De esta forma se funcionalizaron los nanosensores que posteriormente se calibraron y utilizaron para realizar medidas de los distintos gases, seleccionados como biomarcadores de diferentes enfermedades respiratorias y digestivas. Para la realización de dichas medidas se empleó una línea de gases con la que generar distintas mezclas gaseosas con los gases de interés. Dichas medidas se realizaron sin humedad relativa y posteriormente se fue aumentando el porcentaje de humedad hasta el 50%, para determinar cómo influye este interferente en la respuesta de los sensores.

Por último, en función de las especificaciones establecidas con anterioridad, se diseñó y desarrolló un sistema multisensor en el cual se integran estos nanosensores junto con sensores comerciales, sensor de humedad y de temperatura. Los nanosensores fabricados durante este proyecto y que mejor respondieron en los diferentes análisis realizados, se han utilizado en este sistema electrónico.

Esta investigación ha sido financiada por la Consejería de Educación e Investigación de la Comunidad de Madrid, subvención número IND2017/TIC7714. Esta tesis se ha realizado en la modalidad de doctorado industrial, la cual establece que el doctorando debe desarrollar el proyecto de investigación en colaboración entre una entidad pública y una entidad privada, el grupo de Nanosensores y Sistemas Inteligentes (NOySI) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de Madrid y la empresa *Up Devices And Technologies SL* respectivamente.

### 1.4. Metodología de la investigación

#### 1.4.1. Tareas

El trabajo de la tesis doctoral se dividirá en cuatro grupos de tareas principales dirigidos al logro de los objetivos del proyecto, como muestra la Tabla 1.1.

**Tabla 1.1.** Grupos de tareas que se llevarán a cabo durante el desarrollo del proyecto

Grupos de tareas
Tarea 1. Desarrollo, caracterización y optimización de nanomateriales y nanoestructuras sensibles a los gases
Tarea 2. Preparación de los nanosensores
Tarea 3. Caracterización de los nanosensores para la detección de los gases de interés

---

Tarea 4. Desarrollo y validación de un sistema electrónico basado en nanosensores para el diagnóstico de enfermedades respiratorias

---

#### 1.4.1.1 Grupo de tareas 1. Desarrollo, caracterización y optimización de nanomateriales y nanoestructuras sensibles a los gases

En primer lugar, se revisará el estado del arte de los marcadores de enfermedades que modifiquen la composición del aliento y se seleccionarán los más relevantes de enfermedades tanto inflamatorias (p. ej. monóxido de carbono y monóxido de nitrógeno) como infecciosas (p. ej. aldehídos y alcoholes). Asimismo, se establecerán los rangos de concentración de los marcadores seleccionados en el aliento, según el tipo y la gravedad de la enfermedad, y otras propiedades del aliento relevantes para la detección de gases tales como composición, temperatura y humedad.

En base a la bibliografía y la experiencia del grupo NOySI del Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información (ITEFI) se identificarán los compuestos activos idóneos para detectar los gases de interés (marcadores). En general, óxidos metálicos semiconductores tales como dióxido de estaño ( $\text{SnO}_2$ ) y óxido de zinc ( $\text{ZnO}$ ) en forma nanométrica y nanocompositos de los óxidos anteriores entre sí y funcionalizados o dopados con nanomateriales tales como grafeno, nanopartículas metálicas (Au, Ag, Pd...) y/o de óxidos metálicos.

Se pondrán a punto las técnicas de preparación de las diferentes nanoestructuras ajustando las condiciones del proceso, la formulación de disoluciones o suspensiones de partida, utilización de diferentes precursores, así como la optimización del montaje si fuera necesario. Específicamente, se emplearán técnicas como el electrohilado, CVD, *electrospinning* y *drop-casting*, las cuales permiten obtener una gran variedad de nanoformas (nanopartículas, nanofibras, nanohilos, nanocintas, etc.) de los compuestos anteriores.

Se generarán nanomateriales y nanocompositos de MOS y se realizarán los depósitos sobre sustratos de silicio. Cuando proceda, se someterán los depósitos a tratamientos térmicos, químicos o mediante luz con el fin de modificar la composición, la estructura cristalina y/o la morfología de los nanomateriales y nanoestructuras y optimizar así sus propiedades para la detección de los gases de interés.

Por último, se caracterizan los nanomateriales y nanoestructuras mediante una variedad de técnicas:

- Estado de oxidación: espectroscopia fotoelectrónica de rayos X.
- Composición elemental: fluorescencia de rayos X por energía dispersiva.
- Micro- y nanoestructura: microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión.

#### 1.4.1.2 Grupo tareas 2. Preparación de los nanosensores

Como resultado de la caracterización se elegirán los nanomateriales y nanoestructuras más adecuados para la detección de gases y se prepararán nanosensores por depósito de las nanoestructuras sobre sustratos de distintos materiales y configuraciones. La temperatura de funcionamiento de los sensores resistivos basados en películas gruesas y películas finas de MOS varía típicamente entre 200 °C y 400 °C. Los sensores que utilizan películas nanoestructuradas de MOS pueden operar a temperaturas más bajas (<100 °C) siendo su rendimiento superior al de los anteriores. El

presente trabajo de tesis doctoral pretende desarrollar sensores resistivos de MOS óptimos para detectar los gases de interés a temperatura ambiente y reducir así los costes de fabricación y el consumo de los sensores. Se distinguen dos etapas en la preparación de los nanosensores, las cuales se describen brevemente a continuación.

### Sustratos empleados

En primer lugar, se utilizarán sustratos de Si con resistencia calefactora, electrodos interdigitados y contactos eléctricos micromecanizados en su superficie. Estos sustratos son comerciales y/o los suministrarán colaboradores habituales de NOySI como el Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB), perteneciente al Centro Nacional de Microelectrónica (CNM, Barcelona, España) del CSIC.

Por otro lado, también se utilizarán sustratos fabricados por el Laboratorio de Análisis y Arquitectura de Sistemas (LAAS, Toulouse, Francia). Los sustratos de Si permitirán caracterizar los nanosensores para la detección de gases en todo el rango de temperaturas. Se ajustarán la composición, estructura y morfología de las películas nanoestructuradas de forma que los nanosensores alcancen a temperatura ambiente un rendimiento satisfactorio para la aplicación de interés.

A continuación, se utilizarán sustratos poliméricos. Se seleccionarán polímeros para operar a temperatura ambiente. Estos sustratos se diseñarán en el grupo de Percepción y Sistemas Inteligentes (PSI) de la Escuela de Ingenierías Industriales de la Universidad de Extremadura (UEx) de Badajoz, para su posterior fabricación. Los primeros tienen en cuenta el hecho de que, aún si los nanosensores funcionarán a temperatura ambiente, podría ser necesario calentar éstos para facilitar la desorción completa de los gases adsorbidos entre medidas consecutivas con el fin de minimizar la deriva de la línea base.

### Funcionalización del sensor

Se depositarán películas nanoestructuradas de distintos compuestos y nanomateriales en la región entre los electrodos (área activa), evitando el depósito de material sobre los contactos eléctricos (p. ej. mediante la utilización de máscaras), y se tratarán las películas si es oportuno. A continuación, se encapsularán los sustratos con las películas en su superficie en soportes comerciales y se soldarán los contactos eléctricos a los soportes. Finalmente, se realizarán medidas de la resistencia de los nanosensores en aire en el rango de temperatura de interés (20–400 °C).

#### 1.4.1.3 Grupo de tareas 3. Caracterización de los nanosensores para la detección de los gases de interés

Se caracterizarán los nanosensores para detectar los gases seleccionados en T1. El grupo NOySI dispone de instalaciones automatizadas para la preparación de mezclas gaseosas, de temperatura y humedad controladas, a partir de botellas de gases de referencia (CO, NO, NO<sub>2</sub>, aire...) con certificado suministrados por Nippon Gases S.L.U. (Madrid, España) y mediante tubos de permeación. Se pondrán a punto las líneas de generación de gases, la instrumentación para la medida de la resistencia de los nanosensores, el software para la adquisición y el tratamiento de la señal de los sensores y el sistema de control. Se diseñarán y fabricarán las celdas que contendrán los nanosensores, a los que se harán llegar las mezclas de gases.

Se calibrarán los nanosensores y se realizarán medidas dinámicas de la resistencia de los nanosensores para cada uno de los gases a distintas temperaturas y valores de la humedad relativa. Además, se efectuarán medidas con mezclas complejas para caracterizar las interferencias con otros gases.

Se analizarán los resultados de las medidas y se caracterizarán las propiedades de los nanosensores, en particular la sensibilidad, el tiempo de respuesta y la selectividad respecto a cada uno de los gases de interés. Las medidas se repetirán varias veces en condiciones similares con el fin de verificar la repetibilidad y periódicamente a lo largo del tiempo para comprobar la estabilidad de las películas sensibles.

Los resultados de este grupo de tareas proporcionan información esencial para la optimización de los nanomateriales y nanoestructuras sensibles a los gases (T1), de forma que los grupos de tareas T1, T2 y T3 se ejecutan de forma iterativa. El proceso termina cuando el rendimiento de los nanosensores para la detección de los gases de interés se considera aceptable.

#### **1.4.1.4 Grupo de tareas 4. Desarrollo y validación de un sistema electrónico basado en nanosensores para el diagnóstico de enfermedades respiratorias**

Una vez desarrollados los nanosensores de propiedades óptimas para la detección de los gases objetivo, se llevará a cabo el último grupo de tareas del trabajo de la tesis doctoral, que incluye el diseño, desarrollo y validación de un sistema multisensor para el diagnóstico no invasivo de enfermedades respiratorias y digestivas, empleando para ello marcadores específicos en el aliento. El grupo de investigación PSI dispone de instalaciones para soldar los componentes que integrarán el dispositivo, así como testear el correcto funcionamiento de este.

Se diseñará un sistema electrónico modular que incluirá los siguientes módulos básicos:

- El módulo para la detección de los gases con un número (a determinar) de nanosensores.
- El módulo para la toma de muestras del aliento.
- El módulo para el acondicionamiento de los nanosensores.
- El módulo para la alimentación del sistema.
- El módulo de instrumentación y control basado en microprocesador y otros posibles. El sistema será de bajo coste, bajo consumo, pequeño tamaño, ligero, fácil de usar y de mantenimiento sencillo y rápido.

Se pondrá a punto el software de reconocimiento de patrones, desarrollo propio del grupo NOySI, el cual servirá para verificar el funcionamiento del sistema electrónico en ensayos de laboratorio con mezclas de gases que simulan el aliento de pacientes con enfermedades respiratorias.

#### **1.4.2. Objetivos**

A continuación, se describen los objetivos principales y secundarios que se persiguen con este proyecto. En la Tabla 1.2 se puede observar en qué grupo de tareas se pretende observar cada uno de los objetivos.

### Objetivos principales (OP)

- OP1 Desarrollar sensores de gases nanoestructurados (en adelante nanosensores) selectivos para la detección de marcadores específicos de enfermedades respiratorias en el aliento.
- OP2 Desarrollar un sistema multisensor basado en nanosensores para el diagnóstico y control no invasivo de enfermedades respiratorias.

### Objetivos secundarios (OS)

- OS1 Optimizar las técnicas de preparación de los nanosensores selectivos.
- OS2 Caracterizar el rendimiento de los nanosensores para la detección de los gases de interés, especialmente selectividad y repetibilidad.
- OS3 Reducir los costes de fabricación y el consumo de los nanosensores y de los sistemas multisensores.

**Tabla 1.2.** Asignación de los objetivos que se desean alcanzar a cada uno de los grupos de tareas que se han planificado

Grupos de tareas	Objetivos
T1	OP1, OS1 y OS3
T2	OP1, OS1 y OS3
T3	OP1 y OS2
T4	OP2, OS3

### 1.5. Motivación de la tesis

La motivación para el desarrollo de este proyecto es la necesidad de disponer de sensores de gases más selectivos que los que se encuentran actualmente en el mercado con los que poder diferenciar distintos compuestos y obtener resultados más precisos. Y con ello poder desarrollar un dispositivo de *screening* (cribado) y control para distintas enfermedades que sea no invasivo y de bajo coste, en comparación con técnicas empleadas en la actualidad. De esta forma se conseguiría una mayor accesibilidad y democratización de técnicas diagnósticas a zonas con pocos recursos, centros de salud o incluso contribuyendo al crecimiento de la telemedicina.

Esta tesis es la continuación del trabajo fin de máster realizado por el doctorando y del trabajo desempeñado en la empresa *Up Devices*, aunque fuera en el sector alimentario, han sido conocimientos muy útiles como base de partida para esta tesis por parte del doctorando.

Por otra parte, los nanosensores de gases que se desarrollarán en este trabajo permitirán a *Up Devices* desarrollar dispositivos, que podrán ser adaptados rápidamente para otras aplicaciones tanto dentro del sector médico o en otros sectores como el alimentario. Los resultados de la presente tesis doctoral permitirán mejorar sustancialmente los dispositivos que desarrolla la empresa e incrementar significativamente su cuota de mercado en los sectores sanitario, alimentario, etc. La realización de este proyecto le ha permitido al grupo NOySI la apertura de una nueva línea de investigación, ya que dicho grupo no contaba con ninguna aplicación médica entre sus actividades de I+D en sensores.

## 1.6. Justificación

El trabajo explora las nuevas oportunidades que ofrecen los más recientes conocimientos en nanomateriales y crecimiento de nanoestructuras de óxidos metálicos para su aplicación en sensores inteligentes de gases, al combinarlos con sistemas de instrumentación y medida.

Las tecnologías y dispositivos que se han desarrollado en esta tesis doctoral tienen un carácter transversal que permite pensar en su aplicación a la resolución de otros retos en los ámbitos de la salud (diagnóstico de cáncer), medio ambiente (calidad del aire), alimentario (control de calidad de alimentos), seguridad (detección de explosivos), domótica, etc. Así, los grupos de investigación NOySI, PSI y la empresa *Up Devices* han realizado durante y tras la finalización del trabajo una intensa labor de estudio y evaluación de la viabilidad de transferir los logros alcanzados a los sectores mencionados con el fin de identificar actuaciones futuras.

### Grupo de I+D

Los resultados de este trabajo han permitido a los grupos NOySI y PSI incrementar su participación en redes de excelencia, foros científicos, empresariales e industriales, ofreciendo así nuevas oportunidades para colaborar en proyectos de I+D+i, transferir tecnología propia y compartir necesidades de mercado con conocimiento científico.

La publicación de los resultados de la tesis doctoral en revistas y congresos de alto nivel ha contribuido a dar mayor relevancia a la actividad del grupo. Ello permitirá proseguir la colaboración con los grupos de investigación nacionales e internacionales y las empresas con las que NOySI y PSI mantienen una relación continua en el tiempo, así como iniciar colaboraciones con otros grupos de investigación y/o empresas, lo que resultará en una expansión de la actividad de I+D del grupo hacia nuevas tecnologías de sensores, dispositivos avanzados y sistemas de detección inteligentes y novedosas aplicaciones de los anteriores.

Asimismo, el impacto esperado mejorará el posicionamiento de ambos grupos de investigación para acudir a convocatorias de programas de I+D+i internacionales, en particular de la UE, en los que participan empresas.

### Empresa

*Up Devices* desarrolla soluciones tecnológicas para satisfacer necesidades reales de los sectores médico y alimentario. La nariz electrónica es una de las tecnologías seleccionadas por la empresa para cubrir dichas necesidades.

Como primer paso para el desarrollo de dicho dispositivo, y debido a las barreras de entrada del sector sanitario, la empresa se planteó validar esta tecnología en otra aplicación en un sector menos regulado y en el que es más fácil y rápido llevar un dispositivo al mercado, el sector alimentario. En este caso, se observa la necesidad de objetivar las sensaciones olfativas dentro de los paneles de cata de vino, cerveza y aceite. La industria alimentaria ha mostrado su interés por la tecnología de nariz electrónica. Un ejemplo es la selección del proyecto que *Up Devices* presentó al programa de aceleración de empresas BarLab, patrocinado por el grupo cervecero Mahou-San Miguel y realizado en colaboración con el grupo de investigación PSI. El objetivo de la empresa durante el desarrollo de este programa fue desarrollar una nariz electrónica basada en

sensores de gases comerciales para comprobar si una cerveza está dentro de su estándar de calidad (detección de "defectos" de la cerveza).

En el sector sanitario se ha detectado la necesidad de equipos de bajo coste y portátiles como herramienta de cribado y control de distintas enfermedades, que mejore la accesibilidad de la población a este tipo de pruebas, agilizando las listas de esperas en hospitales y centros de salud. Un ejemplo de esto, y gracias a la colaboración con el Centro de Microbiología del Hospital Gregorio Marañón, es la necesidad de disponer de una herramienta de *screening* en tiempo real de infecciones nosocomiales (hospitalarias).

Los nanosensores de gases que se han desarrollado en este trabajo permitirán a *Up Devices* continuar con el desarrollo de dispositivos de cribado médico únicos en el mercado, que podrán ser adaptados rápidamente para aplicaciones en el sector alimentario. Los resultados de la presente tesis doctoral han permitido mejorar sustancialmente los dispositivos que desarrolla la empresa e incrementar significativamente su cuota de mercado en los sectores alimentario y sanitario. Por lo tanto, este sería otro importante nicho de mercado al que este tipo de tecnología le permite a *Up Devices* acceder.

## Colaboraciones

A continuación, se citan las sinergias que los grupos NOySI y PSI han establecido con algunos de sus colaboradores habituales en el marco de la presente tesis doctoral:

- IRay Ingeniería Electrónica en Cáceres (España). Fabricación de componentes y equipos electrónicos.
- IMB-CNM del CSIC y LAAS del Centro Nacional para la Investigación Científica (CNRS). Suministro de microsustratos de Si y encapsulado de sensores.
- División Fotovoltaica y Redes Inteligentes del Centro de I+D+i de la Agencia Nacional de Nuevas Tecnologías, Energía y Desarrollo Económico Sostenible (ENEA) en Nápoles (Italia). Fabricación del grafeno empleado durante la tesis.
- Las colaboraciones con centros como el Centro Nacional de Microscopía Electrónica (CNME), el Centro de Micro- y Nanofabricación del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA-Nanociencia), ambos en Madrid (España) y con el Servicio de Análisis y Caracterización de Sólidos y Superficies (SACSS) de la UEx, en Badajoz (España). Caracterización de nanomateriales y nanoestructuras mediante diversas técnicas de análisis como la microscopía electrónica de transmisión (TEM), microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDX) o espectrometría de fotoelectrones de rayos X (XPS).
- Instituto de Carboquímica ICB-CSIC en Zaragoza (España) y la Universidad de Sussex en Brighton (Reino Unido). Suministro de materiales como el MoS<sub>2</sub> y MXenos.



# Capítulo 2

## Marco teórico

---



## 2.1. Introducción

Los organismos vivos reciben información del medio que les rodea a través de los órganos de los sentidos, analizando dichos datos para poder actuar en consecuencia ante los cambios que puedan darse. Los cinco sentidos que poseen los mamíferos son: la vista, el oído, el tacto, el gusto y el olfato. Los tres primeros perciben estímulos físicos y los dos últimos del tipo químico [50].

Debido a la disponibilidad actual de medios, desde hace décadas la investigación está tratando de desarrollar dispositivos capaces de emular a los sentidos que poseen los humanos con distintas finalidades. En primer lugar, con la finalidad de que dichos dispositivos puedan llegar a sustituir la función de alguno de estos órganos sensoriales en caso de malfuncionamiento por atrofia, patología o accidente. Además de ser dispositivos que pueden desempeñar un papel importante en la detección de enfermedades [51].

No todos los sentidos tienen la misma importancia, y la deficiencia o inutilización de alguno de ellos provoca las mismas limitaciones en una persona. Como se puede intuir quizás el olfato sea el menos limitante para poder llevar una vida normal. Por ello la nariz electrónica cobra mayor importancia en otras aplicaciones, como la enología, estudios de contaminación o detección de enfermedades entre otros [52].

Pero imitar el funcionamiento de este sentido no es una tarea tan sencilla como pueda parecer a priori, ya que el olfato no se corresponde con un análisis químico del compuesto objeto de estudio. Por ejemplo, dos elementos que puedan tener una estructura parecida pueden generar una sensación olfativa distinta, mientras que dos elementos con una estructura totalmente diferente producen una sensación olfativa similar [53].

La nariz electrónica es un dispositivo versátil con múltiples aplicaciones como pueden ser el sector médico, en la industria alimentaria, en la industria vinícola, para conocer la calidad del aire o del agua, etc. Este trabajo se centrará en las aplicaciones de dicha tecnología al campo de la biomedicina [54–58].

## 2.2. Sistema respiratorio

Aparato encargado de captar oxígeno del aire e introducirlo en la sangre y expulsar el dióxido de carbono resultante del metabolismo celular. Este sistema consta de las siguientes partes [59]:

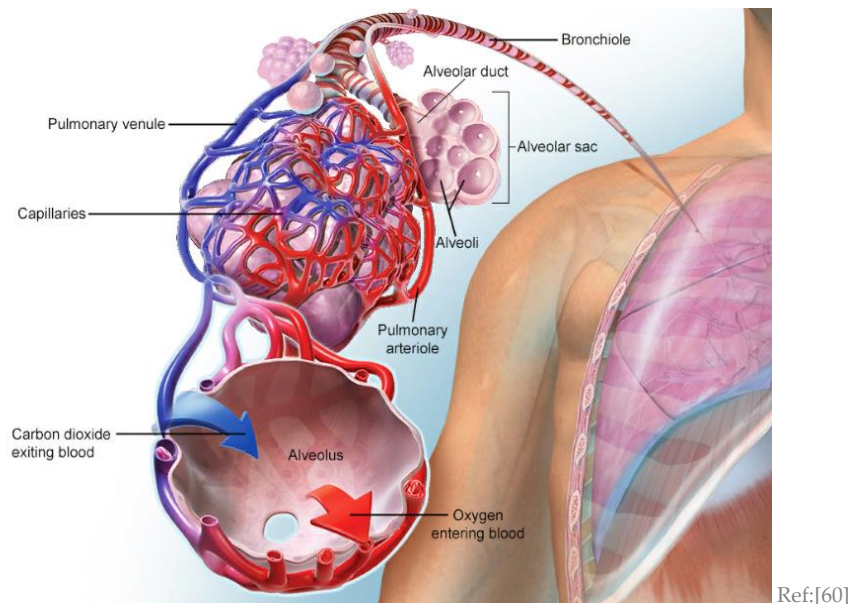
- Fosas nasales: orificios de entrada a través de los cuales se introduce el aire en los pulmones. Estos se encargan de eliminar macropartículas existentes en el aire y de humidificar y entibiar el aire entrante.
- Conducciones respiratorias: formadas por la laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos. Son tubos que transportan el aire del exterior a los pulmones y viceversa. Están recubiertos de cilios que eliminan fluidos y partículas extrañas.
- Pulmones: órganos en los cuales se realiza el intercambio gaseoso, a través de los alvéolos.

### 2.2.1. Fisiología del aparato respiratorio

Este proceso de intercambio de gases con la atmósfera se denomina ventilación. Este es un proceso cíclico que se divide en dos etapas, la inspiración o entrada de aire en los

pulmones y la espiración o exhalación que consiste en la salida del aire. En la Figura 2.1 se puede observar el proceso del intercambio gaseoso y la estructura de un saco alveolar, así como el recorrido que realiza el aire inhalado hasta llegar al alvéolo.

La inspiración es un proceso activo caracterizado por el aumento del volumen torácico como consecuencia de la contracción del diafragma y de los músculos intercostales externos, provocando una presión intrapulmonar negativa lo que determina el sentido de desplazamiento del aire desde el exterior al interior. Una vez se ha igualado la presión intrapulmonar a la atmosférica la caja torácica se retrae, lo que genera una presión positiva favoreciendo la salida del aire de los pulmones.



**Figura 2.1.** Esquema del proceso del intercambio gaseoso y estructura de un saco alveolar

Por tanto, el intercambio gaseoso producido en los alvéolos se realiza a favor del gradiente de concentración, difundiéndose el oxígeno y el dióxido de carbono según corresponda en función de la etapa de la respiración que se esté llevando a cabo [59,61].

### 2.2.2. Funcionamiento del olfato

La nariz electrónica pretende imitar de una forma simplificada el sentido del olfato de los mamíferos. Para poder entender mejor el funcionamiento de dicho dispositivo se procederá a describirlo haciendo una comparación entre ambos.

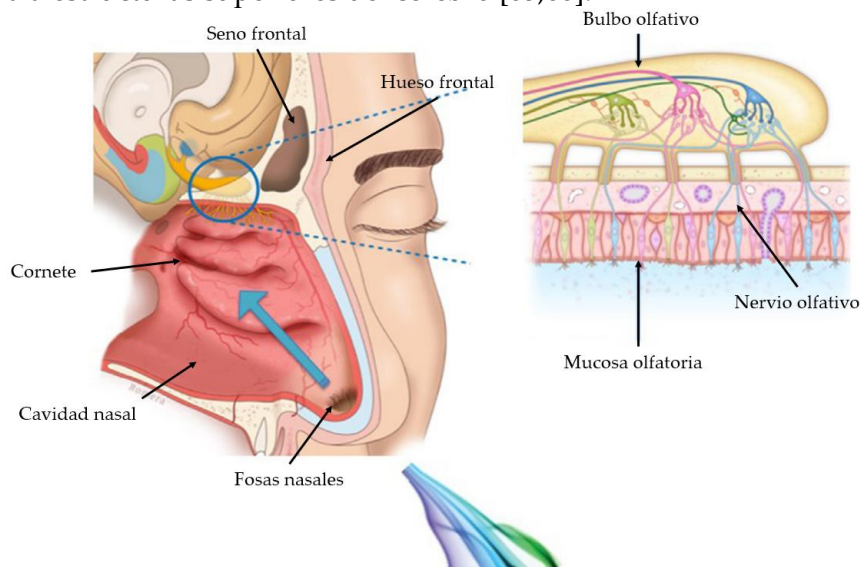
Para que una partícula tenga olor es necesario que sea volátil, y pueda así disolverse en la mucosa presente en la pituitaria. Por tanto, la intensidad del olor dependerá directamente de lo volátil que sea la sustancia.

Los compuestos químicos olorosos que están presentes en la atmósfera pueden ser percibidos al inspirar. Esto se produce al acceder estas moléculas al interior de la cavidad nasal, formada por dos fosas que se separan por el tabique nasal. El sentido del olfato se sitúa al fondo de dicho hueco como se puede visualizar en la Figura 2.2. Cada fosa nasal se divide en dos partes: la anterior, la cual se cubre de una mucosa llamada epitelio olfativo, y la posterior, recubierta por mucosa nasal donde se encuentran los receptores olfativos [62].

Cada célula receptora está constituida en su extremo por cilios, a través de los cuales se pueden captar las distintas moléculas olorosas. En el caso de los seres humanos (los cuales tienen menor sensibilidad que otros mamíferos) tienen cerca de 20 o 30 millones de células olfativas, las cuales poseen en sus extremos aproximadamente 20 cilios cada una [63].

La parte posterior de la nariz está formada por dos paredes: la pituitaria amarilla y la pituitaria roja. En la primera se encuentran los receptores del olfato, que envían toda la información al bulbo olfatorio (lugar al cual llegan los estímulos, donde se transforman en impulsos nerviosos). La pituitaria roja colabora en la regulación de la temperatura del aire que accede a los pulmones, ya que posee una gran irrigación sanguínea [64].

Por tanto, cuando una sustancia odorífera accede a las fosas nasales, se disuelve en la mucosidad que se encuentra en estas, activando las terminaciones nerviosas de los cilios. Este estímulo que se transforma en impulso nervioso se transporta a través de las neuronas sensoriales al bulbo olfativo, pasando por orificios del hueso etmoides. En esta estructura del sistema nervioso central, es en el lugar en el que se procesan la información procedente del epitelio olfativo. Se procesa y codifica dicha información y se envía a estructuras superiores del cerebro [65,66].



Ref:[60,67]

**Figura 2.2.** Partes del órgano del olfato

### 2.3. Aliento

En el aliento humano se pueden encontrar más de 1000 VOCs diferentes [7]. Estos pueden diferir según factores genéticos o ambientales como la edad, el peso, el sexo, el estilo de vida, hábitos alimenticios o enfermedades, además de influir en la concentración de los compuestos presentes en el aliento [7]. En el aire exhalado por una persona también se pueden encontrar, además de diferentes compuestos gaseosos, gotas respiratorias denominados aerosoles [68].

El análisis del aliento propiamente dicho para aplicaciones médicas, si bien es un campo de investigación que se inició en la década de los 70, aún hoy en día no es ampliamente utilizado por la comunidad médica. El análisis de los compuestos presentes en el aire

exhalado de una persona tiene un gran potencial en la medicina ya que se puede realizar de forma no invasiva y se puede medir las veces que sea necesario [69,70].

Uno de los pioneros en el análisis de una muestra de este tipo utilizando cromatografía de gases (GC) fue Linus Pauling [71], indicando que el aire exhalado de una persona contiene diferentes VOCs. En la década siguiente se realizó el primer *review* donde se discutía la presencia de distintos compuestos presentes en el aliento humano y se propuso el análisis a través de cromatografía de gases–espectrometría de masas (GC–MS) de este para no solo detectar enfermedades si no cuantificar por ejemplo la exposición a tóxicos [72]. A través de esto se describió la variabilidad de concentraciones y compuestos existentes en función del momento de la espiración en el que se encontrase [73,74]. A partir de este momento, se comenzaron a desarrollar nuevas técnicas para el análisis químico de estas muestras mejorando la selectividad entre distintos compuestos y la sensibilidad [75,76], unido en gran medida a un aumento del conocimiento fisiológico y biológico de los procesos que ocurren para generar estos compuestos [75].

El empleo de la nariz electrónica para analizar el aliento de una persona comenzó a mediados de la década de los 90 y principios del 2000, donde aparecen las primeras publicaciones en diversas aplicaciones como el estudio de la cantidad de alcohol exhalado por un conductor [77,78], o en aplicaciones médicas como la detección de la diabetes [79] o el *Helicobacter Pylori* [80].

#### 2.4. Enfermedades

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esperanza media de vida en el mundo aumentó en cinco años en el período 2000–2016 [81]. El problema es que la calidad de vida no ha mejorado tanto como la primera. El aumento medio de los años de vida no significa que esto corresponda a un buen estado de salud. Las personas pueden sufrir enfermedades y problemas que causan una pérdida de calidad de vida sin que estas estén en riesgo.

Por otra parte, las desigualdades en materia de salud persisten entre los diferentes países y las personas con diferentes niveles de ingresos [82]. Por ello el desarrollo de la tecnología y la medicina será crucial para conseguir una mejora acorde al aumento de la longevidad.

Por otra parte, el estilo de vida actual en los países desarrollados ha obligado a desarrollar hábitos poco saludables en cuanto al ejercicio físico, alimentación o nivel de estrés. Esto unido al incremento considerable de la contaminación, sobre todo en las grandes ciudades, ha provocado un notable aumento en cuanto al número de pacientes con diferentes enfermedades crónicas.

Dos claros ejemplos son el asma y la diabetes, siendo estas dos las enfermedades crónicas que más personas afectan en el mundo (339 y 422 millones respectivamente [83–85]). Aunque la letalidad de estas patologías no es elevada sí que puede incrementarse la morbilidad con el paso de los años, si no se controlan adecuadamente. Otras afecciones crónicas que afectan en menor medida a la población mundial, pero que requieren de un control específico de la misma para que no impidan llevar una vida normal al paciente son la EPOC y la fibrosis quística.

A excepción de la diabetes el resto son enfermedades pulmonares, en las cuales no solo es importante un diagnóstico precoz y buen control de la patología si no también evitar otras como las infecciones respiratorias, que pueda exacerbar enormemente la

afección o incluso en algunos casos provocar la muerte. Esto se debe a la dificultad que puede tener tratar una infección en pacientes con enfermedades crónicas, debido a la resistencia a los antibióticos que pueden desarrollar estos microorganismos [86].

### 2.4.1. Asma

#### 2.4.1.1 Descripción

Es una enfermedad crónica, que provoca un estrechamiento e hinchazón de las vías respiratorias. La reducción de la luz del conducto respiratorio presenta síntomas como son sibilancias, dificultad respiratoria, opresión en el pecho y tos [87,88]. Cuando se produce un ataque de asma los músculos que rodean a las vías respiratorias se tensionan y estas se inflaman, creando más mucosa de la habitual. Reduciendo de esta forma aún más la luz del conducto respiratorio y por tanto del flujo de aire. El desencadenante puede ser la realización de ejercicio físico o la presencia en el ambiente de polen, ácaros del polvo, moho, caspa animal, contaminación, etc., debido a una mayor sensibilidad de las vías respiratorias, y la incapacidad de actuar frente a determinados ambientes como los expuestos anteriormente [89]. Dichos desencadenantes tienen efectos en el paciente que pueden durar varios días y que pueden acumularse. Por ello, la exposición a un segundo agente en un periodo breve de tiempo puede tener efectos más severos, ya que, las vías respiratorias del individuo aún estarían inflamadas [90,91].

El asma se puede clasificar según la gravedad y frecuencia con la que aparecen episodios asmáticos. En la Tabla 2.1 se puede observar dicha clasificación, en la cual se incluyen la frecuencia con la que aparecen los síntomas y la función pulmonar en cada una de ellas. Los valores empleados en dicha tabla se expresan en porcentajes con respecto al valor de referencia, ya que, depende de la edad y talla del individuo. Se consideran normales valores de VEF<sub>1</sub><sup>1</sup> por encima del 80%.

**Tabla 2.1.** Clasificación de los distintos niveles de gravedad de asma [92,93]

Clasificación	Frecuencia de síntomas	Función pulmonar	Fármaco
Asma intermitente	Síntomas < 1 vez por semana. Exacerbaciones breves. Síntomas nocturnos no más de 2 veces/mes.	VEF <sub>1</sub> > 80% del predicho. Variabilidad del VEF <sub>1</sub> < 20%.	Control: no necesario. Aliviador: betaagonistas.
Asma leve persistente	Síntomas > 1 vez por semana, pero < 1 vez por día. Las exacerbaciones pueden afectar a la actividad y sueño. Síntomas nocturnos > 2 veces al mes.	VEF <sub>1</sub> > 80% del predicho. Variabilidad del VEF <sub>1</sub> entre 20 – 30%.	Control: corticosteroides inhalados, teofilina <sup>2</sup> de liberación sostenida o antileucotrienos <sup>3</sup> . Aliviador: betaagonistas inhalados.

<sup>1</sup> VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado, que es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de espiración máxima, tras realizar una inspiración máxima [97].

<sup>2</sup> Teofilina: es un fármaco empleado para prevenir y tratar las sibilancias, falta de aliento o presión en el pecho causados por el asma, bronquitis crónica u otras patologías [475].

<sup>3</sup> Antileucotrienos: un fármaco antiinflamatorio empleado para el tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias en el asma [476].

Clasificación	Frecuencia de síntomas	Función pulmonar	Fármaco
Asma moderado persistente	Síntomas diariamente. Las exacerbaciones pueden afectar a la actividad y sueño. Síntomas nocturnos > 1 vez por semana. Uso diario de $\beta_2$ -agonista <sup>4</sup> inhalado, de acción rápida.	VEF1 entre 60 – 80% del predicho. Variabilidad del VEF1 > 30%.	Control: corticosteroides inhalados y broncodilatador de acción prolongada. Aliviador: betaagonistas inhalados.
Asma grave persistente	Síntomas diariamente. Exacerbaciones frecuentes. Síntomas nocturnos frecuentes. Limitaciones de actividades físicas.	VEF1 < 60% del predicho. Variabilidad del VEF1 > 30%.	Control: corticosteroides inhalados y broncodilatador de acción prolongada. Aliviador: betaagonistas inhalados.

Se emplea el VEF<sub>1</sub> ya que el método actual para diagnosticar esta patología es la espirometría (descrita en el capítulo 2.5 de este trabajo), y este es uno de los valores que se obtienen de la misma y que se utiliza para caracterizar al paciente [92,93].

#### 2.4.1.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico del asma se tienen en cuenta los antecedentes familiares, los síntomas presentados por el paciente y los resultados de las pruebas realizadas [94]. Además de la espirometría, se pueden llevar a cabo otras pruebas, las cuales se describen a continuación [95,96]:

- Prueba de función pulmonar.
- Pruebas de detección de alergias, para determinar si hay algún tipo de alérgeno que pueda afectar al paciente.
- Espirometría: es una técnica empleada en medicina para obtener los volúmenes y capacidades respiratorias del paciente. Consiste en la exhalación del paciente sobre el espirómetro, pudiéndose determinar el aire que inhala y exhala. Pueden realizarse dos tipos de análisis espirométricos, como se describe en el apartado 2.5.1 [87].
- Prueba de provocación bronquial, empleando para ello la espirometría. Mediante esta se puede determinar la función pulmonar en distintos escenarios, variando la exigencia.
- Pruebas que determinen si el paciente padece otra afección o la presencia de un objeto extraño en las vías respiratorias, que puedan provocar la aparición de síntomas similares al asma. Para ello pueden emplearse radiografía de tórax o un electrocardiograma (ECG).

<sup>4</sup>  $\beta_2$ -agonista: medicamento empleado en el tratamiento del asma como rescatador, para un alivio rápido de los síntomas. Actúa relajando los músculos que rodean a las vías respiratorias en una crisis, permitiendo así el paso del aire [477].

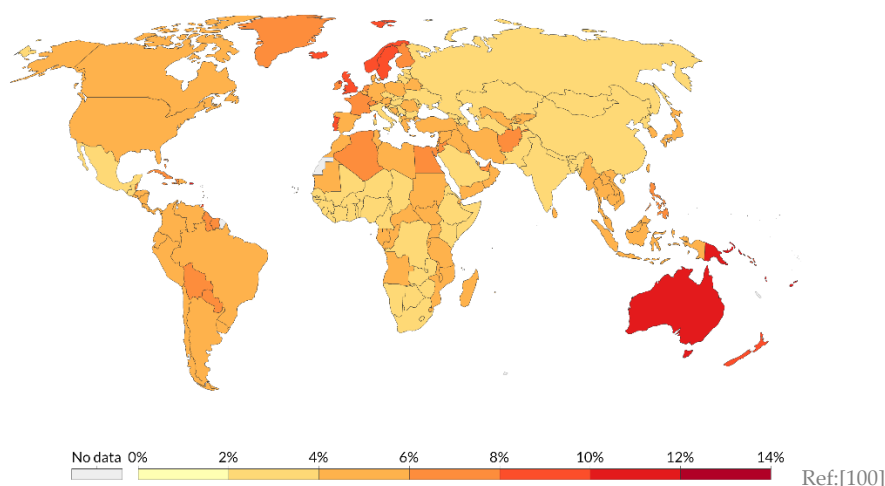
- Test FeNO: es un tipo de examen en el que se pretende determinar la inflamación de las vías respiratorias a través de la cantidad de óxido nítrico presente en el aliento exhalado. Esta prueba se utiliza en pacientes con asma alérgica [97].

### 2.4.1.3 Incidencia del asma

En las últimas décadas, tanto la prevalencia como la incidencia del asma ha ido en aumento, no solo debido a antecedentes genéticos, sino también por factores ambientales, de estilo de vida actual de la población o envejecimiento de la población [5].

En la actualidad se estima que hay 300 millones de pacientes con asma, siendo la enfermedad crónica más frecuente en niños. Dicha enfermedad está presente en todos los países, encontrándose una mayor prevalencia en países desarrollados, de los cuales los países anglosajones o antiguas colonias de estos son los más afectados, como se puede ver en la Figura 2.3. Aunque es cierto que más del 80% de las muertes por asma tienen lugar en países con ingresos medios–bajos como China o Rusia. La previsión es que en 2025 haya 100 millones más de pacientes que sufran esta afección [4,5].

Además del riesgo para la salud mundial, hay que tener en cuenta el gasto sanitario que supone el tratamiento de esta afección crónica, la cual irá en aumento con el paso de los años. Como ya se ha comentado, esta afección no se caracteriza por una elevada mortalidad (180,000 muertes anuales a nivel mundial, con una gran variación en función de la región y el país), pero sí por una alta morbilidad la cual va en aumento con el paso de los años [98,99].

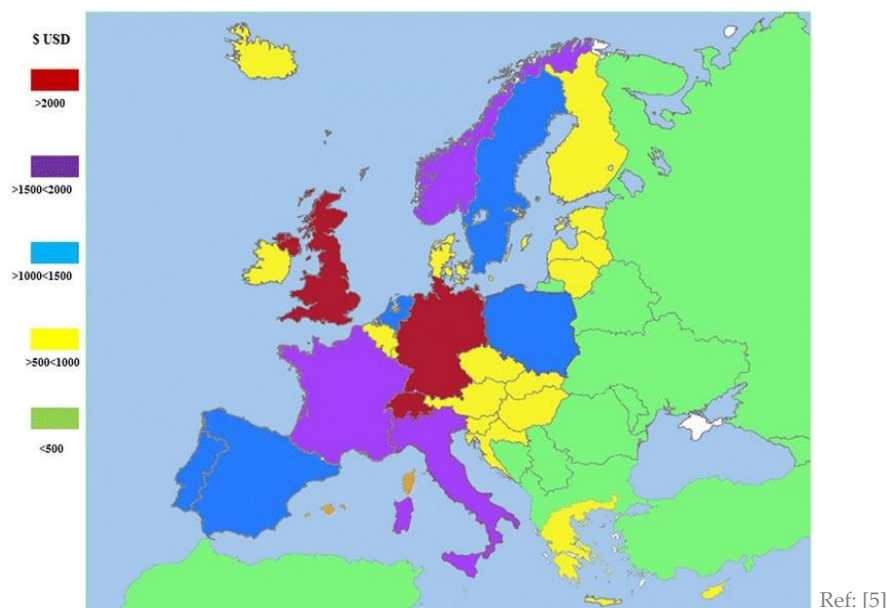


**Figura 2.3.** Prevalencia del Asma a nivel mundial en el año 2017

Por ello un correcto diagnóstico es importante para el paciente, ya que además de mejorar su calidad de vida y la de sus familiares, repercutirá en un mayor control y conocimiento de la afección por parte del propio paciente. Todo ello influirá en el gasto sanitario que se destina a cada paciente de asma. Se estima que el coste de media por paciente en Europa es de 1900\$ (en la Figura 2.4 puede observarse la distribución de dicho gasto por países) y en EEUU se estima que es de 3100\$ [98,99].

Debido al aumento en el número de pacientes con asma a nivel mundial, se ha producido un ascenso considerable en el coste para el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Según una estimación realizada en EEUU, el coste anual en 1994 ascendía a

12 mil millones de dólares, llegando a casi quintuplicarse en 2011 (56 mil millones de dólares) [98,99].



**Figura 2.4.** Distribución del gasto medio por paciente con asma en Europa

Se debe puntualizar que gran parte de dicho gasto no se corresponde sólo al tratamiento y al diagnóstico, si no, que es debido a la atención en urgencias que se debe dar a dichos pacientes cuando sufren una crisis asmática, y la hospitalización que se requiere en algunos de los casos. Aunque también es cierto que según el estudio “*AsthmaCost*” realizado en España el 70% de los gastos destinados a esta enfermedad se deben a un mal control de la patología. En la Tabla 2.2 se pueden observar los costes directos e indirectos realizados en el año 2007 en España [5,99].

**Tabla 2.2.** Coste anual medio (€) por paciente asmático según la gravedad del asma [99]

	Costes directos	Costes indirectos	Coste total
Asma intermitente	819 (705–934)	140 (136–144)	959 (841–1078)
Asma leve	4419 (950–1915)	180 (168–201)	1598 (1118–2115)
Asma moderada	1355 (1167–1562)	198 (185–211)	1553 (1351–1773)
Asma grave	2392 (1611–3180)	243 (223–264)	2635 (1834–3444)

Los recursos sanitarios que contribuyeron mayormente al coste de la enfermedad fueron los medicamentos (32%), las pruebas y exploraciones complementarias (37%), los ingresos hospitalarios (18%), se pueden observar en la Tabla 2.3. El 13% restante corresponde a recursos no sanitarios, como son el desplazamiento ya sea por consultas médicas o por urgencias, así como los costes indirectos derivados por la pérdida de productividad laboral. Se ha comparado este estudio con otros realizados en diversos países, y en este los costes indirectos son menores, probablemente debido a que la edad de los pacientes estudiados en el mismo es mayor y por tanto su ocupación laboral es menor [5,99].

**Tabla 2.3.** N.º de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios [99]

N.º de visitas al servicio de urgencias		Ingresos hospitalarios	
De atención primaria	0.127 ± 0.70	N.º de ingresos por paciente	0.09 ± 0.73
Hospitalarias	0.147 ± 0.66	N.º promedio de días de ingreso	18.87

Todo esto supone un coste social y económico, no solo para el sistema sanitario si no, también para el paciente, ya que, la afección no solo puede limitar su actividad cotidiana si no que, si es necesaria la hospitalización cada cierto tiempo, también la interrumpe temporalmente. Siendo responsable de un elevado número de días de ausentismo escolar y/o trabajo [98,99].

Con este dato queda patente la importancia del desarrollo de dispositivos y tratamientos más eficaces no sólo para disminuir los síntomas de pacientes de asma, si no para reducir los costes empleados en el tratamiento de dicha afección. Realizando el diagnóstico de la enfermedad con métodos más eficaces mejorando los dispositivos empleados o desarrollando otros nuevos. Así como la reducción del número de visitas a urgencias y de ingresos hospitalarios (o el número de días que los pacientes permanezcan ingresados), empleando para ello equipos portátiles de diagnóstico rápido, control de la enfermedad sin necesidad de visitar algún centro médico o incluso poder determinar si el paciente está tomando la medicación (y de forma correcta), pudiendo determinar su efectividad [89].

## 2.4.2. Diabetes

### 2.4.2.1 Descripción

La diabetes es una enfermedad crónica metabólica la cual se caracteriza por niveles elevados de azúcar en sangre (glucemia) que aparece bien debido a que el páncreas es incapaz de producir suficientes niveles de insulina necesarios o que el organismo no utiliza esta insulina que produce de forma eficaz [101]. Existen varios tipos de diabetes, aunque los dos primeros son los más comunes [102,103]:

- Diabetes tipo 1 (DT1): se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina. Esto se produce cuando el sistema inmune ataca y destruye las células beta del páncreas (que son las encargadas de la producción de la insulina). La causa de este tipo se debe a factores genéticos y ambientales (como una infección vírica que desencadena la respuesta inmunológica contra las células beta).
- Diabetes tipo 2 (DT2): es el tipo más común y se caracteriza por la incapacidad del organismo de utilizar eficazmente la insulina producida para disminuir la glucemia. La causa de este tipo de diabetes se debe a factores genéticos (este tipo tiene un mayor riesgo hereditario que el tipo 1) y también puede estar originado por el estilo de vida del paciente.
- Gestacional: este tipo de diabetes aparece durante el embarazo y se caracteriza por una hiperglucemia. Las mujeres con antecedentes familiares de diabetes tienen más probabilidades de desarrollar diabetes gestacional.

- Monogénica: es un tipo de diabetes hereditaria poco común (entre un 1 y 2% de los pacientes diabéticos). Se caracteriza por una mutación en un solo gen, mientras que la diabetes tipo 1 o 2 con origen genético se ocasionan por la modificación de varios genes.
- Como consecuencia de la extirpación total o parcial de páncreas.
- Diabetes debido a tratamientos farmacológicos: este tipo se debe a ciertos tratamientos que pueden dañar las células beta o alterar su funcionamiento como ciertos diuréticos, medicinas anticonvulsivas, psiquiátricas, corticosteroides o fármacos para el tratamiento del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros.

En el caso de la DT1 y DT2 (las más comunes) pueden tener un origen genético o que un paciente tenga una mayor predisposición genética a sufrirlas. En el caso de la DT2 además se añade un componente ambiental. Un estilo de vida sedentario y con una mala alimentación puede favorecer la aparición de esta afección. Varios estudios a lo largo de los últimos años han demostrado la correlación existente entre las personas con obesidad y esta patología (en torno un 85% de las personas con obesidad tienen también DT2) [104,105].

En la DT1 suelen aparecer antes los síntomas que en la DT2 que pueden tardar en desarrollarse años, incluso hay un gran porcentaje de la población adulta con diabetes no diagnosticada. Los síntomas de esta afección pueden provocar un aumento de la sed y ganas de orinar, fatiga, visión borrosa, entumecimiento u hormigueo de manos y pies, úlceras que no cicatrizan o pérdida de peso sin razón aparente [106].

#### 2.4.2.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta patología se utiliza un análisis de sangre determinando el nivel de glucosa en sangre (bajo ciertas condiciones) o el nivel de glucosa promedio durante los últimos 3 meses (prueba de hemoglobina glicosilada o HbA1c). Esta última prueba se puede utilizar para diagnosticar la DT2 y la prediabetes<sup>5</sup>. Los criterios para determinar si un paciente tiene diabetes se determinan en la Tabla 2.4 [107,108].

**Tabla 2.4.** Criterios de diagnóstico para la diabetes [108]

	Diabetes	Tolerancia anormal a la glucosa (TAG)	Alteración de la glucosa en ayunas (AGA)
Glucosa en plasma sanguíneo en ayunas <sup>6</sup>	≥ 7.0 mmol/L	< 7.0 mmol/L	6.1 – 6.9 mmol/L
Glucosa en plasma tras dos horas	≥ 11.1 mmol/L	≥ 7.0 mmol/L y < 11.1 mmol/L	< 7.8 mmol/L
HbA1c	≥ 48 mmol/L		
Glucosa en plasma sanguíneo-aleatoria	≥ 11.1 mmol/L		

<sup>5</sup> Prediabetes: situación en la cual los niveles de glucosa en sangre son superiores a los normales, pero sin llegar a ser lo suficientemente altos como para diagnosticar diabetes. Si un paciente tiene prediabetes, tiene una mayor probabilidad de presentar DT2. Pero realizando algunos cambios en su estilo de vida puede retrasar o prevenir la aparición de esta patología.

<sup>6</sup> Ayuno: se define como un periodo de al menos 8 horas sin ingesta calórica.

De los cuatro criterios establecidos para determinar la diabetes (en la primera columna) debe cumplirse cualquiera de ellos. Si se observa alguno de los dos primeros, además deben cumplirse el resto de los criterios establecidos como TAG y AGA (en el caso de que se mida). Cabe destacar que para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), el paciente debe realizar la ingesta oral de 75 g de una solución de glucosa [107,108].

#### 2.4.2.3 Incidencia

Esta es una patología crónica que afecta a una gran cantidad de personas en el mundo, provocado por un estilo de vida poco saludable de la población como tener sobrepeso o la inactividad física. Se estima que en el mundo hay 463 millones de enfermos de diabetes, de los cuales en torno al 56% de los pacientes adultos están sin diagnosticar. Si se sigue la proyección de los últimos años se prevé que en 2045 esta sea la séptima causa de muerte a nivel mundial, alcanzando en torno a los 700 millones de personas afectadas por estas patologías.

La enfermedad tiene una mayor incidencia en afroamericanos, nativos de Alaska, indígenas estadounidenses, estadounidenses de origen asiático, hispanos o latinos, nativos de Hawái o nativos de islas del pacífico.

#### 2.4.3. Fibrosis quística

##### 2.4.3.1 Descripción

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva<sup>7</sup> causada por un gen defectuoso en el cromosoma 7, que provoca que el organismo genere una cantidad de líquido anormalmente pegajoso y espeso en los pulmones, tracto digestivo, hígado, páncreas, glándulas sudoríparas y vasos deferentes. De una forma más específica esta mutación provoca un cambio en la proteína que regula el movimiento de la sal que entra y sale de las células [109].

Esto provoca que las secreciones de los diferentes órganos, al ser mucho más espesas, tapan tubos y conductos sobre todo en los pulmones y el páncreas. Generando por ejemplo en el sistema respiratorio una resistencia para el paso del aire a través de las vías respiratorias o en el sistema digestivo obstruyendo las secreciones del páncreas hacia el intestino evitando el transporte de las enzimas digestivas necesarias en la digestión. Sin estas enzimas el intestino no puede absorber completamente los nutrientes [110,111].

Actualmente esta enfermedad no tiene cura y los pacientes necesitan cuidados diarios y un control riguroso para evitar la exacerbación de la patología, aunque en general pueden llevar una vida normal. Con los avances en medicina se ha conseguido aumentar en gran medida la esperanza de vida de estos pacientes hasta los 50 años [109].

Los síntomas que pueden aparecer en el aparato respiratorio son tos persistente, infecciones pulmonares recurrentes, sinusitis, congestión, fatiga o inflamación de las fosas nasales. Con respecto al sistema digestivo los síntomas que pueden aparecer son heces grasas y con mal olor, estreñimiento severo, obstrucción intestinal, pérdida de peso y déficit en el crecimiento [110,111].

---

<sup>7</sup> Enfermedad autosómica recesiva: es aquella en la cual una persona debe recibir el alelo mutado de ambos padres para heredarlo. Si solo lo recibe de uno de ellos sería portador, pero no estaría afectado.

El tratamiento de esta patología es complejo debido por un lado a que la enfermedad afecta a diferentes órganos/sistemas y a la variabilidad en cuanto a mutaciones de esta enfermedad se han encontrado. Lo que provoca que pueda haber variabilidad en cuanto a los síntomas específicos de cada paciente. Las diferentes mutaciones de la fibrosis quística (FQ) se agrupan en 6 tipos, asociándose cada uno de ellos con la gravedad de la afección. Actualmente el tratamiento se puede resumir y agrupar en cinco pautas [112]:

- Antibioterapia: tratamiento por aerosoles que se emplea para combatir la infección bronquial crónica o las exacerbaciones infecciosas.
- Fisioterapia respiratoria: consiste en la limpieza diaria bronquial, con el fin de evitar una alta acumulación de la mucosidad en las vías respiratorias, evitando así la aparición de infecciones.
- Moduladores de la proteína CFTR<sup>8</sup>: estos fármacos representan el presente y el futuro en cuanto al tratamiento de esta patología se refiere porque tratan la causa subyacente de la enfermedad y no los síntomas, lo que frena el deterioro que provoca esta afección.
- Nutrición adecuada: se ha demostrado tener una gran incidencia en un pronóstico favorable de la enfermedad.
- Ejercicio físico: consigue a largo plazo una mejor condición de los diferentes órganos y tejidos afectados por esta patología, paliando por ejemplo la fatiga que la propia afección provoca.

#### 2.4.3.2 Diagnóstico

La fibrosis quística se puede diagnosticar a través de exámenes genéticos.

#### 2.4.3.3 Incidencia

Este es uno de los tipos de enfermedad crónica pulmonar que más se da en niños y adultos jóvenes. En la actualidad tiene una incidencia comprendida entre 1/3000 y 1/6000 de media. En Europa la media es de 1/4500 aunque hay una gran variabilidad de incidencia, por ejemplo, en Irlanda es de 1/1353 mientras que en Finlandia es de 1/25,000. En otras partes del mundo su incidencia es menor como en América centro y sur donde oscila entre 1/8000 y 1/10,000. Aunque en muchos de estos países es difícil realizar estimaciones fiables debido a la falta de registros. En Oriente Medio hay una elevada incidencia probablemente por una mayor consanguinidad. Y en Asia oriental la incidencia es mucho menor, cabe destacar el ejemplo de Japón de aproximadamente 1/350,000. En África hay muy pocos registros sobre esta enfermedad [113].

### 2.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

#### 2.4.4.1 Descripción

Es una enfermedad crónica respiratoria que causa la obstrucción de las vías respiratorias al paso del aire hacia los pulmones. La bronquitis y el enfisema son dos de las patologías más comunes que contribuyen a la EPOC. En el primero se produce una inflamación de la pared interior de los bronquios, mientras que el enfisema provoca la

---

<sup>8</sup> CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

dilatación y destrucción de las paredes de los alvéolos. Esta es una enfermedad progresiva que puede ser tratada, con un adecuado control de los síntomas el paciente puede tener una buena calidad de vida [114].

La principal causa de la EPOC es el tabaquismo, aunque puede producirse por una exposición prolongada a gases de sustancias químicas, polvo o a los gases producidos por la quema de combustibles. En torno al 1% de los pacientes pueden generar EPOC por causas genéticas. Los principales síntomas de esta afección son la falta de aire o fatiga durante la actividad física, sibilancia, opresión en el pecho, tos crónica, infecciones respiratorias frecuentes o pérdida de peso [114].

#### 2.4.4.2 Diagnóstico

Para diagnosticar esta afección se pueden emplear diferentes pruebas como la prueba de función pulmonar, radiografía de tórax, tomografía computarizada o el análisis de gas de la sangre arterial (donde se mide la eficacia con la que los pulmones realizan el intercambio gaseoso) [114].

#### 2.4.4.3 Incidencia

Según la OMS durante el año 2016 se estima que el número de pacientes con EPOC en el mundo era de 251 millones de casos, con una mortalidad del 5%. Según estudios recientes se estima que la incidencia de la EPOC ha aumentado en un 44.4% y la mortalidad en un 11.6% desde 1990.

En Europa la incidencia es de entre un 2.1% y 26.1%. En España se han realizado en los últimos 25 años tres estudios sobre esta patología, en los cuales se ha podido observar un aumento de la incidencia debido al envejecimiento de la población y probablemente a aspectos ambientales. En el último estudio (EPISCAM II) se observó que la prevalencia en España era del 11.8% (14.6% en hombres y 9.4% en mujeres). Además se extrajo otro dato interesante y es que el infradiagnóstico fue del 74.7% [115].

#### 2.4.5. Infecciones respiratorias (*staphylococcus aureus*)

##### 2.4.5.1 Descripción

Es un tipo de bacteria que causa la mayoría de las infecciones por estafilococo. Este microorganismo puede ser responsable de una amplia variedad de enfermedades con menor gravedad como infecciones cutáneas o de mayor riesgo como osteomielitis, sepsis, endocarditis o neumonía. Esta bacteria se encuentra como el principal causante de infecciones nosocomiales o intrahospitalarias, por la mayor facilidad que tiene de acceder al torrente sanguíneo por las heridas quirúrgicas, puesto que habita en las mucosas o en la piel. Cualquier persona puede contraer este tipo de infecciones, pero los pacientes con patologías crónicas como la diabetes o enfermedades respiratorias tienen un mayor factor de riesgo, siendo en muchos casos la causa de exacerbación de la enfermedad (sobre todo en pacientes con fibrosis quística). El tratamiento de esta bacteria se realiza con antibióticos [116].

##### 2.4.5.2 Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología se lleva a cabo con un cultivo de sangre o líquidos corporales infectados.

### 2.4.5.3 Incidencia

Debido a la gran cantidad de enfermedades que puede causar esta bacteria no se han encontrado datos fiables por países y afecciones, como en los casos anteriores.

## 2.5. Técnicas de diagnóstico

Tradicionalmente, las técnicas de análisis químico no se han utilizado para diagnosticar enfermedades respiratorias o digestivas, ya que son muy caras. El análisis del aliento puede mitigar algunas de las desventajas de las pruebas de diagnóstico convencionales. Además, podría complementar los métodos convencionales como herramienta de detección. La principal desventaja de las pruebas de diagnóstico tradicionales es que suele haber una larga espera. Además, algunas son pruebas invasivas, que pueden requerir la irradiación del paciente o un procedimiento quirúrgico. En otros casos, el resultado de la prueba no se obtiene inmediatamente, como en el caso de los cultivos.

En la actualidad se utilizan tanto técnicas de diagnóstico invasivas como no invasivas. Por ejemplo, la espirometría y la prueba (FeNO) (descrito en 0) son técnicas no invasivas que se emplean para determinar la capacidad pulmonar del paciente, principalmente para diagnosticar enfermedades como el asma y la EPOC. La prueba del sudor y los cultivos de esputo también se utilizan como técnicas no invasivas para el diagnóstico de la fibrosis quística (descrita por Gibson y Cooke [117] en 1959) y las infecciones respiratorias, respectivamente. Por otra parte, las pruebas de diagnóstico utilizadas para detectar otras enfermedades descritas en la bibliografía son la biopsia de pulmón (cáncer de pulmón y sarcoidosis de pulmón), la radiografía de tórax (CXR) (síndrome de dificultad respiratoria aguda o SDRA y tuberculosis de pulmón), la endoscopia (cáncer de pulmón) y la tomografía computarizada (CT) (sarcoidosis de pulmón y cáncer de pulmón).

Actualmente los dispositivos empleados para el análisis de VOCs y así poder determinar este tipo de patologías respiratorias es la combinación de algunos equipos y técnicas, con la finalidad de obtener un análisis completo y de garantías que permita conseguir un correcto diagnóstico.

Se pueden encontrar disponibles en el mercado equipos para el análisis de los compuestos orgánicos volátiles como son la cromatografía de gases y la espectrometría de masas. Ambos son equipos con una gran precisión, sensibilidad y especificidad, aunque como grandes inconvenientes que tienen son el tamaño y el elevado coste. Estos por separado tienen ciertas limitaciones, por tanto, también se han creado equipos donde combinan ambos para aprovechar las ventajas de cada uno de ellos. También pueden encontrarse dispositivos capaces de determinar la concentración de distintos compuestos, que resulten de interés para una determinada aplicación. A continuación, se describe brevemente el principio de funcionamiento de algunos de estos dispositivos y técnicas diagnósticas.

### 2.5.1. Espirometría

Es una técnica empleada en medicina para obtener los volúmenes y capacidades respiratorias del paciente. Consiste en la exhalación del paciente sobre el espirómetro, pudiéndose determinar el aire que inhala y exhala. Pueden realizarse dos tipos de análisis espirométricos, los cuales se describen a continuación.

### 2.5.1.1 Capacidad y función pulmonar

Antes de describir la técnica diagnóstica, se definen los distintos términos referentes a volúmenes de aire característicos en la respiración humana. Un pulmón de un individuo adulto sano puede almacenar entre 5 y 6 litros de aire en su interior. Pero la cantidad de aire inhalado y exhalado es menor durante la respiración normal. Volúmenes pulmonares [65,118]:

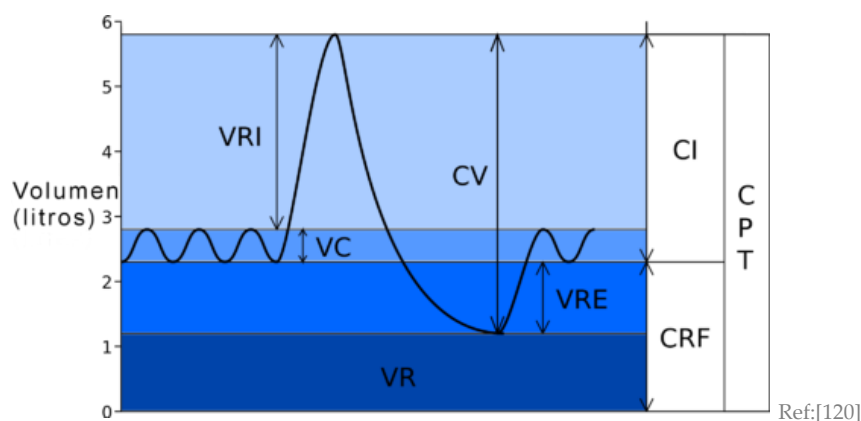
- Volumen corriente (VC): volumen de aire inspirado en cada respiración normal. En un adulto sano es de 6 o 7 ml/kg (aproximadamente 500 ml).
- Volumen de reserva inspiratorio (VRI): volumen adicional máximo de aire que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal mediante inspiración forzada. Habitualmente es igual a unos 3000 ml.
- Volumen de reserva espiratorio (VRE): cantidad adicional máxima de aire que se puede espirar mediante espiración forzada, después de una inspiración normal. Generalmente es de unos 1200 ml.
- Volumen residual (VR): volumen de aire que queda en los pulmones y las vías respiratorias tras la espiración forzada. Supone un promedio de 1200 ml. Este aire no puede ser exhalado.

Capacidad pulmonar:

- Capacidad inspiratoria (CI): es la cantidad de aire que una persona puede respirar distendiendo al máximo sus pulmones (3500 ml aproximadamente).  $CI = VC + VRI$ .
- Capacidad residual funcional (CRF): es la cantidad de aire que queda en los pulmones tras una respiración normal (aproximadamente 2300 ml).  $CRF = VRE + VR$ .
- Capacidad vital (CV): es la cantidad de aire que es posible expulsar de los pulmones después de haber inspirado normalmente. Son alrededor de 4600 ml.  $CV = VRI + VC + VRE$ .
- Capacidad vital forzada (CVF): es la capacidad máxima de captar y expulsar aire, en condiciones forzadas, por lo que en condiciones normales esta será mayor que CV, aunque en ciertas patologías con patrón obstructivo esto se invierte.

Capacidad pulmonar total (CPT): es el volumen de aire que hay en el aparato respiratorio, después de una inhalación máxima voluntaria. Aproximadamente son 5800 ml.  $CPT = VC + VRI + VRE + VR$ .

El volumen de aire que entra por minuto varía entre 6 y 80 veces en función de la demanda. La cadencia respiratoria está sincronizada con el aparato cardiovascular y el ritmo circadiano. En la Figura 2.5 se puede observar una imagen donde se representan de forma gráfica los volúmenes y capacidades pulmonares ya descritas [119].



**Figura 2.5.** Volúmenes y capacidades pulmonares estáticas

### 2.5.1.2 Espirometría simple

Esta prueba consiste en solicitar al paciente que, tras una inspiración máxima, el paciente expulse todo el aire durante el tiempo que necesite. Esta prueba mide volúmenes pulmonares “estáticos”, ya que no es dependiente del tiempo y es un proceso mucho más pasivo al depender de las fuerzas elásticas del pulmón [121,122]. Esta prueba no suele utilizarse como prueba diagnóstica, ya que es menos efectiva que la espirometría forzada que se verá a continuación.

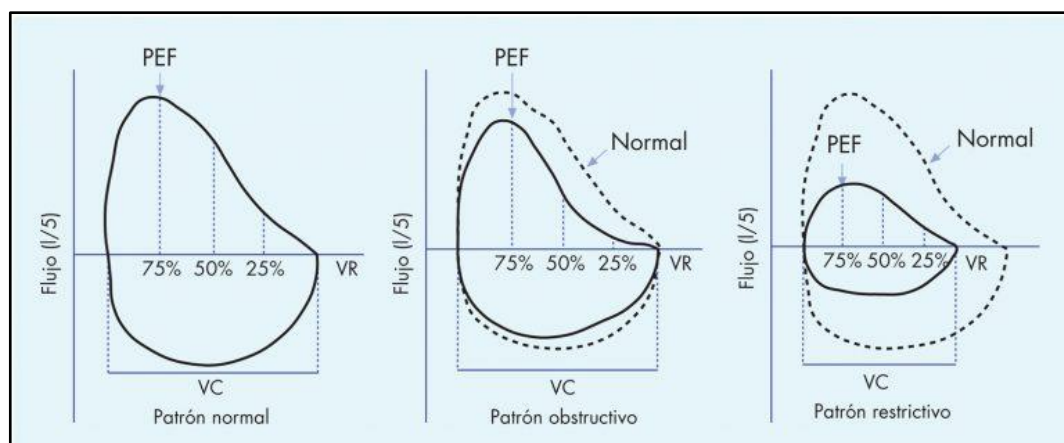
### 2.5.1.3 Espirometría forzada

Tras una inspiración máxima, se le pide al paciente que realice una espiración de todo el aire en el menor tiempo posible. Tiene una mayor utilidad para el diagnóstico que la espirometría simple. Los parámetros obtenidos de esta prueba, no descritos en el apartado 2.1.2, son [123,124]:

- $VEF_1/CVF$ : es la relación entre el volumen espiratorio forzado que se espira en el primer segundo y la capacidad vital forzada. Su valor en un paciente sano es superior al 80%.
- Flujo espiratorio máximo (PEF): corresponde al flujo máximo conseguido durante la maniobra de espiración forzada y se expresa en litros/segundos. Es muy dependiente del esfuerzo.

En la Figura 2.5 se puede observar la curva volumen-tiempo obtenida de dicho análisis, donde se observa un patrón espirométrico normal y otros dos anormales. El patrón obstructivo se debe a que existe algún obstáculo a la salida del aire, por lo que el proceso de espiración se prolonga, expeliendo menos aire en el primer segundo y dilatando el proceso más tiempo que en condiciones normales. En este caso el CVF tarda más en alcanzarse y el  $VEF_1/CVF$  es menor al normal [125].

Por otro lado, en el patrón restrictivo existe una limitación en la expansión del tejido pulmonar, ya sea por una alteración del tejido o de la pared pulmonar. En este caso el CVF disminuye proporcionalmente con respecto a un patrón normal, por lo que  $VEF_1/CVF$  puede ser igual. Los pacientes con las patologías respiratorias de estudio en este proyecto presentan un patrón obstructivo debido al estrechamiento de las vías aéreas que provocan [125].



Ref:[126]

**Figura 2.6.** Curvas de espirometría forzada, donde se observa un patrón de una persona normal, un patrón obstructivo y otro restrictivo

### 2.5.2. Cromatografía de gases

Es un método físico de separación de los distintos componentes de una mezcla para su caracterización. Técnica en la cual se volatiliza la muestra y se inyecta en la cabeza de una columna cromatográfica. La elución se produce por el flujo de una fase móvil de gas inerte, la cual no interactúa con las moléculas del analito si no que solo se utiliza para el transporte de este a través de la columna [127].

Se pueden diferenciar dos tipos: la cromatografía gas-sólido y la cromatografía gas-líquido. En la primera la fase estacionaria es sólida y la retención de los elementos que componen el analito se produce por absorción, pero debido a que este proceso de absorción no es lineal este procedimiento tiene ciertas limitaciones. En segundo lugar, la cromatografía gas-líquido es el tipo más empleado. En este caso es el líquido el que se utiliza como fase estacionaria, la cual se inmoviliza sobre un sólido inerte [128].

### 2.5.3. Espectrometría de masas

Es una técnica de análisis que permite determinar la distribución de las moléculas del analito en función de su masa. Es un dispositivo de gran precisión ya que permite analizar elementos químicos e isótopos atómicos, separando los núcleos atómicos en función de su relación carga-masa [129].

### 2.5.4. Cromatografía de gases-espectrometría de masas

Existe una técnica híbrida en la cual se combinan ambas. Con la primera de ellas se puede conseguir la separación de mezclas complejas, pero una vez hecho esto y se han cuantificado los componentes individuales de la muestra, el único dato que se tiene para determinar cada uno de estos elementos es el tiempo de retención que permanecen en la fase estacionaria. Este dato no es suficiente para proporcionar una identificación inequívoca de los elementos que componen la muestra, especialmente si esta tiene un elevado número de compuestos [130,131].

Por otro lado, con la espectrometría de masas puede identificar de forma casi inequívoca cualquier sustancia pura, pero no es capaz de identificar los elementos que componen una muestra sin separarlos previamente. Por ello al unir estas dos técnicas

analíticas se pretende aprovechar las ventajas de cada una de ellas eliminando así sus carencias [130,131].

### 2.5.5. Espectroscopía infrarroja

Técnica empleada para identificar compuestos o investigar la composición de una muestra, empleando la región infrarroja del espectro electromagnético. Esta se basa en el hecho de que los enlaces químicos de la materia tienen frecuencias de vibración específicas, correspondiéndose con los niveles de energía de la molécula en cuestión. Por tanto, si se hace pasar un rayo monocromo de luz infrarroja a través de la muestra, esta energía o parte de ella puede absorberse si la energía de la luz y energía de vibración del enlace químico coinciden [132,133].

### 2.5.6. Analizador por quimioluminiscencia

Este es un fenómeno por el cual ciertas reacciones químicas producen luz. Esto es debido a que algunos electrones se mueven de niveles superiores a otros inferiores. Al necesitar menos energía para girar alrededor del núcleo en su nueva posición, esta energía sobrante se desprende por medio de fotones [134].

Este es el principio de funcionamiento que utiliza este tipo de equipos, mediante los cuales se puede determinar la fracción de NO. Esta detección se produce debido a la luminosidad que se genera al reaccionar el NO con ozono, produciendo NO<sub>2</sub>, emitiendo al estabilizarse una radiación lumínica proporcional a la concentración de NO en el aire espirado [135].

## 2.6. Biomarcadores

En 1899, Thompson, que estaba interesado en medir la relación masa/carga de un electrón, creó el primer instrumento similar a un espectrómetro de masas (MC), mejorando el trabajo realizado anteriormente por Wien. En 1941, Martin y Synge publicaron un artículo describiendo la partición cromatografía líquido-líquido. Sin embargo, no fue hasta 1952 cuando la cromatografía tomó su versión gas-sólido (James y Martin). En años posteriores, se desarrollaron equipos que utilizaban ambas técnicas, lo que eliminó las desventajas que cada una presentaba por separado [136,137]. Uno de los principales problemas encontrados en el análisis de los VOCs fue la imposibilidad de capturar estos compuestos, ya que son muy volátiles. Este inconveniente se resolvió con la aparición de la microextracción en fase sólida (SPME) [138]. Desde entonces, se han desarrollado nuevas técnicas, como la GC-MS, la espectrometría de masas por reacción de transferencia de protones (PTR-MS), el tubo de selección de iones con flujo y detección por espectrometría de masas (SIFT-MS), la espectrometría de movilidad iónica de forma de onda asimétrica de campo alto (FAIMS), la espectrometría de masas de tiempo de vuelo (TOF-MS), la espectrometría de movilidad de iones (IMS), la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Con estas técnicas, es posible extraer información sobre el sistema respiratorio o digestivo a través de la respiración. Sin embargo, la existencia de VOCs en la respiración no implica necesariamente que estas moléculas volátiles sean producidas por el cuerpo humano, sino que pueden producirse en un proceso exógeno. Por ejemplo, el acetonitrilo se encuentra comúnmente en el aliento de los fumadores y se produce de forma exógena.

La exposición a una atmósfera peligrosa, a contaminantes o incluso a ciertos medicamentos puede generar nuevos compuestos y también alterar la concentración de otros compuestos endógenos [83]. La Tabla 2.5 muestra las descripciones de diferentes procesos asociados con el estrés oxidativo y la inflamación de las vías respiratorias y la influencia de estos procesos en la composición de los VOCs en la respiración. Los compuestos endógenos son producidos por las células del sistema respiratorio o digestivo, que metabolizan las moléculas presentes en el aire inspirado y generan otras. Cuando las células funcionan de forma anormal, pueden alterar la composición de los VOCs en la respiración. Por ejemplo, el estrés oxidativo es un desequilibrio del estado normal del cuerpo humano causado por la producción de radicales libres, que altera la composición de los compuestos presentes en la respiración como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el CO o el 8-isoprostano [139,140]. Otro ejemplo es la inflamación de las vías respiratorias, donde la respuesta inmune produce un aumento de varios biomarcadores en la respiración [139,141].

**Tabla 2.5.** Procesos involucrados en diferentes enfermedades y biomarcadores utilizados en estudios previos para determinarlos

Procesos	Descripción	Biomarcadores	Referencias
Marcadores del estrés oxidativo	Proceso de inflamación en las células pulmonares; los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos producen especies reactivas de oxígeno	$H_2O_2$	[139,142,143]
	Aumento de los radicales libres, que reaccionan al fosfolípido de la membrana celular, generando 8-isoprostano	Isoprostano-8	[139,140]
	La oxidación de los fosfolípidos de la membrana celular produce una reacción en cadena, cuyos objetivos son los ácidos grasos poliinsaturados, lo que da lugar a la formación de hidroperóxidos lipídicos inestables y compuestos carbonílicos secundarios, como los productos aldehídicos	Malondialdehído	[139]
	El CO, un marcador de estrés oxidativo, es producido por la proteína de estrés hemoglobina oxigenada	CO	[141]
Inflamación de las vías respiratorias	La respuesta inmune contra la infección produce un proceso de inflamación en las células, que generan más NO que en una persona sana	NO alveolar	[139]
	Las citoquinas <sup>9</sup> y las quimiocinas <sup>10</sup> están involucradas en muchos aspectos del proceso de la enfermedad en la EPOC,	Citoquinas y las quimiocinas	[139]

<sup>9</sup> Citoquina: son proteínas de pequeño tamaño responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores en la membrana, crecimiento o modulación de la secreción de inmunoglobulinas entre otras funciones [478].

<sup>10</sup> Quimiocina: son proteínas de la familia de las citoquinas y participan en procesos inflamatorios, patológicos o referentes al sistema inmunitario, como su desarrollo, vigilancia, memoria, regulación de la respuesta inmune, etc [479,480].

Procesos	Descripción	Biomarcadores	Referencias
	incluyendo el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos, células T y células B.		
	Los leucotrienos son constrictores musculares, como en el músculo pulmonar	El leucotrieno B4 y las prostaglandinas <sup>11</sup>	[139]
	El CO es un marcador de inflamación	CO	[141]

Los microorganismos que pueden estar presentes en el tracto digestivo o respiratorio, como virus, bacterias u hongos, también pueden alterar directa o indirectamente la composición y concentración de VOCs en el aliento. Éstos pueden modificar la concentración por sí mismos o bien pueden afectar al funcionamiento normal de las células del cuerpo, causando el mismo efecto. Por lo tanto, la alteración de los compuestos volátiles puede tener una causa exógena o endógena, que puede ser producida por un mal funcionamiento de las células o por agentes biológicos externos [83].

### 2.6.1. Biomarcadores endógenos

En este apartado se describen las patologías detectadas por las diferentes técnicas químicas de análisis que se mencionan en la bibliografía consultada. En la Tabla 2.6 se pueden observar los diferentes estudios consultados, donde se indican los biomarcadores y concentraciones empleados para cada patología. El asma y la EPOC son enfermedades crónicas que causan dificultad para respirar debido a la inflamación de las vías respiratorias, que se vuelven rígidas [144,145]. La inflamación de las células epiteliales causa un aumento de las concentraciones de NO, pentano, isopreno y etano en el aire espirado en el asma (Lärstad et al. [146]) y el etano en el aire espirado en la EPOC (Paredi et al. [147]). Esto ocurre con otras enfermedades descritas en la bibliografía, como el SDRA<sup>12</sup>, la fibrosis quística y el cáncer de pulmón. Un estudio de Antuni et al. [148] usaron NO y CO como biomarcadores para la discriminación entre pacientes con FQ y personas sanas. En el caso del NO, la concentración de este biomarcador disminuye en los pacientes con FQ en comparación con los individuos sanos. En el caso del CO, la concentración aumenta.

**Tabla 2.6.** Estudios previos en los cuales se detectan diferentes enfermedades utilizando diferentes métodos alternativos a la nariz electrónica, especificando el biomarcador y población de estudio

Enfermedad	Estudio	Marcador	Concentración volumétrica	Referencias
Asma	Lärstad (2007)	Etano	ND <sup>13</sup> .	[146]
		NO	19 ± 2 ppb (sujetos sanos); 30 ± 6.1 ppb (pacientes asmáticos).	

<sup>11</sup> Prostaglandina: son una familia de compuestos formados por estructuras lipídicas y tienen diversas funciones como la regulación de la presión sanguínea, coagulación de la sangre o respuesta inflamatoria alérgica, entre otras [481].

<sup>12</sup> SDRA: es una patología que impide que llegue suficiente oxígeno a los pulmones y al torrente sanguíneo [482].

<sup>13</sup> ND: no declarado.

Enfermedad	Estudio	Marcador	Concentración volumétrica	Referencias
		Pentano	ND.	
		Isopreno	113 ppb.	
	Olopade (1997)	Pentano	Asma aguda: $8.4 \pm 2.9$ nmol/L.	[149]
		Pentano	Asma estable: $3.6 \pm 0.4$ nmol/L.	
	Paredi (2000)	Etano	Etano: asma no tratada con esteroides: $2.06 \pm 0.30$ ppb; asma tratada con esteroides: $0.79 \pm 0.1$ ppb; voluntarios sanos: $0.88 \pm 0.09$ ppb. NO: asma no tratada con esteroides: $14.7 \pm 1.7$ ppb; asma tratada con esteroides: $8.6 \pm 0.5$ ppb.	[147]
	Dweik (2011)	NO	Asma leve: $<25$ en adultos; $>20$ ppb en niños. Asma intermedia: 25–50 ppb en adultos; 20–35 ppb en niños. Asma grave: $>50$ ppb en adultos; $>35$ ppb en niños. Asma grave persistente: $>50$ ppb en adultos; 35 ppb en niños.	[150]
EPOC	Paredi (2000)	Etano	$2.77 \pm 0.25$ .	[151]
	Barker (2006)	Pentano	$0.36 (0.24-0.48)$ ppb.	
		Sulfuro de dimetilo	$3.89 (2.24-5.54)$ ppb.	[152]
Fibrosis cística	Antuni (2000)	NO	Voluntarios sanos: $7.3 (0.24)$ ppb; pacientes con la enfermedad estable: $5.7 (0.29)$ ppb; pacientes con la enfermedad inestable: $6.1 (0.72)$ ppb.	[148]
		CO	Voluntarios sanos: $2.0 (0.1)$ ppm; pacientes con la enfermedad estable: $2.7 (0.22)$ ppm; pacientes con la enfermedad inestable: $4.8 (0.3)$ ppb.	
		Isopreno	Voluntarios sanos: 105.2 ppb; pacientes con cáncer: 81.5 ppb.	
	Bajtarevic (2009)	Acetona	Voluntarios sanos: 627.5 ppb; pacientes con cáncer: 458.7 ppb.	[153]
		Metanol	Voluntarios sanos: 142.0 ppb; pacientes con cáncer: 118.5 ppb.	
		Benceno	Voluntarios sanos: 627.5 ppb; pacientes con cáncer: 458.7 ppb.	
Diabetes mellitus	Das (2016)	Acetona	Tipo 1 $0.044-2.744$ ppm (voluntarios sanos); $2.2-21$ ppm (pacientes con diabetes). Tipo 2 $0.044-2.744$ ppm (voluntarios sanos); $1.76-9.4$ ppm (pacientes con diabetes).	[154]
	Spanel (2011)	Acetona	Tipo 2 $<800$ ppb (voluntarios sanos); $>1760$ ppb (pacientes con diabetes).	[155]

Enfermedad	Estudio	Marcador	Concentración volumétrica	Referencias
Helicobacter pylori	Kearney (2002)	Dióxido de carbono y amoníaco	ND.	[80]
Hipolactasia	Metz (1975)	Hidrógeno	Control: 0–3 ppm; pacientes: 48–168 ppm.	[156]
Fibrosis hepática	Alkhourri (2015)	Acetona	Enfermedad en etapas iniciales: 117.8 ppb; enfermedad avanzada: 224.2 ppb.	[157]
		Benceno	Enfermedad en etapas iniciales: 1.9 ppb; enfermedad avanzada: 8 ppb.	
		Disulfuro de carbono	Enfermedad en etapas iniciales: 1.6 ppb; enfermedad avanzada: 3.2 ppb.	
		Isopreno	Enfermedad en etapas iniciales: 13.5 ppb; enfermedad avanzada: 40.4 ppb.	
		Pentano	Enfermedad en etapas iniciales: 12.3 ppb; enfermedad avanzada: 19.5 ppb.	
		Etano	Enfermedad en etapas iniciales: 63.0 ppb; enfermedad avanzada: 75.6 ppb.	

Finalmente, en el cáncer de pulmón, el proceso de división celular se interrumpe por la creación de nuevas células de forma descontrolada y cuando no son necesarias, además de permitir que las células viejas o dañadas sobrevivan [158]. Bajtarevic et al. [153] empleó isopreno, acetona, metanol y benceno como biomarcadores de cáncer de pulmón. Las concentraciones de estos compuestos disminuyeron en los pacientes con esta enfermedad en comparación con las personas sanas. Tabla 2.6 muestra las técnicas de análisis químico y los biomarcadores utilizados para detectar diferentes enfermedades.

Como ya se ha mencionado, las enfermedades del sistema digestivo, como la diabetes mellitus, la fibrosis hepática<sup>14</sup> y la hipolactasia<sup>15</sup>, pueden alterar la concentración de VOCs de la misma manera que las enfermedades respiratorias. Das et al. [154] y Kearney et al. [80] usaron la acetona como el principal biomarcador para detectar la diabetes y la fibrosis hepática. La concentración de este compuesto aumentó en los pacientes con estas patologías en comparación con las personas sanas. Por último, para la detección de la hipolactasia, Alkhourri et al. [157] usaron hidrógeno como biomarcador.

### 2.6.2. Biomarcadores exógenos

En esta sección se describen las enfermedades generadas por patógenos externos, como la neumonía y la tuberculosis pulmonar, que producen compuestos orgánicos volátiles exógenos. La neumonía es una infección pulmonar que puede ser causada por muchos agentes patógenos, como bacterias, virus u hongos [159], mientras que la tuberculosis es una infección bacteriana (*Mycobacterium tuberculosis*) que ataca principalmente a los pulmones u otras partes del organismo [160]. Sin embargo, cabe señalar que hay enfermedades (por ejemplo, la fibrosis quística y la EPOC) que predisponen al paciente a

<sup>14</sup> Fibrosis hepática: es un trastorno que causa una disminución del suministro de sangre a través del hígado y produce la acumulación de tejido cicatrizante [483].

<sup>15</sup> Hipolactasia: es una deficiencia de la lactasa (enzima que metaboliza la lactosa) en la mucosa intestinal, lo que hace que esta molécula no se metabolice [484].

infecciones como la neumonía [161]. Por lo tanto, en esta patología es común encontrar VOCs endógenos y exógenos en la respiración. Para determinar si una persona está enferma, es necesario conocer el perfil aromático de una persona sana. Las concentraciones de los principales compuestos existentes en el aliento de las personas sanas pueden verse en Tabla 2.7.

**Tabla 2.7.** Los principales compuestos orgánicos volátiles y concentración media presentes en el aliento de una persona sana tipo [162]

<b>Compuestos</b>	<b>Concentración volumétrica</b>
Vapor de agua	5–6.3%
Nitrógeno	78.04%
Oxígeno	16%
Dióxido de carbono	4–5%
Hidrógeno	5%
Argón	ND
CO	0–6 ppm
Amoniaco	0.5–2 ppm
Acetona, metanol, etanol	0.9%; <1 ppm
Sulfuro de hidrógeno	0–1.3 ppm
NO	10–50 ppb
Sulfuro de carbonilo	0–10 ppb
Etano	0–10 ppb
Pentano	0–10 ppb
Metano	2–10 ppm

## 2.7. Biomarcadores para la detección de enfermedades

En este apartado se describen los distintos gases seleccionados como biomarcadores de las enfermedades objetivo y de forma básica el proceso que provoca la enfermedad por la que se genera un aumento de la concentración de este gas en el aire exhalado de una persona sana.

Las enfermedades respiratorias descritas como el asma, la EPOC o fibrosis quística provocan alteraciones en la composición del aire exhalado de los pacientes que la padecen, aumentando las concentraciones de ciertos compuestos. Estas pueden ser estudiadas a través de la huella orgánica obtenida por medio de una nariz electrónica. Los marcadores empleados actualmente para detectar dicha patología son el dióxido de carbono, óxido nítrico y el monóxido de carbono, son marcadores de la inflamación de las vías respiratorias, los cuales se ven alterados con respecto a individuos sanos, aumentando la concentración en los pacientes asmáticos.

En el caso del óxido nítrico, se ha demostrado la relación existente entre el aumento de la síntesis de este compuesto con la inflamación provocada en las vías respiratorias por el asma. Existen numerosos estudios al respecto, en los cuales se puede observar una correlación proporcional entre la gravedad de esta afección y la síntesis de esta sustancia [163].

El NO se sintetiza, por acción de la enzima “óxido nítrico sintasa” sobre la L-arginina, en las células endoteliales y epiteliales de las vías aéreas y en algunas células inflamatorias de la mucosa como los mastocitos o macrófagos, difundiendo en forma gaseosa al interior de las vías aéreas [164]. El radical libre de NO obtenido de dicha reacción enzimática, es muy inestable y reacciona con otros compuestos. Por tanto, la concentración de este compuesto en el aire exhalado del individuo objeto de estudio

depende de la producción de NO y de la capacidad de reacción de este con el medio que le rodea [164].

Para el CO y el NO, las concentraciones referentes a las enfermedades como el asma, EPOC o fibrosis quística se encuentran en el mismo rango y pueden variar mínimamente en función del estudio consultado y la muestra de pacientes empleada en dicha investigación, así como las características, condición física, hábitos, sexo, etc. Aunque se han encontrado un mayor número de estudios referentes al asma que al resto de enfermedades respiratorias, ya que es la patología que afecta a un mayor número de personas en el mundo. En el caso de la fibrosis quística, se han encontrado algunos estudios donde la concentración de NO se reduciría en el aliento de un paciente con esta patología, donde se teoriza sobre que esto puede deberse a que las enzimas de las bacterias (que se pueden encontrar con más frecuencia en estas personas) consumen parte del NO generado y que se encuentra presente en las vías respiratorias. La reducción de la concentración que se muestra en estos estudios es del orden de 2–3 ppb [165]. En el caso de esta patología puede haber una mayor variabilidad en función del estado del paciente y la tipología de su enfermedad, si afecta en mayor o menor medida a los pulmones.

En individuos sanos la concentración de NO oscila entre los 10 y 20 ppb, mientras que para pacientes asmáticos oscila entre 25 y 70 ppb. Según algunos estudios, concentraciones menores a 25 ppb se ha asociado a una inflamación improbable de las vías respiratorias. Las concentraciones superiores a 47 ppb sugieren inflamación y asma sensible a los corticosteroides. Se considera una disminución clínica importante de la inflamación asmática producida por una reacción a algún agente como una disminución del 20% en valores de concentración de NO superiores a 50 ppb o una disminución de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb de concentración [166,167].

Además del NO, también se emplea en diversos estudios el empleo de CO para determinar esta afección, así como el análisis de los dos compuestos. El CO se presenta en individuos sanos en una concentración de 2 ppm. En los pacientes de asma el CO se eleva hasta una concentración de 5.6 ppm. Cabe destacar que en fumadores y sin padecer esta enfermedad, la concentración de CO es aproximadamente de 20 ppm [168].

Estos biomarcadores tienen importancia no solo para determinar si se padece o no la afección o para analizar la evolución de patología, si no también puede determinar si este está tomando la medicación de control. O por el contrario está abusando de los fármacos de rescate, lo cual puede favorecer al aumento de la gravedad de la enfermedad en esta persona. Se ha demostrado en varios estudios que, en pacientes asmáticos, los cuales estén tomando la medicación de control siguiendo las directrices del médico se puede reducir la concentración de CO a niveles similares a los de individuos sanos [141,169].

Se ha observado en pacientes asmáticos fumadores que la concentración de NO en el aire exhalado disminuye con respecto a los no fumadores, mientras que como ya se ha dicho la concentración de CO aumenta. Pero en detrimento la concentración de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se ve aumentada considerablemente, con lo que este podría ser un marcador para determinar si un paciente está fumando y por ello los resultados de la nariz electrónica no serán correctos [170].

En general se asocia la inflamación de las vías respiratorias con el NO y el CO, pero en algunos estudios también emplean el NO<sub>2</sub> como gas indicador de este proceso. En otros estudios se denominan de forma conjunta al NO y NO<sub>2</sub> como NO<sub>x</sub>. En cualquier

caso, puesto que el NO<sub>2</sub> se puede encontrar también en el aliento de una persona o que el NO pueda acabar formando NO<sub>2</sub>, es interesante medirlo debido a su alta reactividad frente a los sensores de gases y ser capaz de desarrollar sensores selectivos, para evitar que este compuesto pueda enmascarar a otros que se encuentren a menor concentración o que generen una menor respuesta. Para este compuesto se han decidido tomar concentraciones más elevadas para determinar la influencia en los sensores y la capacidad de los diferentes materiales de limitarla en la medida de lo posible.

En el caso de la diabetes, se ha seleccionado la acetona como biomarcador de esta patología. Este compuesto aparece en el aliento como producto de la cetoacidosis diabética. Cuando el organismo no produce la suficiente cantidad de insulina para poder asimilar los glúcidos, comienza a descomponer ácidos grasos para obtener energía. Este proceso se denomina cetosis y durante el transcurso de este el hígado libera cetonas, incluida la acetona como subproductos de esta ruta metabólica [171].

La concentración de acetona en el aliento de una persona con diabetes puede incrementarse en gran medida si no se controla bien o incluso en niveles cercanos al coma diabético. Pero en este trabajo se han seleccionado concentraciones muy inferiores, para conseguir diferenciar entre una persona sana y una paciente con esta afección. Para los primeros la concentración de la acetona en el aliento está en niveles de entre 0.5 y 2 ppm, mientras que para una persona con diabetes se pueden encontrar en valores superiores a 4 ppm [158].

Por último, el *staphylococcus aureus*, como ya se ha descrito en el apartado 2.4.5 es una de las infecciones más comunes y que se puede dar con mayor facilidad en pacientes con afecciones pulmonares u otras como la diabetes. En este caso, esta infección no se pretende detectar mediante el aliento, ya que hasta el momento no se han encontrado investigaciones donde se observen variaciones apreciables en los VOCs, ya que en el organismo el crecimiento puede ser más lento. Pero sí que se han observado variaciones significativas en la concentración de algunos alcoholes e hidrocarburos que generan estos microorganismos en un cultivo bacteriano. De entre los distintos compuestos producidos, con el que se obtenía un crecimiento más rápido ha sido con el etanol, por ello se ha seleccionado este. El etanol también aparece en los cultivos de otras bacterias, pero tiene un crecimiento mucho menor como es el caso de *pseudomonas aeruginosa* o *streptococcus pneumoniae* [45].

A continuación, en la Tabla 2.8 se indica un resumen de los rangos de concentraciones para cada uno de los biomarcadores de las enfermedades de estudio, basándose en la bibliografía consultada. Dichas concentraciones se agrupan en las correspondientes a personas sanas o paciente de alguna de estas afecciones.

**Tabla 2.8.** Resumen de los rangos de concentraciones de los gases seleccionados como biomarcadores, especificando cuál sería el rango de concentración para una persona sana y el rango de concentración para cada una de las diferentes patologías (concentración volumétrica)

Enfermedad	Biomarcador	Rango de concentraciones para personas sanas		Rango de concentraciones para personas enfermas	
Diabetes [154][158]	Acetona	0.5–2 ppm		>4 ppm	
Asma, EPOC y fibrosis quística [50,150–152]	NO	1–20 ppb		>25 ppb	
	CO	1–2 ppm		>4 ppm	
	NO <sub>2</sub>	1–70 ppb		> 70 ppb	
Enfermedad	Biomarcador	1.5 h	3 h	4.5 h	6 h

Infección por Staphylococcus aureus [45]	Etanol	89 ppb	237 ppb	6173 ppb	11,695 ppb
--	--------	--------	---------	----------	------------

En el caso del etanol, puesto que este gas es producto de la proliferación de bacterias en un cultivo, no se indican los rangos de concentraciones correspondientes a personas sanas o enfermas, si no a la concentración generada por el paso de las horas directamente proporcional al crecimiento bacteriano.

### 2.8. Nariz electrónica

Desde 1982 se han realizado investigaciones para desarrollar tecnologías, comúnmente conocidos como narices electrónicas, que pueden detectar y reconocer los olores y sabores [14]. Proyectos que están cobrando mayor importancia en la actualidad, como ya se ha dicho con anterioridad. A continuación, se describe el funcionamiento de este dispositivo.

#### 2.8.1. Funcionamiento

Una vez se ha definido la actividad del órgano del olfato y del sistema respiratorio, necesario para poder realizar análisis en pacientes a través de aire, se procede a la descripción del funcionamiento del dispositivo mostrando la correlación existente entre este sentido y el dispositivo. En la Figura 2.7, puede visualizarse dicha comparativa, equiparando a cada una de las estructuras del órgano sensorial la parte del dispositivo que realiza la misma función [172].



Ref:[60,173]

**Figura 2.7.** Comparativa de la estructura de la nariz electrónica y el órgano del olfato

El principio de funcionamiento de la nariz electrónica se basa en la detección de compuestos orgánicos volátiles presentes en la fase gaseosa de la respiración humana. Esta respuesta genera la denominada como huella olorosa, la cual se compara con los patrones preestablecidos para determinar si existe o no la patología [14]:

- Bloque de transducción: compuesto por el *array* de sensores, el cual transforma la señal química en eléctrica para poder ser procesada. Como se observa en la Figura 2.7, los *arrays* corresponden a los cilios de los que disponen las células de este órgano.
- Bloque de conversión analógico/digital: con el cual se obtiene una señal digital con la que sí puede trabajar el procesador. Al igual que en el dispositivo electrónico, las células son las encargadas de transformar el estímulo químico en una señal eléctrica que pueda ser transportada por las neuronas.
- Bloque de procesamiento: en el cual se encuentra dicho microprocesador, y que se encargará de comparar la señal obtenida con los patrones previamente establecidos por el programador. Esto es análogo al procesamiento producido en el bulbo olfativo donde se identifica un olor en concreto.
- Bloque de salida: en el cual se mostrarán los resultados de las coincidencias obtenidas a través de la pantalla de la que está provista el dispositivo. Al igual que en el dispositivo electrónico, una vez se ha realizado el procesamiento de la información esta se envía a estructuras superiores del cerebro donde se tiene consciencia del olor que se ha percibido por este sentido.

## 2.9. Sensores de gases

Cualquier equipo basado en nariz electrónica va a estar formado por una matriz de sensores, que en presencia de un determinado gas sean capaces de producir una respuesta medible. Como se podía observar en el apartado anterior, este conjunto de sensores realiza la misma función que la membrana olfativa.

### 2.9.1. Características de los sensores químicos

Este tipo de dispositivos pretende ser una alternativa a equipos costosos y con una gran precisión empleados actualmente en la medicina. Para que estos puedan sustituir con garantías a las técnicas empleadas actualmente y aportar un carácter diferenciador que les permita diferenciarse y ser utilizados como una opción de garantías, deben cumplir los siguientes requisitos [174]:

- No invasivo: este dispositivo permite la detección de patologías sin necesidad de intervenciones o causar molestias al paciente.
- Bajo coste: este puede ser uno de los factores clave a la hora de elegir un dispositivo de este tipo frente a otros equipos de análisis químico de muestras, y especialmente en el caso de que el instrumental deba ser desechable porque la aplicación en la que se emplee así lo requiera.
- Manejabilidad, portabilidad y tamaño reducido: característica importante para poder realizar análisis in situ sin necesidad de personal especializado. Además, unido a la primera característica lo dota de la posibilidad de que sea mucho más accesible a hospitales o centros de salud con menos recursos. Eliminando así listas de espera para la realización de pruebas y los costes de transporte de muestras. En esta característica influye el tiempo de procesamiento, este debe dar una respuesta rápida para tener la opción de realizar el análisis in situ. Además, esto permitiría realizar una mayor cantidad de análisis preventivos de ciertas

enfermedades en las que un diagnóstico precoz es de enorme importancia, así como monitorizaciones instantáneas de pacientes de forma.

- **Calidad:** para poder ser una alternativa real a los dispositivos clásicos de análisis debe realizar las mediciones de los diferentes parámetros con buena precisión y exactitud. Pretendiendo que sea un equipo sensible y poder realizar así análisis a pequeñas muestras pudiendo detectar variaciones mínimas en el analito.
- **Robustez:** el sensor debe preservar sus características independientemente del medio y de las condiciones ambientales.
- **Tiempo de vida:** debe ser elevado, con mayor importancia en aplicaciones de monitorización. Esto va asociado a la estabilidad del sensor, la parte más vulnerable del equipo.
- **Reversibilidad del proceso de reconocimiento selectivo,** para posibilitar la reutilización del sensor.
- **Sensibilidad y especificidad.** La primera caracteriza la capacidad de la prueba para poder determinar la enfermedad en sujetos enfermos. Mientras que la segunda caracteriza la capacidad de la prueba para poder detectar la ausencia de enfermedad en sujetos sanos 23.

### 2.9.2. Clasificación de los diferentes tipos de sensores de gases

Una vez se ha descrito de forma genérica el funcionamiento tanto del sentido del olfato como de la eNose, se pretende profundizar en la descripción del instrumental electrónico, para comprender mejor su funcionamiento y poder determinar posteriormente que equipo es el apropiado para esta aplicación. En la Tabla 2.9 se recogen los tipos de sensores químicos existentes clasificándose según el principio de operación del transductor empleado, así como la señal primaria del propio transductor [51,175].

**Tabla 2.9.** Tipos de sensores químicos según el principio de operación del transductor

Tipo de sensor	Señal primaria	Analito
Óptico	Absorbancia	pH Iones (y metales pesados) Gases Moléculas
	Reflectancia	
	Luminiscencia	
	Fluorescencia	
	Índice de refracción	
	Efecto opto-térmico	
Electroquímico	Dispersión de luz	pH Iones (y metales pesados) Gases Moléculas
	Potencial	
	Intensidad de corriente	
	Flujo de corriente de drenaje a fuente	
Eléctrico	Conductividad	Iones
	Capacitancia	
	Permitividad eléctrica	
Másico	Masa	Gases Líquidos volátiles
	Magnético	Efecto magnético

El bloque diferenciador entre unos equipos y otros es el transductor empleado, ya que según el tipo de sensor del que disponga el dispositivo podrá detectar unos compuestos u otros. Además de su influencia en la calidad y la precisión de la medida. Por ello es de gran importancia conocer los distintos tipos de transductores existentes, de forma que el elegido se adapte perfectamente a las necesidades del análisis que se pretenda realizar. Este bloque del equipo está formado por dos partes [174]:

- Elemento de reconocimiento de la muestra, donde se recibe esta, la cual interacciona de forma selectiva con el analito. En función del tipo de material que se emplee en el reconocimiento del analito se pueden clasificar en dos tipos: quimiosensores (materiales sintéticos) o biosensores (materiales biológicos).
- Elemento instrumental o transductor propiamente dicho: transforma la información química en una señal eléctrica.

Conformando ambas partes un sensor robusto, portátil y de fácil uso, que, junto a la unidad de procesamiento, permite la medición de forma continuada de una muestra, observando así los cambios que se puedan producir en esta. Por tanto, se puede decir que el proceso analítico se reduce a dos etapas: el reconocimiento y la transducción [176].

En este tipo de dispositivos se pueden encontrar varios tipos de sensores que se pueden clasificar según su principio de funcionamiento: físicos, químicos y bioquímicos. Aunque es cierto que hay algunos tipos de sensores que es difícil discernir si atienden a uno de estos tres principios físicos de forma inequívoca, por tanto, a continuación, se desarrollarán brevemente el principio de funcionamiento de los sensores que se pueden encontrar para esta aplicación, empleando para ello una clasificación distinta, como se observa en la Tabla 2.9 que permita agruparlos todos los tipos existentes de forma unívoca [177].

### 2.9.3. Tipos de sensores

A continuación, se describen brevemente los distintos tipos de grupos de sensores existentes y el principio de funcionamiento en el que se basan cada uno de los mostrados en la Tabla 2.9.

#### 2.9.3.1 Sensores ópticos

Este tipo de dispositivos aprovechan las variaciones de las propiedades ópticas producidas en la interacción entre el analito y el elemento de reconocimiento. Se puede subclasificar este tipo de sensores en varios tipos, atendiendo a la propiedad óptica utilizada [178,179]:

- Absorbancia: se basa en la medida de la absorbancia de la propia muestra o la reacción de esta con algún indicador. La medida se realiza para medios transparentes.
- Reflectancia: se mide en medios no transparentes, empleando generalmente un indicador inmovilizado.
- Luminiscencia: se basa en la medida de la intensidad de luz emitida por una reacción química en el sistema receptor.
- Fluorescencia: mide el efecto de la emisión positiva de la muestra causado por la irradiación.

- Índice de refracción: valor medido como el resultado de un cambio en la composición de la solución.
- Efecto opto-térmico: basado en la medición del efecto térmico causado por la absorción de la luz.
- Dispersión de la luz: basada en los efectos de dispersión causados por partículas del tamaño definido presentes en la muestra.

### 2.9.3.2 Sensores electroquímicos

Estos dispositivos transforman el efecto electrodo-analito de interacción electroquímica en una señal eléctrica útil. Tales efectos pueden producirse mediante la estimulación eléctrica o pueden resultar en una interacción espontánea en la condición de corriente cero. Se pueden subclasificar en los siguientes tipos [178,179]:

- Sensores voltamétricos: basados en la medición de la relación corriente/voltaje, donde se aplica un potencial al sensor y se mide una corriente proporcional a la especie electroactiva objeto de estudio. Esta puede ser continua o alterna. Permite emplear electrodos químicamente inertes y activos [180].
- Sensores potenciométricos: en este caso se mide el potencial del electrodo de medida con respecto a otro electrodo de referencia (debido a que no se puede medir el potencial de una sola fase). Esta medida se obtiene de la relación directamente proporcional entre dicho potencial y la concentración de la especie química objeto de estudio. El electrodo de medida puede ser un electrodo selectivo de iones<sup>16</sup>, redox o metal/óxido metálico [181].
- Transistor de efecto de campo sensibilizado químicamente (CHEMFET) en el que el efecto de interacción entre la muestra y el revestimiento activo del mismo se transforma en un cambio de la corriente de fuente-drenaje [182].

### 2.9.3.3 Sensores eléctricos

En este tipo de sensores la señal medida proviene del cambio de propiedades eléctricas causadas por la interacción entre el dispositivo y el analito, aunque no se producen procesos electroquímicos [178,179].

- Sensores semiconductores de óxidos metálicos: utilizados principalmente para realizar medidas en muestras gaseosas, basados en procesos redox reversibles de componentes de gas de la muestra.
- Sensores semiconductores orgánicos: basados en la formación de complejos de transferencia de carga, que modifican la densidad del portador de carga.
- Sensores de conductividad: su principio de funcionamiento se basa en la medida de las variaciones de conductividad eléctrica en la muestra.
- Sensores eléctricos de permitividad: mide como un campo eléctrico afecta a un medio. Este factor está determinado por la tendencia de un material a polarizarse ante la aplicación de un campo eléctrico.

---

<sup>16</sup> Electrodo selectivo de iones (ISE): transductor que convierte la actividad de un ion específico disuelto en una solución en un potencial eléctrico.

#### 2.9.3.4 Sensores másicos

Este tipo de transductores se basan en la medición de cambios de masa debido a la acumulación del analito en la superficie del electrodo. Dicha superficie está modificada según el analito que se pretenda determinar. Este transductor consta de un material piezoeléctrico. La frecuencia base o de resonancia a la que oscila este material, depende del espesor del cristal y de las propiedades viscoelásticas del mismo. El principio de funcionamiento de este sensor es por tanto la variación de la frecuencia a la que oscila el material piezoeléctrico, la cual se modifica en función de la masa de la especie química objeto de análisis. Según el modo de vibración al que se somete este cristal se distinguen tres tipos [20]:

- Sensor SAW: este tipo de sensores basan su funcionamiento en la emisión de ondas acústicas, detectando cambios en la propagación de la onda generada por la superficie del material [183].
- Sensor BAW: en este caso se basa en la detección de la variación de la frecuencia de resonancia de la onda acústica [184].
- Sensor QCM: son sensores que miden la masa mediante los cambios de frecuencia de un material piezoeléctrico, al ser perturbado por la adición de una pequeña masa, siendo ésta el objeto del estudio [185].

#### 2.9.3.5 Sensores magnéticos

Son dispositivos que emplean sensores basados en la medición del cambio de propiedades magnéticas del sensor en su interacción con diferentes muestras gaseosas [186]. El efecto de las propiedades magnéticas se puede medir empleando diferentes enfoques, algunos de los cuales se describen a continuación de forma resumida [187]:

- Efecto Hall: es la aplicación de un voltaje entre dos polos (denominado tensión Hall) lo que genera una corriente de electrones que fluye por el conductor y la aplicación de un campo magnético perpendicular al flujo de la corriente. Mediante los sensores magnéticos desarrollados con este enfoque lo que se pretende medir con las variaciones en la tensión Hall cuando el sensor interacciona con el gas.
- Cambios en la magnetización: se genera un campo magnético el cual puede cambiar cuando la superficie del óxido magnético que forma el sensor interacciona con el gas.
- La orientación del espín.
- Efecto Kerr magneto-óptico: este efecto se relaciona con el cambio en la polarización e intensidad de la luz reflejada por una superficie a la que se le ha aplicado un campo magnético.
- Efecto de oscilación de ondas magnetostáticas: este tipo de enfoque trata de medir variaciones provocadas en un oscilador de superficie magnetostática cuando éste interacciona con el gas.

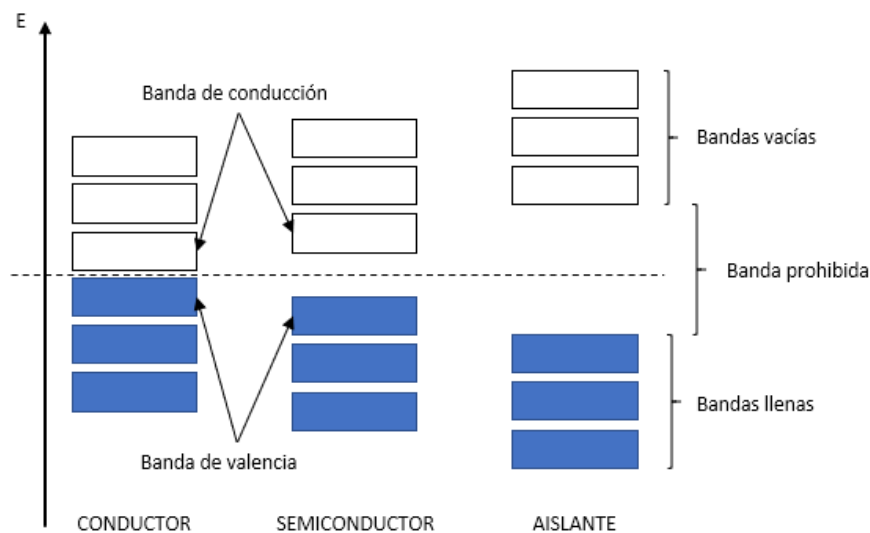
#### 2.10. Sensor resistivo

Este tipo de sensores de gas que se encuentra dentro de los sensores eléctricos, el cual se basa en un principio de quimioresistencia, es decir, que cambian la conductividad

eléctrica o resistividad de la película de óxido metálico al exponerlas a un gas objetivo, debido a la interacción de las moléculas de gas presentes en la atmósfera cercana al sensor con el óxido metálico superficial. En esta interacción el material del que se compone el sensor puede actuar como donante o aceptor de portadores de carga en función de las características del material y del gas [188].

En los materiales semiconductores la conductividad eléctrica entre los distintos átomos que la componen se produce debido a una excitación que permite la movilidad de los portadores de carga libres que se encuentran en la red. Según la teoría de bandas los orbitales de los átomos son regiones del espacio circundantes al átomo donde hay una mayor probabilidad de encontrar un electrón. Estos orbitales se diferencian entre sí por la energía, llenándose primero los orbitales más cercanos al átomo y que tienen menor energía, siendo más difícil la movilidad de electrones entre estos orbitales de menor energía. El último de los orbitales de un átomo es el de valencia [189,190].

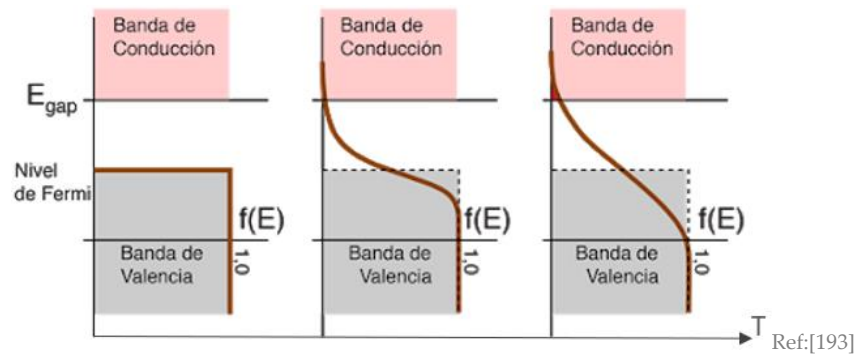
En un material formado por un número determinado de átomos el número de orbitales existente es tan grande con respecto a la diferencia de energía que se considera que existen bandas de energía, aunando de forma conjunta estos niveles de energía como ocurre en átomos por separado. De las bandas que se forman las de valencia y las de conducción son las que influyen en este caso, en la conducción del material. Se puede formar una banda adicional, denominada como la banda prohibida, que es la separación de las bandas de valencia y de conducción. En los materiales conductores, esta banda es inexistente, mientras que para los materiales aislantes es mayor que en los semiconductores, como se observa en la Figura 2.8. La banda de valencia se encuentra ocupada por electrones encargados de formar los enlaces entre átomos, mientras que en la banda de conducción se encuentran electrones libres [191,192].



**Figura 2.8.** Diagrama esquemático del modelo de bandas de energía de un material conductor, semiconductor y aislante

En los materiales semiconductores, en función del tipo que sea este, los portadores mayoritarios se encontrarán en la banda de conducción o en la de valencia. Estas son las bandas más cercanas al nivel de Fermi, término que define la parte superior o superficie de la banda de valencia a partir de la cual ningún electrón tendrá la suficiente energía para superarlo siempre que no sea excitado con alguna fuente energética externa. Cómo

se observa en la Figura 2.9 como la banda de valencia se encuentra por debajo del nivel de Fermi y la de conducción por encima.



**Figura 2.9.** Diagrama esquemático del movimiento de electrones en un material semiconductor con la excitación térmica del mismo

En esta imagen puede observarse como con la excitación térmica puede conseguirse la movilidad de electrones entre bandas, mientras que para el cero absoluto no se produce movimiento de electrones entre estas.

### 2.10.1. Mecanismos de detección

En este apartado se describen los mecanismos de detección de las diferentes nanoestructuras fabricadas en este trabajo, donde se incluyen las nanofibras, nanopartículas, materiales 2D (como el grafeno, MXenos o MoS<sub>2</sub>) y nanocompositos de nanofibras+grafeno o de nanopartículas de diferentes materiales. Además, se describen los diagramas de bandas de energía de los principales materiales empleados, así como de los efectos que tienen sobre estas nanoestructuras los gases reductores–oxidantes o la humedad.

### 2.10.2. Principios de operación

Los materiales empleados para la fabricación de los sensores son semiconductores, debido a la existencia de defectos, ya sean naturales o generados de forma artificial, en su red cristalina. Estos defectos pueden clasificarse en dos tipos [194,195]:

- Átomos intersticiales
- Vacantes

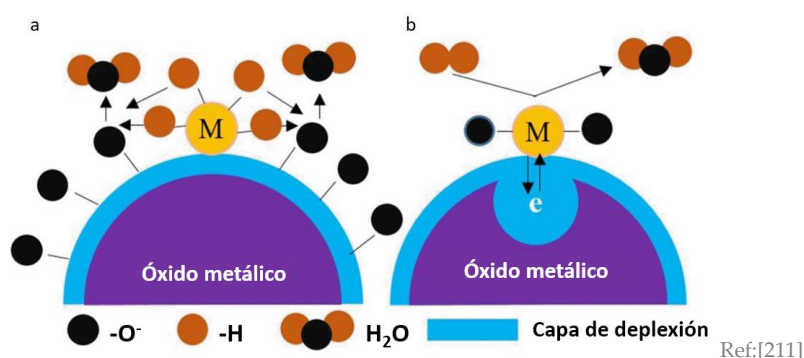
Estos defectos intrínsecos al material son una desviación de la estructura ideal del material en el que se producen un exceso o un defecto de los átomos que componen el material, de forma que se consiga una mayor cantidad de electrones libres en la matriz del material o bien de huecos [196]. De esta forma los defectos pueden clasificarse como donadoras o aceptoras según la capacidad que tengan, cuando se encuentran ionizadas, de ceder o captar electrones libres de la red del material.

Por ejemplo, el SnO<sub>2</sub> es un semiconductor tipo n, que posee un exceso de átomos de estaño o un defecto de átomos de oxígeno, es decir predominan las impurezas donadoras y por tanto hay un exceso de electrones libres en la red. Por lo que las propiedades semiconductoras de este material se deben a sus propiedades no estequiométricas que se asocia con más frecuencia a vacantes de oxígeno (V<sub>o</sub><sup>\*\*</sup>) [195,197].

En algunas ocasiones se puede provocar defectos extrínsecos sustituyendo un átomo de la red cristalina por otro átomo de otro material, que tenga un electrón de valencia más que los átomos anfitriones, el cual se done a la estructura, o por el contrario uno menos generando vacantes. Como ejemplo típico de este efecto es la sustitución de átomos de Si (con cuatro electrones de valencia) por átomos de Ge (con 5 electrones de valencia) [198].

Otra forma de generar defectos extrínsecos es la adicción de diferentes materiales, los cuales pueden promover una mejora en la sensibilidad al gas y en la tasa de respuesta modificando la superficie del material en determinadas condiciones [199]. Estos aditivos contribuyen a disminuir la energía necesaria para que se pueda realizar la adsorción de las moléculas de gas por parte de la superficie del material [200,201]. En la bibliografía se describen dos mecanismos del papel que juegan las nanopartículas empleadas como dopantes y cómo interaccionan con el material anfitrión.

Puede producirse una sensibilización química, en el cual los dopantes residen en la superficie del óxido metálico empleado, contribuyendo a la reacción entre las moléculas gaseosas y la superficie del material, ya que pueden proporcionar más sitios activos para la adsorción del gas y del oxígeno molecular presente. La acción catalítica del dopante genera un fenómeno de desbordamiento, en el cual las especies gaseosas son más fácilmente absorbidas y disociadas por las nanopartículas metálicas, para posteriormente migrar hacia el óxido metálico [202]. Cuando se expone el sensor al aire, las especies iónicas de oxígeno adsorbido por las partículas metálicas migrarán a zonas cercanas a la interfaz dopante-óxido metálico. De igual forma sucede, cuando se expone a un gas determinado en el proceso de detección, donde estas nanopartículas también adsorberán con mayor facilidad las moléculas gaseosas activando el desbordamiento hacia el óxido metálico, donde serán oxidadas por los iones de oxígeno que se encuentra alrededor de las nanopartículas metálicas. De esta forma se incrementa la cantidad de electrones que se liberan en la interfaz del anfitrión [198,203].



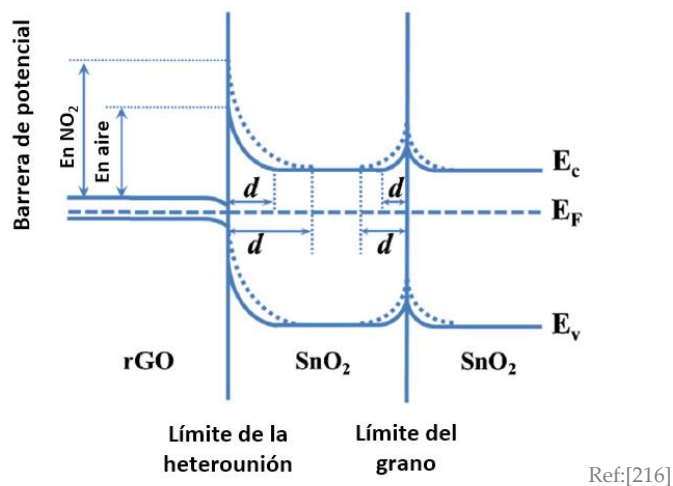
**Figura 2.10.** Mecanismos de interacción de las nanopartículas de un metal noble utilizadas como dopantes en una matriz de SnO<sub>2</sub>. (a) Sensibilización química. (b) Sensibilización electrónica.

Por otra parte, puede darse un mecanismo de sensibilización electrónica por parte del dopante, en el cual, se produce un vaciamiento de electrones en la región de agotamiento o depleción<sup>17</sup> hacia las nanopartículas metálicas, generando un incremento

<sup>17</sup> Región de agotamiento o depleción: es la región formada en una unión p-n, donde los electrones del material tipo-n cercanos a la unión migran a la zona correspondiente del tipo-p, y los huecos del tipo-p cercanos a la unión migran a la zona del tipo-n. Exponiendo de esta forma con el movimiento de electrones y huecos, iones positivos y negativos en las regiones correspondientes al tipo-n y p respectivamente.

de la barrera de potencial. Esto a su vez incrementa la sensibilidad del sensor a los cambios en la atmósfera a la que se exponga [204,205]. En la Figura 2.10 se exponen dos esquemas del funcionamiento de los dos mecanismos descritos. En este caso, se utiliza el ejemplo de una matriz óxido metálico dopada con nanopartículas de un metal noble [206–210].

Además del dopado de las muestras otra forma empleada en este proyecto de funcionalizar los óxidos metálicos empleados es la de formar nanocompositos. En este trabajo se han formado este tipo de uniones de nanoestructuras entre las nanofibras de SnO<sub>2</sub> y el grafeno prístino. Cuando estos dos materiales se unen forman una heterounión, la cual se produce entre dos semiconductores diferentes cuando en los dos materiales que la forman la banda prohibida o gap es diferente. Las funciones de trabajo del SnO<sub>2</sub> y del grafeno son 4.55 y 4.60 eV respectivamente [212–215]. Para equilibrar el nivel de Fermi del SnO<sub>2</sub>, que es superior al del grafeno, los electrones fluirán desde el primero al segundo. Debido al flujo de electrones entre el grafeno y el SnO<sub>2</sub> se creará una región de agotamiento en la superficie del SnO<sub>2</sub>, lo que provoca un aumento de la resistencia base medida por el sensor. Esto formará barreras de potencial en las heterouniones entre ambos, las cuales serán moduladas por la interacción con las moléculas gaseosas, mecanismo que se sumaría a la barrera de potencial existente ya entre los granos de cada material. Este comportamiento se puede observar en la Figura 2.11 donde se muestra el modelo de una heterounión p–n entre grafeno reducido y SnO<sub>2</sub>, en la cual conviven dos barreras de potencial, una correspondiente a la heterounión y la otra a la existente entre los granos de SnO<sub>2</sub> [216]. Este nanocomposito presenta la ventaja de que son redes muy porosas y por tanto poseen una mayor superficie, lo cual facilitará la penetración del gas mejorando su sensibilidad [217].



**Figura 2.11.** Modelo de barrera de potencial de la conducción electrónica en el límite de la heterounión y en el límite del grano en el SnO<sub>2</sub>, donde E<sub>c</sub>, E<sub>F</sub> y E<sub>v</sub> corresponden a las energías de las bandas de conducción del nivel de Fermi y de valencia respectivamente

### 2.10.3. Mecanismos de interacción sólido–gas

Cuando un sensor se expone a un determinado gas, desde un punto de vista simplificado este interacciona con la superficie, pudiéndose reducir a dos procesos principales:

- La adsorción de la molécula de gas por la superficie del sensor. Dentro de este proceso se pueden encontrar dos tipos de interacciones gas-sólido, que depende entre otros parámetros del material, la estructura, el gas o los estados químicos de la superficie.
- La transferencia de carga entre las moléculas. Una vez se ha producido la adsorción de la molécula gaseosa, debe producirse la transferencia de cargas entre el material y el gas, para que la detección sea posible.

### Proceso de adsorción

Se pueden considerar dos tipos de procesos de adsorción que radican en los tipos de fuerzas de en las interacciones químicas que se producen en la interfase sólido-gas:

- Fisisorción: es una interacción débil (fuerzas de Van der Waals) entre las moléculas de gas y la superficie del sensor, en la cual no se produce disociación de las moléculas gaseosas y por tanto no se produce transferencia de carga entre ambas. Por lo que, mediante la medición de parámetros eléctricos no se puede determinar la existencia de este tipo de interacción.
- Quimisorción: este es un tipo de interacción fuerte entre la molécula de gas y la superficie del sensor o también a una parte más interna del material en función de la porosidad que tenga. Los enlaces químicos que se producen van acompañados de una transferencia de carga entre ambos y en algunos casos de la disociación de las moléculas gaseosas.

### Transferencia de carga

En función de la naturaleza de la interacción entre la fase gaseosa y la fase sólida, adsorbato y adsorbente respectivamente, uno de ellos puede actuar como donador y el otro como receptor de carga. Las especies gaseosas pueden ser oxidantes o reductoras, en función del papel que juegan en esta reacción. Cuando un material semiconductor tipo-n interacciona con un gas reductor, este último actúa como donador de electrones, aumentando la densidad de electrones de la banda de conducción y por tanto disminuyendo la barrera de potencial. Lo que se traduce en un aumento de la conductividad eléctrica y por tanto una disminución del valor de resistencia medido.

Por otra parte, cuando la superficie del sensor interacciona con un gas oxidante, este juega el papel de aceptor de electrones de la estructura del material, generando un vaciamiento de electrones de la banda de conducción y por tanto un aumento de la barrera de potencial. Este es el caso opuesto al anterior, en el que esto genera una disminución de la conductividad eléctrica del sensor y por tanto un aumento del valor de resistencia medido.

De los gases seleccionados como biomarcadores de las diferentes enfermedades de estudio, solo el NO<sub>2</sub> es un gas oxidante, el resto se comportan como gases reductores (NO, CO, acetona y etanol).

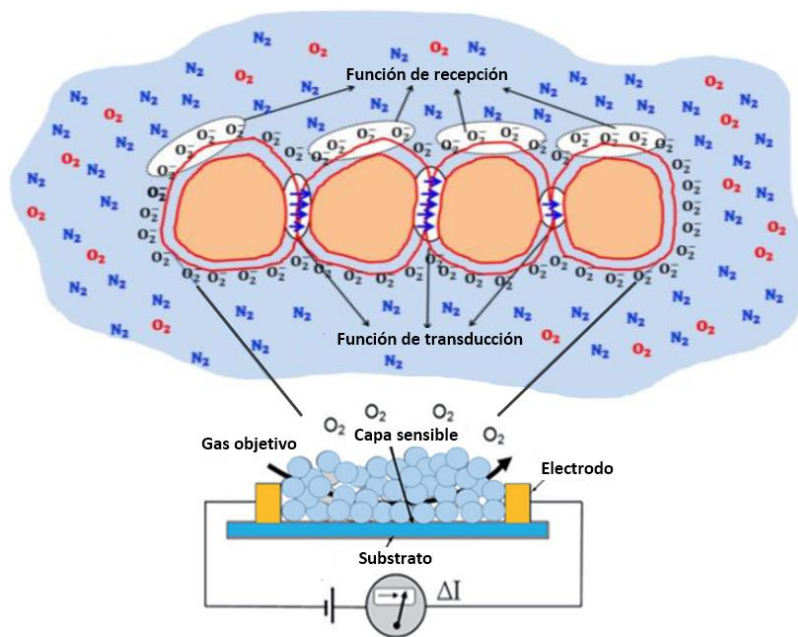
### Proceso de desorción

Entre cada fase de absorción en la que el sensor se expone a una atmósfera con el gas que se pretende medir, es necesario limpiar la superficie del sensor eliminando las moléculas de gases adsorbidas en la capa superficial del material, para poder recuperar

un estado inicial antes de la exposición, exponiendo el sensor a una atmósfera de aire. El oxígeno presente en el aire tiende a ocupar todos los sitios activos de la superficie del sensor, proceso que está muy influenciada por la temperatura. Como se observa en el esquema de la Figura 2.12, el oxígeno al interactuar con la superficie del óxido se ioniza, ya que este es un aceptor de electrones, formando una capa superficial a lo largo de todo el material. El número de electrones captados por el  $O_2$  determinará la fuerza iónica de la especie adsorbida ( $O_2^-$  o  $O_2^{2-}$ ) [188].

El oxígeno adsorbido genera un aumento de la barrera de potencial y por lo tanto una disminución de la movilidad de portadores, a su vez aumentando el valor de resistencia medido. Como ya se ha comentado, la temperatura influye en gran manera en la forma en la que el oxígeno reacciona con la superficie del óxido, así para bajas temperaturas probablemente la mayoría de las moléculas de oxígeno se encuentran fisisorbidas. Las especies quimiadsorbidas más importantes son  $O_2^-$  y  $O^-$  dependiendo de la temperatura.

La temperatura además de favorecer el proceso descrito anteriormente en la absorción del oxígeno puede contribuir a una mejora significativa en el tiempo de respuesta y de recuperación del sensor, además de contribuir a una mayor sensibilidad debido a que favorece una limpieza mayor de especies gaseosas adsorbidas [218–220]. Típicamente los sustratos de los sensores de gases incorporan una resistencia de calefacción con la que se pueden alcanzar altas temperaturas de hasta 500 °C.



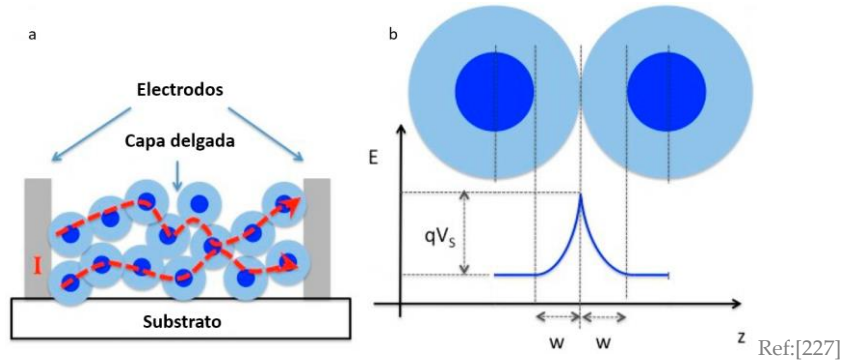
Ref: [188,190]

**Figura 2.12.** Esquema del sensor de gas de óxido metálico.

Con la irradiación de la capa sensible con luz de diferentes espectros se puede conseguir a temperatura ambiente la desorción de las moléculas quimiadsorbidas en la superficie del material. Se ha encontrado en la bibliografía como diversos autores utilizan luz ultravioleta para promover este efecto [221–223]. Mediante un proceso de fotoactivación se generan portadores de carga y una mayor densidad de pares electrón-hueco, favoreciendo así la desorción de las moléculas adsorbidas previamente, reduciendo además el tiempo de recuperación del sensor [224–226].

Conducción en las diferentes nanoestructuras

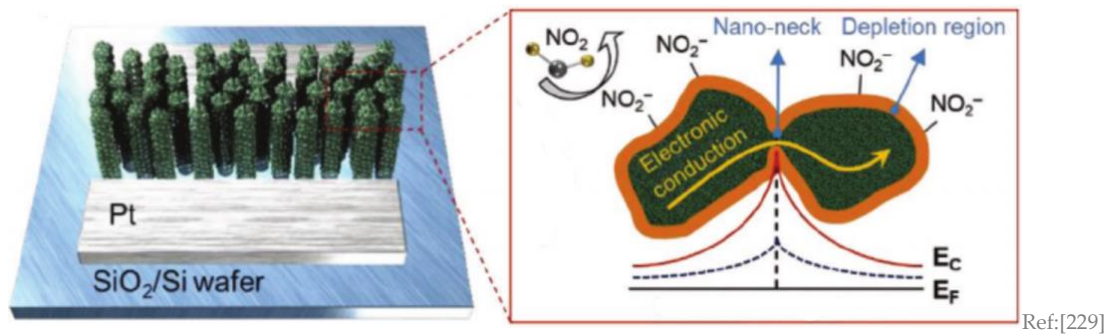
Como ya se ha observado en los apartados anteriores y se puede ver con mayor detalle en la Figura 2.12, la conducción de la corriente eléctrica entre los electrodos se realiza a través del material sensible (Figura 2.13a).



**Figura 2.13.** Representación esquemática de la estructura de un sensor de gases. (a) Principio de funcionamiento. (b) Diagrama energético donde se representa la barrera de potencial entre granos de la estructura del nanomaterial.

Entre dos unidades estructurales diferentes (ya sean granos del material en una película delgada, nanopartículas, nanofibras, láminas de grafeno u otro material 2D, etc.) se crea una barrera de potencial ( $qV_s$ ) la cual los electrones libres en la estructura del material deben superar para que se realice la conducción entre estos. Cuando se expone a una atmósfera de aire, el oxígeno crea estados aceptores e inmoviliza electrones que se encuentran en la banda de conducción creando una región de agotamiento, cuyo espesor ( $W$ ) se indica en la Figura 2.13b [228].

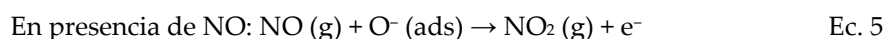
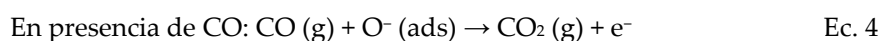
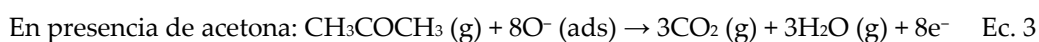
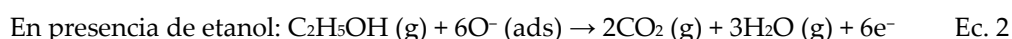
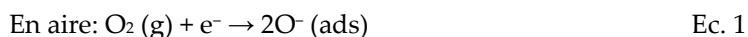
Puesto que este se encuentra expuesto a diferentes atmósferas ya sea al aire (desorción) o al gas objetivo (adsorción), estas moléculas al interactuar con el material alteran la corriente que pasa a través del sensor. Poniendo como ejemplo un material tipo-n, los gases reductores consiguen extraer los átomos de oxígeno que se encuentran adsorbidos en la superficie, reduciendo la barrera de potencial lo que supone un aumento de la corriente y disminución de la resistencia. Mientras que los gases oxidantes lo que consiguen es capturar un mayor número de electrones de la banda de conducción, ocurriendo el comportamiento opuesto [227,229].



**Figura 2.14.** Representación de un sensor con nanohilos de SnO<sub>2</sub> crecidos sobre un sustrato de Si/SiO<sub>2</sub>, donde se indica de forma esquemática la respuesta del sensor frente al NO<sub>2</sub> y cómo se produce la conducción entre hilos

En la Figura 2.14 se puede observar un esquema del funcionamiento de nanohilos crecidos sobre un sustrato de silicio y su respuesta frente al  $\text{NO}_2$ , siguiendo el comportamiento ya descrito para gases oxidantes.  $E_c$  y  $E_v$  hacen referencia a las bandas de conducción y valencia respectivamente, mientras que  $E_F$  indica el nivel de Fermi [229].

Los mecanismos de detección de gases en el óxido metálico semiconductor se describen generalmente basándose en el "modelo de ionosorción" [230,231]. Para el caso de la especie sea  $\text{O}^-$  [232] las reacciones simplificadas de los gases que pueden tener lugar en la superficie del óxido de estaño (semiconductor tipo-n) durante la detección de los gases reductores objetivos seleccionados en este trabajo ( $\text{CO}$ , etanol, acetona,  $\text{NO}$ ) son las siguientes [233–235]:



Cabe destacar que el  $\text{NO}$  se ha observado que se comporta para semiconductores tipo-n como gas reductor en todos los casos. Por otro lado, el  $\text{NO}_2$  se comporta como gas fuertemente oxidante, el cual tiene propiedades electrófilas<sup>18</sup> y por ello es adsorbido rápidamente por la superficie del semiconductor. A continuación, se muestra la reacción simplificada en presencia de este gas [188]:



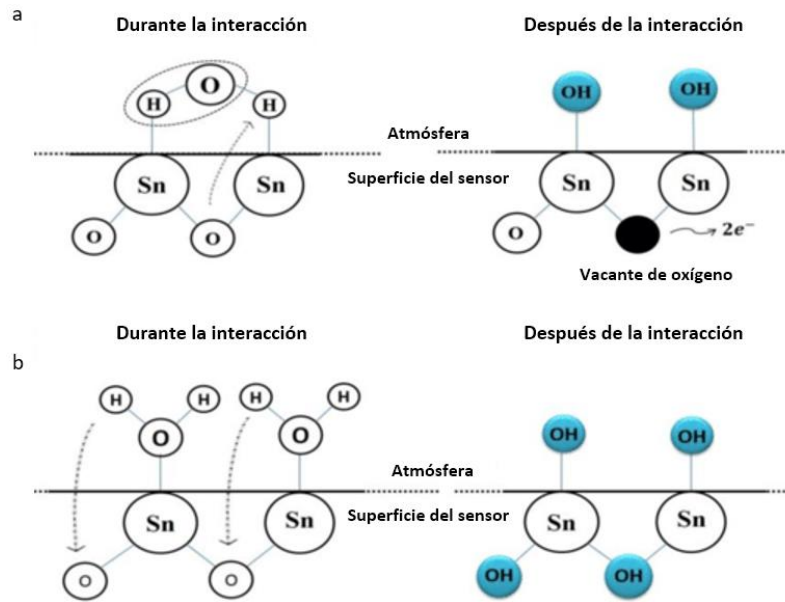
#### 2.10.4. Efecto de la humedad

El aire exhalado de una persona tiene un porcentaje de humedad relativa de entre el 90 y el 95%. Aunque se pudiera eliminar parte de esta, mediante diversas técnicas, es necesario estudiar el efecto que tiene la humedad sobre los sensores de óxido metálico con los que se trabaja en esta tesis. La humedad influye en gran medida en la detección del sensor de los diferentes gases seleccionados como biomarcadores.

El efecto que tienen las moléculas de agua sobre el sensor está relacionado con la cantidad de humedad en el ambiente y con el número de sitios activos existentes en la superficie del sensor. Las moléculas de agua se disocian en la superficie del óxido metálico generando iones, que son los que son adsorbidos por el material [236]. En la bibliografía se describen dos teorías de cómo las moléculas de agua interactúan con la superficie del óxido metálico.

Por un lado, Heiland y Kohl [237] describieron dos posibles mecanismos que explican la interacción de las moléculas de agua con un sensor de óxido metálico, en este caso emplearon el  $\text{SnO}_2$ . En función del número de moléculas de aguas y sitios activos en la superficie del material, se pueden obtener dos comportamientos diferentes, como se observa en la Figura 2.15.

<sup>18</sup> Electrófilo: es la propiedad de un reactivo el cual es atraído hacia zonas ricas en electrones, participando en la reacción aceptando electrones [485].

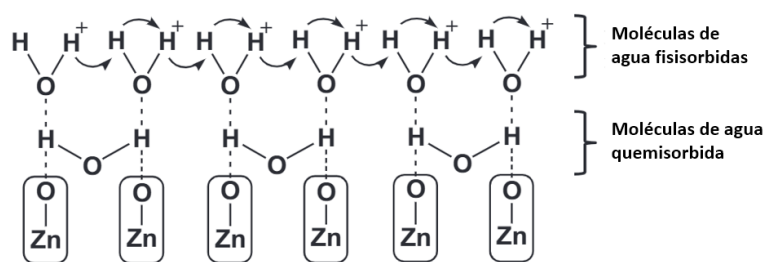


**Figura 2.15.** Mecanismos de adsorción de la humedad propuestos por Heiland y Kohl en la superficie de un sensor de óxido de estaño. (a) Caso en el que haya un menor número de moléculas de agua que de sitios activos, en este caso se representa una molécula de agua por dos sitios activos en la superficie del material. (b) Caso en el que haya al menos el mismo número de moléculas de agua que de sitios activos, en este caso se representa una molécula de agua por cada sitio activo en la superficie del material

Si hay un número menor de moléculas de agua que de sitios activos en la superficie del material, como el ejemplo representado en la Figura 2.15a, en el que se observa una molécula de agua por cada dos sitios activos, la molécula de agua se disocia en contacto con la superficie del óxido, formando un dipolo Sn-OH. Mientras que el átomo de hidrógeno restante se combina con un átomo de O de la red, formando un segundo dipolo. Como resultado de esta interacción se genera en el material una vacante y dos electrones que se liberan a la red. Si se da el caso en el que el número de moléculas de agua al menos es igual al número de sitios activos, como el ejemplo presentado en la Figura 2.15b, donde hay una molécula de agua por cada sitio activo, cada molécula de agua en fase vapor se disociará en la superficie formando dipolos Sn-OH.

Por cada molécula adsorbida, se queda libre un átomo de H, el cual se unirá a uno de oxígeno de la red formando un segundo dipolo. Este último grupo OH<sup>-</sup>, actúa como donante debido a una menor afinidad de electrones y a la ionización que el primero. Por ello, se cambian las propiedades superficiales del óxido metálico que son las que influyen el proceso de adsorción, independientemente del mecanismo que se esté dando en función del número de moléculas de agua y de sitios activos.

Por otro lado, otros autores como Morrison [238], Henrich [239] o Kannan [240] describieron un modelo de interacción entre las moléculas de agua y la superficie del óxido metálico, según el cual cuando el sensor se expone a una atmósfera con un valor bajo de humedad relativa, se produce un mecanismo de quimisorción de las moléculas de agua que provoca una disminución de la resistencia del sensor de forma brusca. Esto se puede observar en el esquema representado en la Figura 2.16 [238-240].



Ref:[240]

**Figura 2.16.** Representación esquemática que muestra el modelo descrito por Kannan et al. de la interacción de las moléculas de agua en la superficie de un sensor de óxido de zinc

Por lo tanto, como se puede ver en el esquema cuando las moléculas de H<sub>2</sub>O gaseoso interactúan en primera instancia (reacción de quimisorción) con la superficie del sensor estas se disocian formando protones hidrógeno (H<sup>+</sup>) y grupos hidroxilo (OH<sup>-</sup>) debido a que en la superficie del óxido metálico existe un potencial eléctrico adecuado [241]. Estos iones que se han formado son los que son adsorbidos por la superficie del material, continuando hasta que se ocupan el total de los sitios activos.

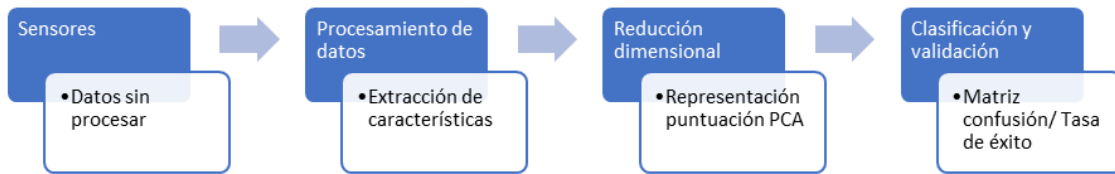
Cuando el porcentaje de humedad relativa comienza a aumentar, se produce la coadsorción de las moléculas de agua comenzando a formar capas fisisorbidas por encima de la que está en contacto con la superficie del metal, pasando de una quimiadsorción monocapa a una fisisorción multicapa [229]. Estas moléculas de agua se unen a las ya quimiadsorbidas mediante enlaces de hidrógeno [242].

Los protones que se forma por la fisisorción de las moléculas de agua a las ya quimiadsorbidas, tiene una alta movilidad por las capas fisisorbidas. Este proceso solo se puede producir a bajas temperaturas, debido a que estos enlaces son débiles y se eliminan casi por completo si se aumenta la temperatura de funcionamiento. Por lo que a valores más elevados de temperatura la influencia que pueda tener la capa fisisorbida sobre la superficie es mínima. En cambio, las moléculas de agua quimiadsorbidas sí que pueden tener una mayor influencia en el comportamiento del sensor. El aumento de la humedad relativa se traduce en que los cambios de resistencia medidos por el sensor se producen de una manera mucho más lenta, atenuando su respuesta [28,232,243].

Esto se debe a que estas moléculas de agua compiten por los puntos activos de adsorción en la superficie del material, desplazando en muchos casos las moléculas adsorbidas de otros gases [238,240]. La humedad también puede provocar deriva en el sensor si se expone a este durante un gran periodo de tiempo, ya que los grupos OH<sup>-</sup> quimiadsorbidos se vuelven estables [244]. Esto podría subsanarse en cierta medida con un calentamiento periódico del sensor a temperaturas de entre 400–500 °C, de forma que se consigan eliminar grupos hidroxilos estables [232,245].

### 2.11. Tratamiento y procesamiento de la señal

Una vez que se obtiene la señal fruto de la interacción entre las moléculas gaseosas y la superficie del sensor esta debe ser tratada e interpretada para obtener el máximo de información posible con la que determinar la eficacia del sensor y del dispositivo en sí. Por ello en este apartado se describe el proceso que se sigue en la extracción, tratamiento y procesamiento de la señal. En la Figura 2.17 se puede observar un diagrama esquemático de las fases de esta etapa.



**Figura 2.17.** Diagrama de bloques del proceso de tratamiento y procesamiento de la señal

En la primera etapa, una vez se han extraído los datos, se realiza corrección de la deriva de los sensores, se extraen las diferentes características a partir de la respuesta dinámica del sensor y se prepara la matriz de datos que se utilizará en etapas sucesivas.

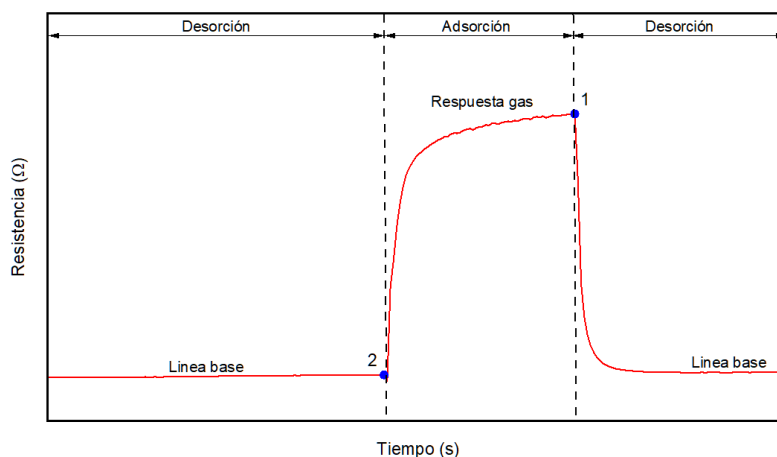
Posteriormente, se lleva a cabo la reducción de la dimensionalidad del conjunto de datos extraídos. Este tipo de métodos permiten hacer una descripción de la matriz inicial, pero a un menor costo y cobran una gran relevancia, ya que los algoritmos de clasificación de datos o aprendizaje automático suelen reducir su rendimiento si se usa una matriz con una alta dimensionalidad. Por lo que de esta forma se puede optimizar el rendimiento de dichos algoritmos.

Por último, se emplean algoritmos para extraer conclusiones sobre los datos reducidos dimensionalmente, estos pueden emplearse para clasificación o predicción sobre el comportamiento del sensor.

### 2.11.1. Preprocesado y extracción de características

En esta etapa se acondiciona y prepara la señal para que la extracción de características se lleve a cabo de una forma óptima. Las características y parámetros de la señal que se pueden extraer corresponden a la información más relevante de esta. Una correcta elección del algoritmo de preprocesado de los datos es importante, ya que permite posteriormente tener un mayor éxito en la extracción de características de la señal.

Como se ha descrito en apartados anteriores, la etapa de medida de un sensor consta de dos fases una de desorción o limpieza, donde se establece la línea base del sensor, y otra de adsorción, donde se observa la influencia que tienen las moléculas gaseosas sobre el sensor, las cuales se observan en la Figura 2.18.



**Figura 2.18.** Respuesta de un sensor de gases frente a un gas oxidante

La señal obtenida de la respuesta del sensor corresponde a la medida de resistencia fruto de la interacción de este con el compuesto gaseoso al que se expone. La técnica de manipulación de la línea base transforma esta respuesta del sensor empleando para ello la línea base como referencia. Esta es la forma de extracción de características más común empleada [15]. En la Tabla 2.10 se pueden observar los algoritmos más comunes empleados para realizar el preprocesamiento de la señal [246,247].

**Tabla 2.10.** Procedimientos de preprocesamiento más empleados

Procedimiento de preprocesamiento	Algoritmo
Diferencia	$R_{\text{gas}} - R_{\text{ref}}$
Relativo	$R_{\text{gas}} / R_{\text{ref}}$
Diferencia fraccional	$(R_{\text{gas}} / R_{\text{ref}}) - 1$

Los parámetros que se emplean en estos algoritmos,  $R_{\text{gas}}$  y  $R_{\text{ref}}$  corresponden a los puntos 1 y 2 que se observan en la Figura 2.18. Este parámetro de respuesta del sensor hace referencia a su sensibilidad ya que la cuantifica, de manera que se puede conocer en qué condiciones y ante qué compuestos gaseosos se obtiene un valor mayor. Además de esta característica, que es la más común, se pueden extraer otra serie de parámetros con los que extraer una mayor cantidad de información de la señal [194]:

- **Tiempo de respuesta:** es una medida de la velocidad con la que el sensor responde ante la presencia del gas y alcanza la saturación. Aunque se puede definir como el tiempo transcurrido entre el momento en el que comienza la entrada de gas y en el que se llega a la saturación, esto no es práctico. Habitualmente se toma como referencia final el momento en el que se alcanza el 90 % del incremento de la resistencia, es decir el instante en el que se supera  $R_{\text{ref}} + 0.9 \cdot \Delta R$ . En la Figura 2.19 se pueden observar los detalles de la definición.
- **Tiempo de recuperación:** en este caso es un indicador de la velocidad de desorción. De forma análoga al anterior, se puede definir como el tiempo transcurrido entre el cese de entrada de gas y el momento en el que se recupera la línea base, pero, de nuevo, esto no es práctico. En este caso lo habitual es referirse al tiempo necesario para conseguir una recuperación del 90 %, es decir, alcanzar el valor  $R_{\text{gas}} - 0.9 \cdot \Delta R$ . En la Figura 2.19 se pueden observar los detalles de la definición.
- **Espectro en frecuencia de la señal:** mediante el cual se puede determinar cuál es la frecuencia a la que se obtiene la mayor intensidad o la frecuencia del ruido de fondo de la señal.
- **Pendientes:** se pueden obtener las pendientes de la línea base antes y después de la respuesta, así como durante la misma (pendiente inicial de la respuesta y una vez se ha estabilizado esta). Esto puede dar información sobre la morfología de la señal, que puede comportarse de diferente manera en función del gas.

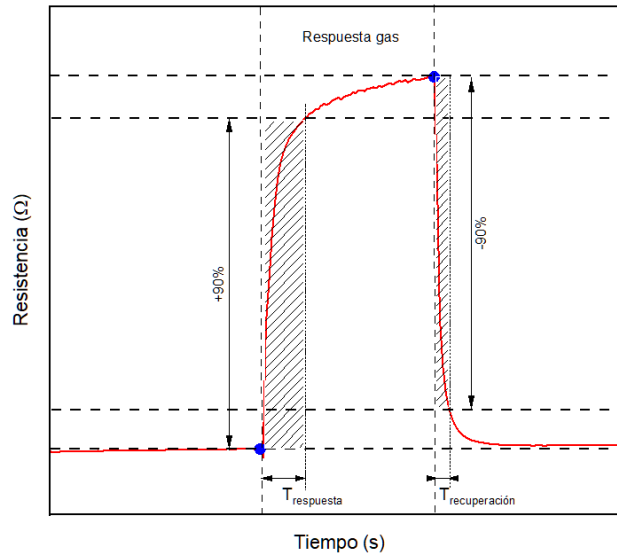


Figura 2.19. Definiciones del tiempo de respuesta y recuperación

### 2.11.2. Normalización

Si se emplean las respuestas obtenidas directamente en algoritmos de clasificación o reconocimiento de patrones se pueden ocasionar problemas debido a distorsiones de estas características por las limitaciones propias del transductor. Además, la concentración del gas al que se expone el sensor puede tener un efecto de escalado en los patrones de los sensores, lo que puede ocasionar la interrelación entre ellos, debido a que los algoritmos de reconocimiento de patrones se encargan de determinar las diferencias existentes entre ellos. Por ello es necesario la normalización de las respuestas extraídas del sensor antes de ser utilizadas por algún algoritmo de este tipo.

### 2.11.3. Técnicas de corrección de deriva

Uno de los mayores inconvenientes de los sensores de gases junto con la falta de selectividad es la deriva inherente que aparece, generando variaciones aleatorias a lo largo del tiempo, aun cuando se realizan medidas de los mismos gases, concentraciones y condiciones de medida. Generalmente esto se debe al envejecimiento y modificaciones que se producen en la estructura de los óxidos metálicos provocados por diferentes factores [248]:

- La fatiga termo-mecánica debido a las altas temperaturas de funcionamiento que tradicionalmente se emplean en los sensores de gases.
- Envenenamiento de la superficie del material por parte de diferentes moléculas gaseosas que modifiquen permanentemente o que sean difícil de desorber.
- Al efecto memoria de los sensores ante los compuestos gaseosos medidos previamente. Este efecto se ha visto sobre todo cuando el sensor se expone a moléculas gaseosas polares como el  $\text{H}_2\text{O}$  [249,250].

Estos efectos pueden provocar modificaciones en la respuesta del sensor tanto en la línea base como en la capacidad de detección de este, por lo que el algoritmo de reconocimiento de patrones pierde efectividad con el paso del tiempo, y debe reentrenarse cada cierto tiempo con los nuevos datos medidos. La manera más efectiva

para corregir la deriva es empleando un gas de calibración y realizar este proceso de manera periódica. Aunque también se pueden realizar correcciones mediante diferentes algoritmos univariantes y multivariantes:

- Análisis de frecuencia: los cuales se basan en información procedente de las frecuencias del ruido de la señal o poder determinar en qué frecuencias tiene lugar la deriva [251].
- Manipulación de la línea base: son los métodos ya descritos en el apartado anterior [15].
- Medición diferencial: comparación de cada medida realizada con un calibrador químicamente estable a lo largo del tiempo [252].
- Corrección multicapa: se modelan variables temporales en un gas de calibración con un factor de correlación multicapa, aplicando esta corrección a las medidas [252].
- Escalado y normalización: descritas en el apartado anterior.
- *Clustering* adaptativo: se han desarrollado varios métodos como los mapas auto-organizativos de Kohonen [253] o la teoría de resonancia adaptativa [254].
- Compensación de componentes principales comunes: método que se puede emplear para generar matrices de características extraídas de la señal más robustas frente a la deriva en las mismas condiciones de medida [255].

#### 2.11.4. Reducción de características

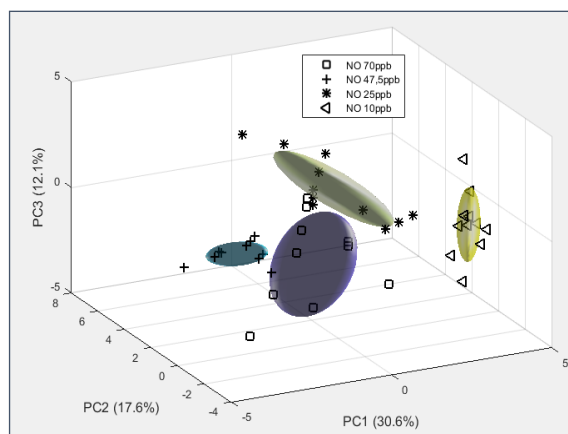
Como ya se ha comentado en apartados anteriores, en ocasiones la matriz de características extraída de la señal es demasiado grande, con datos redundantes o que no aporten información de valor. Esto puede provocar que el posterior procesamiento de datos no sea óptimo, y los algoritmos de clasificación o reconocimiento de patrones pierdan eficacia, debido a que muchos de estos algoritmos se basan en cálculos de distancias entre los diferentes datos de la matriz de entrada. Las técnicas más empleadas para la reducción dimensional son el análisis de componentes principales (PCA) y el análisis discriminante lineal (LDA).

#### Análisis de componentes principales

Es una técnica que se engloba dentro del conjunto de algoritmos de aprendizaje no supervisado<sup>19</sup> empleada para describir un conjunto convirtiendo el conjunto de datos que pueden tener relación entre ellos en nuevas variables no correlacionadas. Mediante esta técnica se puede reducir dimensionalmente la matriz de características [256]. Además de poder visualizar la estructura de datos mediante gráficas, lo que permite tener un mayor entendimiento del conjunto de datos o de alguna de las variables por separado [257].

---

<sup>19</sup> Aprendizaje no supervisado: es aquel algoritmo de aprendizaje automático que trata el conjunto de datos de entrada como variables aleatorias [256].



**Figura 2.20.** Gráfico con los resultados obtenidos del PCA, representando las tres primeras componentes principales

Por lo tanto, con este algoritmo se obtiene un vector de datos de menores dimensiones que el original y variables más descriptivas, llamadas componentes principales. La relación entre la matriz de componentes principales y la matriz de características viene dada por la Ec. 7.

$$X = S \cdot F + E \tag{Ec. 7}$$

Donde F es la función de autovectores o cargas siendo ortogonales linealmente independientes entre sí, siendo ortonormal<sup>20</sup>. Las componentes principales se eligen de la forma que el menor número de estas resida la mayor varianza posible, siendo ortogonales entre sí, lo que supone que no hay correlación entre cada componente. La matriz E corresponde a la matriz de error en el modelo. Generalmente se emplean dos componentes principales, pero en ocasiones pueden emplearse tres, siempre que esta tercera aporte información, como se observa en la Figura 2.20.

### Análisis discriminante lineal

Es un método empleado para el reconocimiento de patrones y aprendizaje automático. Se caracteriza por ser de tipo supervisado, en el que los grupos de clasificación son conocidos a priori. Este algoritmo consiste en encontrar una combinación lineal de funciones que separan dos o más clases, pudiéndose emplear como clasificador o cómo método de reducción del número de variables. Este algoritmo funciona de un modo similar al anterior ya que en ambos casos buscan encontrar combinaciones lineales entre las características que mejor expliquen el conjunto de los datos [258,259].

#### 2.11.5. Predicción y clasificación

Una vez se ha obtenido una matriz de datos dimensionalmente reducida, se puede proceder a la resolución del problema dado inicialmente de predicción o clasificación de los diferentes datos que componen esta matriz. Por un lado, se pueden emplear algoritmos de agrupamiento cuya finalidad es determinar las relaciones entre los diferentes compuestos medidos, también se puede emplear algoritmos de regresión para predecir su comportamiento en función de los datos obtenidos. Por último, pueden

<sup>20</sup> Matriz ortonormal: matriz para la que su matriz inversa es igual a su matriz traspuesta ( $M^{-1}=M^T$ ).

emplearse algoritmos de clasificación para determinar a qué clase o compuesto gaseoso se asocia una medida desconocida.

#### 2.11.5.1 Métodos de *clustering*

Este es un conjunto de algoritmos no supervisados que proporcionan aspectos cualitativos de las muestras, donde los puntos representados en el espacio  $n$ -dimensional por la matriz de características se agrupan en función de la proximidad unos con respecto a los otros. Existen varios tipos de algoritmos, pero los más empleados son el *clustering* jerárquico y el *k-means*, los cuales se describen brevemente a continuación.

##### *Clustering* jerárquico

Es un tipo de algoritmo de agrupamiento jerárquico que tiene como objetivo encontrar patrones o grupos (*clusters*) en el conjunto de datos que forman la matriz de características reducida, partiendo de la base de que los datos que están dentro de un mismo grupo son similares entre ellos, mientras que son diferentes a las que integran el resto de los grupos. Se pueden distinguir dos tipos de *clustering* jerárquico, uno de ellos en el que cada dato forma un *cluster* independiente y progresivamente según se avanza en a la jerarquía se fusiona con otros *clusters* con más afinidad. Por el contrario, el otro tipo tiene un enfoque opuesto en el que se parte de un único *cluster* (que engloba todos los datos) que se va dividiendo según se avanza jerárquicamente, dividiéndose en *clusters* más pequeños hasta que cada dato se encuentre en un único *cluster* individual.

##### *k-means*

Es un algoritmo no supervisado de agrupamiento de datos en el cual se pretende encontrar un número específico de *clusters* representados por sus correspondientes centroides. Los datos se clasifican en los diferentes *clusters* en función de su cercanía a uno de los centroides, al cual se encuentre más próximo.

#### 2.11.5.2 Regresión

Son técnicas de análisis multivariable mediante la cual se pretende estimar las relaciones entre variables dependientes de entre varias variables independientes. Con este tipo de algoritmos se puede extraer información cuantitativa además de cualitativa, a diferencia de los métodos de reducción de características. Los algoritmos más comunes son la regresión lineal múltiple, regresión de componentes principales y mínimos cuadrados parciales.

#### 2.11.5.3 Clasificación

Es un conjunto de algoritmos supervisados de reconocimiento de patrones los cuales pretenden determinar a qué conjunto de entre un grupo dado pertenece un dato característico de entrada. Los conjuntos de datos con los que se compara esta característica son conocidos. Por lo que para poder llevar a cabo una clasificación en primer lugar se debe definir claramente cuáles son los conjuntos de etiquetas o clases. Una vez establecido esto se puede construir el clasificador (algoritmo que lleva a cabo la clasificación), cuyo proceso suele involucrar diferentes fases:

- Elección del modelo.
- Aprendizaje/entrenamiento del clasificador.
- Validación de los resultados obtenidos.
- Test de clasificación.
- Informe de errores.

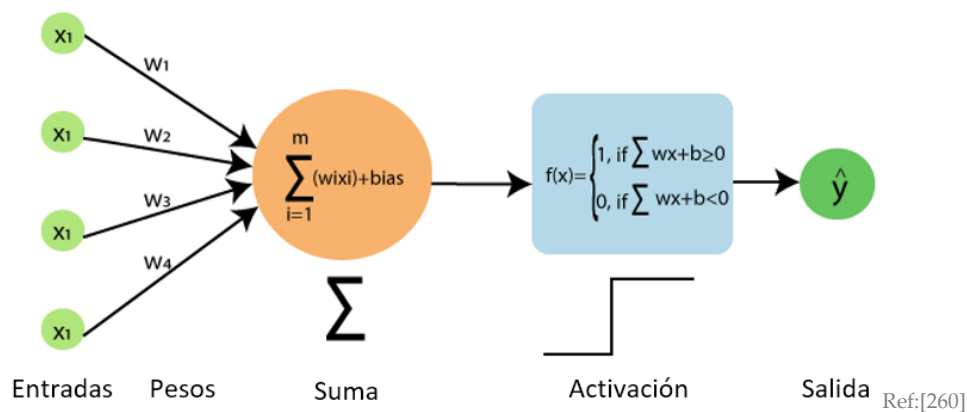
Para poder emplear un algoritmo de aprendizaje supervisado se requiere disponer de un conjunto de patrones, de los que se conocen su clase, con los que el modelo puede aprender para poder clasificar posteriormente otros patrones desconocidos.

Los algoritmos más empleados son las redes neuronales artificiales (ANN) o redes neuronales con función de base radial (RBF). A continuación, se describen brevemente cada uno de ellos.

### Estructura de las Redes Neuronales Artificiales

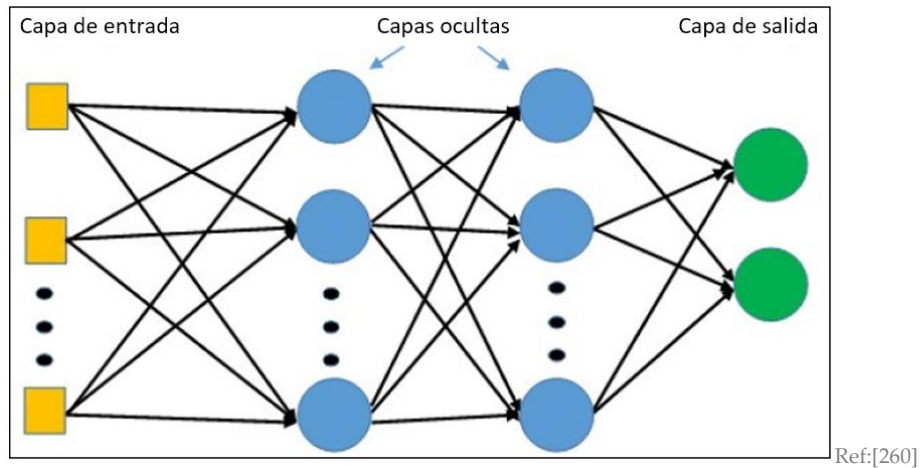
Son métodos de clasificación no lineales y que pueden ser tanto supervisado como no supervisado, con los que se puede extraer información cuantitativa y cualitativa de la matriz de datos a clasificar. Las redes neuronales se componen de unidades elementales o neuronas las cuales se conectan siguiendo un esquema determinado, en función del tipo de red empleado, y a través de la cual se puede clasificar una matriz de datos dada. Las redes neuronales basan su estructura y funcionamiento en un modelo de neurona denominado como perceptrón, es decir este es el modelo más básico de neurona. En la Figura 2.21 se puede observar un esquema de la estructura del perceptrón.

En la primera parte de la estructura del perceptrón se puede observar que se lleva a cabo la suma de las entradas, multiplicadas cada una de ellas por un factor o peso, los cuales son optimizados siguiendo una regla de aprendizaje. La segunda parte está formada por una función de activación la cual relaciona la información que le llega a la entrada con el siguiente estado de activación de dicha neurona, clasificando por el ejemplo el valor de  $x$  como 0 o 1 (en el caso de ser un problema binario). En el diseño de la red neuronal se indica el valor de activación de las neuronas y la función de activación que se emplea.



**Figura 2.21.** Modelo de neurona o perceptrón con múltiples entradas  $X_n$ , pesadas por los factores  $W_n$ , con una única salida y siendo  $f(x)$  la función de activación

La principal limitación del perceptrón es la incapacidad de resolver problemas no lineales y por ello se desarrolló el perceptrón multicapa, que a grandes rasgos se caracteriza por incluir al menos una capa oculta entre las capas de entrada y salida, como se observa en la Figura 2.22.



**Figura 2.22.** Ejemplo de la estructura de una red neuronal, donde se observan los tres tipos de capas que la componen

La capa de entrada está formada por un número de neuronas igual al número de variables predictoras presentes, son las encargadas de introducir los patrones en la red y en esta capa no se produce ninguna etapa de procesamiento. Las capas intermedias son las que conectan las capas de entrada y salida, el número de capas puede oscilar. Por último, la capa de salida está formada por un número de neuronas al número de categorías a clasificar [261].

En función de cómo se producen las conexiones entre las capas y neuronas, se pueden encontrar dos tipos: unas denominadas *feed-forward* en la cual la propagación se produce en un único sentido desde la capa de entrada a la de salida, como la red de la Figura 2.22. Por otro lado, existen redes denominadas recurrentes, en las cuales la propagación puede realizarse en cualquier sentido, incluso incluyéndose procesos de realimentación en una sola neurona [262].

### Redes neuronales probabilísticas (PNN)

Son un tipo de red neuronal semisupervisada que en esencia es un clasificador bayesiano. Es un tipo de red especializada en la clasificación y reconocimiento de patrones. El aprendizaje bayesiano sigue la idea de utilizar hipótesis entre los datos de entrada y las predicciones en las salidas, por ejemplo, si una entrada tiene la misma probabilidad de clasificarse en dos categorías diferentes, pero en una de ellas no ocurre con frecuencia, es más probable que se clasifique como la que ocurre con más frecuencia sea lo acertado.

### 2.12. Desarrollos recientes en narices electrónicas para el diagnóstico de enfermedades respiratorias

Uno de los principales objetivos de la medicina actual es desarrollar equipos y técnicas para lograr un diagnóstico temprano de las enfermedades. Para ello, es

necesario desarrollar dispositivos que sean portátiles, económicos y, sobre todo, no invasivos, con el fin de reducir el riesgo para los pacientes.

Además, esto contribuiría a descentralizar los recursos médicos y facilitaría el acceso a estos dispositivos, reduciendo las listas de espera. Hasta ahora, las pruebas no invasivas que se han realizado se basaban únicamente en el análisis químico de los fluidos corporales (heces, orina y sangre), pero no se ha explorado la posibilidad de analizar los compuestos volátiles generados por las muestras (así como el aire exhalado).

Tradicionalmente, las técnicas de análisis químico como la GC-MS y, en menor medida, las técnicas descritas anteriormente se han utilizado para detectar VOCs y la composición química de las muestras gaseosas. Con la evolución de los sensores de gas y la nariz electrónica en las últimas décadas, están empezando a utilizarse como métodos de diagnóstico.

Es cierto que actualmente los sensores de gas no son tan selectivos como los equipos de análisis químico, pero la nariz electrónica permite un equipo mucho más pequeño y compacto, que ofrece muchas posibilidades. La investigación científica llevada a cabo en los últimos años se puede observar en la Tabla 2.11.

Por lo tanto, sólo se describen las narices electrónicas utilizadas en dichos estudios, con la intención de que este documento pueda ayudar a determinar el estado actual de la investigación en este campo y ser un punto de partida para futuros estudios.

En la bibliografía es posible encontrar algunos autores que han utilizado narices electrónicas comerciales y otros que han desarrollado su propio equipo adaptado a aplicaciones específicas. Cabe señalar que las pruebas diagnósticas empleadas se utilizan para corroborar los resultados de los estudios, pero no tienen por qué ser pruebas estándar.

La mayoría de los autores descritos en el presente documento utilizaron una nariz electrónica comercial, la Cyranose 320, que tiene una matriz de 32 sensores de polímero de negro de humo. Sólo unos pocos utilizaron una nariz electrónica de desarrollo propio optimizada para una aplicación específica.

**Tabla 2.11.** Investigaciones desarrolladas con narices electrónicas comerciales y experimentales aplicadas en la detección de enfermedades a través del aliento

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material del sensor empleado	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias
Asma	Dragonieri (2007)	40 sujetos adultos, no fumadores, edad 18–75, sin ninguna otra enfermedad aguda o crónica además del asma (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 10 pacientes, 25.1 ± 5.9 años, asma intermitente o leve.</li> <li>• Grupo 2: 10 pacientes, 26.8 ± 6.4 años (grupo control).</li> <li>• Grupo 3: 10 pacientes, 49.5 ± 12.0 años, asma persistente moderada o severa.</li> <li>• Grupo 4: 10 pacientes, 57.3 ± 7.1 años (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito polimérico.	32	PCA	Espirometría y FeNO	GC-MS	[263]
	Montuschi (2010)	52 sujetos adultos, no fumadores (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 27 pacientes asmáticos, 39 ± 3 años.</li> <li>• Grupo 2: 24 pacientes, 33 ± 3 años (grupo control).</li> </ul>	Sensores de gas QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina.	8	PCA y FNN	FeNO	GC-MS	[48]
	Santonico (2014)	58 sujetos.	Polimérico de negro de carbón (Cyanose C320) /QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina (Tor Vergata Electronic Nose) / óxidos metálicos semiconductores.	32/ND/ND	ROC	FeNO	FAIMS (Owlstone)	[264]

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material del sensor empleado	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias
EPOC	Brinkman (2017)	28 sujetos: • 23 pacientes asmáticos, 25 (21–31) años. • 5 voluntarios sanos, grupo control.	Polimérico de negro de carbón (Cyranose C320) /QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina (Tor Vergata Electronic Nose) /óxidos metálicos semiconductores.	32/ND/ND	PCA	FeNO y espirometría	FAIMS (Owlstone) and GC-MS	[265]
	Cavaleiro (2018)	60 sujetos, 6–18 años (grupo mixto).	Nanocomposito polimérico (Cyranose 320).	32	Clustering	FeNO y espirometría	GC-MS	[266]
	Paredi (2000)	36 sujetos (grupo mixto): • Grupo 1: 12 no tratado con esteroides, 60 ± 18 años. • Grupo 2: 10 tratamiento con esteroides, 58 ± 2 años. • Grupo 3: 14 sujetos sanos, 33 ± 3 años (grupo control).	ND.	ND	ND	ND	ND	[151]
	Capuano (2010)	20 sujetos (grupo mixto): • Grupo 1: 12 pacientes con EPOC, exfumadores, terapia no basada en cortisona. • Grupo 2: 8 voluntarios sanos (grupo control).	Sensores de gas QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina.	7	PLS-DA	ND	ND	[267]
	Hattesoehl (2011)	33 sujetos (grupo mixto): • Grupo 1: 10 pacientes con EPOC. • Grupo 2: 23 pacientes (grupo control).	Nanocomposito polimérico (Cyranose 320).	32	LDA, MD, CVVs, análisis canónico.	Espirometría	GC-MS	[268]
Dymerski (2013)	Experimentos in vitro.	Sensores SAW/BAW (TGS 880, TGS 825, TGS 826, TGS 822, TGS 2610, TGS 2602 de Figaro).	6	PCA	ND	ND	[269]	

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material empleado del sensor	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias	
	Bofan (2013)	24 sujetos adultos, exfumadores, 68 ± 1.7 años, con historial fumador de 39.5 (24.2 – 63.3) años, sin otra enfermedad a excepción de la EPOC y sin tratamiento de corticosteroides inhalados u orales (grupo mixto).	Sensores de nanocompositos poliméricos y materiales conductores inorgánicos (negro de carbón) (Cyranose 320).	32	Algoritmo de reconocimiento de patrones.	Espirometría y FeNO	GC-MS, NMR espectroscopía y LC-MS	[270]	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Bos (2014)	180 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 58 pacientes con SDRA, 57 (54–78) años.</li> <li>• Grupo 2: 11 pacientes con neumonía, 56 (49–62) años.</li> <li>• Grupo 3: 19 con edema pulmonar cardiogénico, 71 (63–79) años.</li> <li>• Grupo 4: 92 voluntarios sanos, 64 (50–75) años (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito polimérico.	32	ROC	CXR	GC-MS	[271]	
Sarcoidosis pulmonar	Dragonieri (2013)	31 sujetos (grupo control): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 11 pacientes, 48.4 ± 9.0 años, SP no tratada.</li> <li>• Grupo 2: 20 pacientes, 49.7 ± 7.9 años, SP tratada.</li> <li>• Grupo 3: 25 pacientes, 39.6 ± 14.1 años (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito (Cyranose 320).	polimérico	32	PCA, CDA y curvas ROC	CXR, CT, Biopsia	GC-MS, TOF-MS, IMS	[272]
Fibrosis quística	Paff (2013)	48 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo 1: 25 pacientes, 11.4 años. De los cuales con cultivo bacteriano positivo (15/25 pacientes) exacerbación pulmonar: (9/25 pacientes).</li> </ul>	Nanocomposito (Cyranose 320).	polimérico	32	PCA, curvas ROC y CDA	Espirometría y cultivo de esputo	GC-MS	[273]

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material empleado del sensor	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 2: 23 pacientes, 9.3 años (grupo control).</li> </ul>							
Discinesia ciliar primaria	Paff (2013)	48 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 25 pacientes, 10.7 años. De los cuales con cultivo bacteriano positivo (4/25 pacientes) exacerbación pulmonar: (8/25 pacientes).</li> <li>Grupo 2: 23 pacientes, 9.3 años (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito (Cyranose 320).	polimérico	32	PCA y curvas ROC	Espirometría y cultivo de esputo	GC-MS	[273]
	Di Natale (2003)	50 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 42 pacientes con varias formas de cáncer que no muestran ninguna otra enfermedad.</li> <li>Grupo 2: 8 los pacientes sin enfermedad respiratoria no toman ningún medicamento.</li> </ul>	Sensores de gas QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina.		8	PLS-DA	ND	GC-MS	[274]
Cáncer de pulmón	Machado (2005)	59 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 14 pacientes, 64 ± 3 años, con carcinoma broncogénico no tratado, 13 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), 1 paciente con cáncer de células pequeñas.</li> <li>Grupo 2: 45 pacientes, 38 ± 2 años (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito (Cyranose 320).	polimérico	32	PCA, SVM y CDA	CXR y biopsia	GC-MS	[275]
	Dragonieri (2009)	30 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 10 CPCNP pacientes, 66.4 ± 9.0 años, de los cuales 2 fumadores, 7 exfumadores, 1 no fumador</li> </ul>	Nanocomposito (Cyranose 320).	polimérico	32	CDA, PCA	CVV, CT	GC-MS	[276]

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material empleado	del sensor	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 2: 10 pacientes de EPOC, 61.4 ± 5.5 años, de los cuales 6 fumadores, 4 exfumadores.</li> <li>Grupo 3: 10 voluntarios sanos, 58.3 ± 8.1 años, no fumadores (grupo control)</li> </ul>							
	Dragonieri (2012)	39 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 13 pacientes, 60.9 ± 12.2 años, con diagnóstico confirmado de mesotelioma pleural maligno (MPM).</li> <li>Grupo 2: 13 sujetos, 67.2 ± 9.8 años, exposición profesional a largo plazo a asbestos.</li> <li>Grupo 3: 13 sujetos, 52.2 ± 16 años, sin exposición a asbestos (grupo control).</li> </ul>	Nanocomposito (CyranoSe 320).	polimérico	32	CVA, PCA, and curvas ROC	ND	GC-MS	[277]
	D'Amico (2010)	98 sujetos adultos, 50-70 años (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 56 pacientes con cáncer de pulmón primario, exfumadores, no bajo terapia oncológica, al menos 6 meses desde la última intervención.</li> <li>Grupo 2: 36 pacientes con una función pulmonar normal, antecedentes negativos de síntomas en el pecho, no fumadores, sin antecedentes de enfermedades respiratorias (grupo de control).</li> </ul>	Sensores de gas QCM.		8	PLS-DA	Endoscopia	GC-MS	[143,278]
Neumonía	Hockstein (2005)	25 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 13 pacientes con neumonía diagnosticada.</li> </ul>	Nanocomposito (CyranoSe 320).	polimérico	32	SVM y PCA	CT	GC-MS	[279]

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material del sensor empleado	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 2: 12 pacientes sin neumonía.</li> </ul>						
	Chiu (2015)	Experimento in vitro.	Compuesto de polímero y carbono con polímeros en un conjunto de sensores químicos.	8	CRBM	CXR, análisis de sangre y cultivo de esputo	GC-MS	[280]
	Schnabel (2015)	125 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 33 pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP), 62 (20–82) años.</li> <li>Grupo 2: 39 pacientes con neumonía, 57 (23–82) años.</li> <li>Grupo 3: 53 pacientes, 60 (34–85) años (grupo control).</li> </ul>	Sensores MOS (DiagNose).	ND	PCA y curvas ROC	CT y BAL	GC-MS	[281]
	Pavlou (2004)	Experimento in vitro.	Matriz de sensores de gases (Bloodhound BH114)	14	PCA, optimización de BP-FNN y técnicas multivariable	CXR	ND	[282]
Tuberculosis pulmonar	Fend (2006)	330 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>188 pacientes con TP: de los cuales el 53.7% son pacientes con VIH y el 31.4% son fumadores.</li> <li>142 pacientes sin TP: de los cuales el 29.6% son pacientes con VIH, y el 9.2% son fumadores.</li> </ul>	Sensores CP.	14	PCA, DFA y ANN	CXR cultivo y de esputo	GC-MS	[283]
	Bruins (2013)	30 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 15 pacientes con TP, 32 (21–58) años.</li> <li>Grupo 2: 15 voluntarios sanos, 30 (18–58) años (grupo control).</li> </ul>	Sensores MOS: AS-MLC, AS-MLN, AS-MLK, AS-MLV	12 (4 tipos de sensores triplicados)	ANN	CXR cultivo y microbiano.	GC-MS	[284]

Aplicación	Autor	Características de la población de estudio	Tipo/material empleado del sensor	N.º sensores	Algoritmo de procesamiento de datos	Diagnóstico	Otras técnicas empleadas	Referencias
	Coronel (2017)	110 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 47 pacientes con TP, 34.6 años.</li> <li>Grupo 2: 14 pacientes con EPOC o asma, 54.5 años.</li> <li>Grupo 3: 49 voluntarios sanos (grupo control).</li> </ul>	Sensores MOS (Aeonose)	ND	Curvas ROC	CXR	GC-MS	[285]
	Zelota (2017)	71 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 31 pacientes con TP y VIH, 28.7 ± 7.2 años.</li> <li>Grupo 2: 20 pacientes con TP, pero sin VIH, 39 ± 9.3 años.</li> <li>Grupo: 20 voluntarios sanos, 33 ± 11 años (grupo control).</li> </ul>	Sensores de gas QCM recubiertos por una película molecular de metaloporfirina.	8	PCA	CXR	GC-MS	[286]
	Mohamed (2017)	500 sujetos (grupo mixto): <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo 1: 260 pacientes con TP, 41.72 ± 16.03 años.</li> <li>Grupo 2: 204 voluntarios sanos, 43.38 ± 12.42 años (grupo control).</li> </ul>	Sensores MOS.	10	PCA and ANN	Examen físico y análisis de laboratorio de rutina, incluyendo CXR	GC-MS	[287]
Diabetes mellitus	Saasa (2018)	ND	QCL, LAP y sensores químico-resistivos	ND	ND	ND	GC-MS, LC-MS, HPLC, PTR-MS, and SIFT-MS	[288]

El asma es una de las enfermedades respiratorias que afecta a un mayor número de personas en el mundo, según se desprende de más trabajos sobre esta enfermedad. La población estudiada por Dragonieri et al. [263,289] eran 40 sujetos adultos, y emplearon el Cyranose 320. En el procesamiento de datos, utilizaron el PCA como prueba de diagnóstico alternativa para corroborar los resultados obtenidos mediante el uso de la espirometría y el FeNO. Los demás autores que estudiaron el asma utilizaron tamaños de población similares, y también emplearon la Cyranose 320. Utilizaron la espirometría o el FeNO como prueba de diagnóstico. Aunque no todos los autores utilizaron las mismas técnicas en la fase de procesamiento, emplearon la PCA y otras técnicas como la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) y ANN. Por otra parte, Brinkman et al. [265] estudió una población más pequeña de sujetos y realizó las mediciones utilizando tres narices electrónicas, dos comerciales (Cyranose 320, sensores de polímero de negro de carbón) y la Nariz Electrónica Tor Vergata (sensores QCM; desarrollados por el Grupo de Sensores de la Universidad de Roma Tor Vergata, junto con los Departamentos de Ingeniería Electrónica y de Ciencia y Tecnología Química), y una de desarrollo propio que incorpora sensores semiconductores de óxido metálico.

En el caso de la EPOC, se encontraron diversos artículos científicos que utilizaban las mismas dos narices electrónicas comerciales que en el caso anterior: Cyranose 320 y Nariz Electrónica Tor Vergata. Dymerski et al. [269] utilizó una nariz electrónica formada por sensores comerciales de Figaro. En este caso, las muestras se generaron en el laboratorio, a diferencia de los otros estudios. Para distinguir entre los pacientes y los individuos sanos, Paredi et al. [151] empleó tres biomarcadores: etanol, CO y NO, cuyas concentraciones en el aire exhalado de los pacientes con EPOC aumentaron en comparación con las personas sanas. La literatura encontrada para el cáncer de pulmón varía en términos del tipo de cáncer descrito; cada autor se centró en la detección de uno, estudiando poblaciones de entre 50 y 100 pacientes adultos, utilizando las narices electrónicas comerciales que fueron utilizadas por otros autores.

En la detección de la tuberculosis pulmonar, se encontró que una mayor variedad de autores utilizaron diferentes narices electrónicas con diferentes tipos de sensores: los comerciales como Cyranose 320, Aeonose, y Bloodhound BH1114, y equipo de desarrollo casero, como Zelota et al. [286] usando QCM, Bruins et al. [284] usando sensores semiconductores de óxido metálico, y Fend et al. [283] usando sensores poliméricos. Para el resto de las patologías mostradas en la tabla, se encontraron menos referencias bibliográficas. Saasa et al. [288] discriminó entre muestras de pacientes con diabetes mellitus mediante la detección de acetona. Por otro lado, Schnabel et al. [281] destacan, discriminando entre los pacientes con neumonía y las personas sanas. Estudiaron una notable muestra de 125 pacientes adultos usando una nariz electrónica comercial llamada DiagNose, los cuales utilizaron sensores de óxidos metálicos.

# Capítulo 3

## Materiales y métodos

---



### 3.1. Introducción

Una parte importante del trabajo realizado en esta tesis se ha centrado en el desarrollo de sensores de gases químico-resistivos utilizando para ello sustratos de distintas características y materiales, los cuales se han funcionalizado con una capa sensible. En dicho proceso se han utilizado distintos materiales, nanoestructuras y procesos de fabricación. Posteriormente estos sensores son testeados en una línea de gases que se ha montado y programado durante el desarrollo de la tesis.

En este apartado se describirán en primer lugar los diferentes tipos de sustratos empleados, los cuales se han funcionalizado creando una capa sensible con diferentes nanoestructuras. Para esto se han utilizado diferentes tipos de nanomateriales y nanoestructuras, las cuales se describen en este apartado.

Para generar la capa sensible sobre los sustratos, se han utilizado diferentes técnicas de fabricación las cuales se abordarán en este capítulo, describiendo las técnicas, montaje de laboratorio empleado para cada una de ellas, mostrando las ventajas e inconvenientes que se han encontrado durante el desarrollo del proyecto en cada proceso.

Una vez se han desarrollado los nanosensores, estos se exponen a atmósferas de los diferentes gases seleccionados como biomarcadores. Para controlar las concentraciones de los gases y las condiciones de medida se ha montado y programado una línea de gases, en cuyo apartado se describirán los dispositivos que la componen. Por último, se mostrarán los distintos equipos desarrollados durante el proyecto con el fin de subsanar o facilitar diferentes procesos llevados a cabo durante el transcurso del proyecto.

### 3.2. Sustratos empleados

Para la fabricación de sensores, durante el desarrollo del proyecto se han utilizado tres tipos de sustratos con diferentes características, los cuales se describen a continuación. Para diferenciarlos entre sí, se ha optado por denominar a cada uno de ellos con el nombre de la institución donde se han diseñado. Dicha denominación se mantendrá a lo largo de la memoria. En el apartado 3.2.3 se muestra una comparativa de los tres tipos de sensores.

#### 3.2.1. Sustratos calefactables

Este tipo de sustratos se caracterizan por incorporar microplacas, formadas generalmente por una fina membrana dieléctrica suspendida sobre una apertura en un sustrato de silicio. Estas están basadas en tecnología de sistemas microelectromecanizados (MEMS), las cuales se han utilizado ampliamente en las últimas décadas para la fabricación de sensores de gases, sobre las que se deposita el material sobre esta membrana. Al emplear películas finas con un buen aislamiento térmico como sustrato, las microplacas presentan una serie de ventajas como un tamaño miniaturizado, bajo consumo de energía, alta sensibilidad o viabilidad en la integración en un conjunto de sensores [290,291].

Estas microplacas se utilizan en dispositivos sensores basados en MOS que funcionan a alta temperatura. Para ello, incorporan una resistencia calefactora para facilitar el proceso de limpieza del sensor, una vez se ha expuesto a la atmósfera que se pretende estudiar. Dicha resistencia se apoya en la membrana junto con dos electrodos interdigitados o *IDTs* (los cuales se emplean para medir el valor de resistencia una vez

se ha depositado el material sensible), los cuales se separan por una capa de aislante eléctrico. En la Figura 3.1 se puede observar un esquema de la estructura y las partes que componen un sustrato de silicio micromecanizado [15,292].

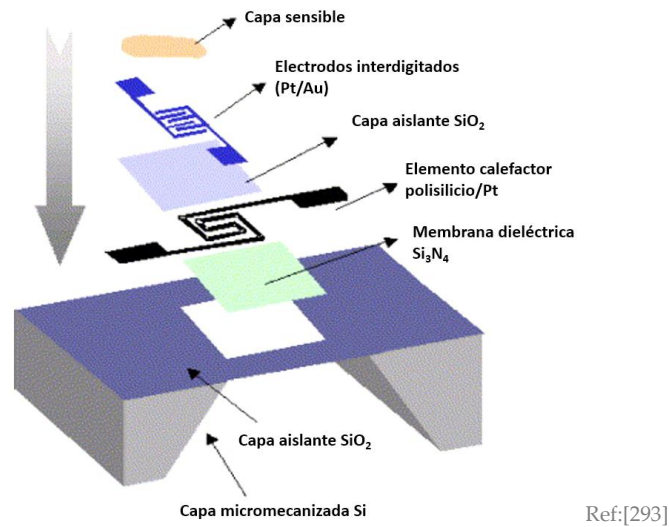


Figura 3.1. Estructura de un sensor micromecanizado con resistencia de calefacción

### 3.2.1.1 Sustratos del CNM-CSIC

El CNM desarrolló el sustrato de silicio micromecanizado utilizado para depositar las nanoestructuras (Figura 3.2a). Este dispositivo incorpora cuatro membranas con un área activa de  $400 \times 400 \mu\text{m}^2$ . Tiene microcalentadores integrados que permiten que la capa sensible alcance hasta  $500 \text{ }^\circ\text{C}$  y electrodos interdigitados (*IDT*) para medir la resistencia de la capa sensible. Los *IDTs* son cuadrados y se colocan en forma de peine. El sustrato de silicio micromecanizado se monta en un paquete TO-8 (con 12 pines) para su posterior caracterización con el material sensible, cuyo esquema de conexión puede verse en la Figura 3.2b, donde *Rs* y *Rh* hacen referencia a los *IDTs* y a los calentadores respectivamente [294].

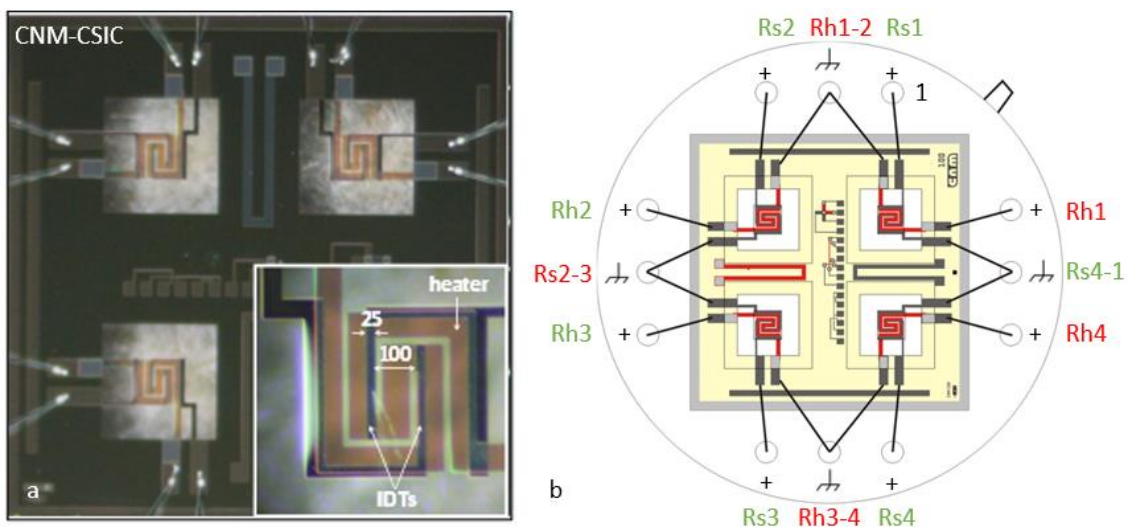
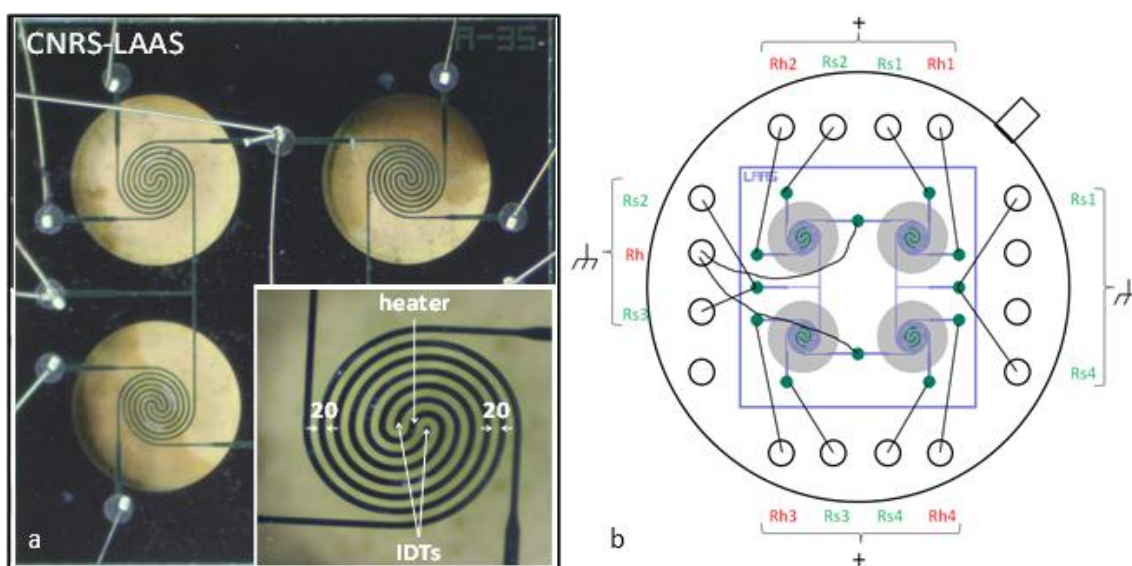


Figura 3.2. Sustratos de silicio con cuatro microplacas fabricadas por el CSIC-IMB. (a) Imagen de las 4 membranas con un detalle (abajo a la derecha) muestra las características de las microplacas:

membrana, *IDTs* y calentador (dimensiones en  $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexiones de pines del integrado

### 3.2.1.2 Sustratos CNRS–LAAS

El LAAS–CNRS desarrolló este sustrato de silicio micromecanizado mostrado en la Figura 3.3, la cual incorpora también 4 membranas sensibles con un área activa de  $0.264\text{ mm}^2$ . Incorpora resistencias de calefacción e *IDTs*, disponiéndose en forma circular entrelazándose ambos. El sustrato de silicio se monta en un paquete TO8 con 12 pines, cuyo esquema de conexión puede verse en la Figura 3.3b, donde *Rs* y *Rh* hacen referencia a los *IDTs* y a los calentadores respectivamente [295].



**Figura 3.3.** Sustratos de silicio con cuatro membranas fabricadas por el CNRS–LAAS. (a) Imagen de las 4 membranas con un aumento (abajo a la derecha) que muestra las características de cada una de las microplacas: membrana, *IDTs* y resistencia calefactora (dimensiones en  $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexión de los pines del sensor

### 3.2.2. Sustratos no calefactables (UEx)

El grupo PSI ha diseñado este tipo de sustrato fabricado en FR4-IMP (composito de fibra de vidrio y resina epoxídica) por la empresa Eurocircuits NV (Malinas, Bélgica). Estos sustratos incorporan 4 membranas con una superficie activa de  $2.87 \times 2.87\text{ mm}^2$ , como se puede observar en la Figura 3.4a. Sobre estas membranas se han impreso los *IDTs*, con una morfología cuadrada y colocándose en forma de peine. En la Figura 3.4b puede observarse el esquema de conexión de los sensores, donde *Rs* hace referencia a los *IDTs* [296].

### 3.2.3. Comparativa de los sustratos empleados

Como se ha podido observar hay una clara diferencia entre los tres sustratos empleados en la fabricación de sensores y es la incorporación o no de una resistencia de calefacción. A continuación, se describen brevemente las diferencias entre los tres tipos de sustratos.

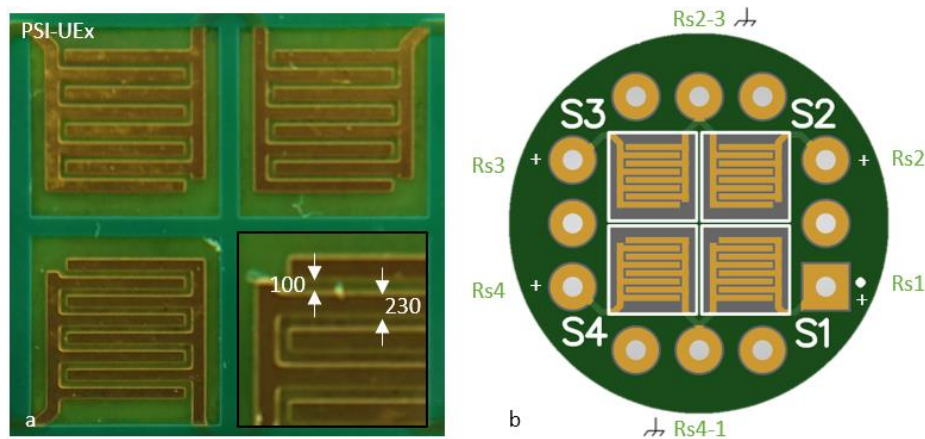


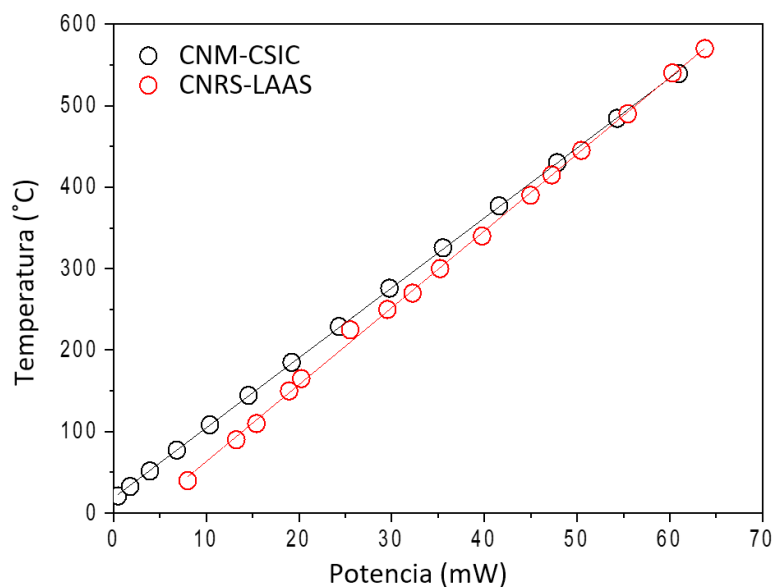
Figura 3.4. Sustratos poliméricos con cuatro membranas diseñados por el grupo PSI. (a) Imagen de las 4 membranas donde se muestran los *IDTs* (dimensiones en  $\mu\text{m}$ ). (b) Esquema de conexión de los pines del sensor

### CNM vs CNRS

Ambos integrados incorporan resistencias de calefacción en cada membrana. Entre ellos se puede observar diferencias en cuanto al diseño y características de las membranas:

- Disposición de los *IDTs*: en el primero se disponen formando dos peines que se intercalan y se sitúan uno opuesto al otro. Por otro lado, para los sustratos del CNRS los contactos se colocan formando una espiral uno con respecto al otro. La distancia entre *IDTs* es de 100  $\mu\text{m}$  y 60  $\mu\text{m}$  respectivamente. Aunque es cierto que la disposición en forma de espiral (CNRS) optimiza mejor el espacio de contacto. La superficie activa de los sustratos del CNM es algo menor, de 0.16  $\text{mm}^2$  frente a 0.264  $\text{mm}^2$  de los sustratos del CNRS, pero no se ha observado que haya que depositar una cantidad de material diferente para sensibilizar la superficie de la membrana.
- Temperatura de funcionamiento: cada sensor tiene una curva de temperatura de funcionamiento como se observa en la Figura 3.5. La ventaja que aportan los sustratos del CNRS frente a los del CNM es que soportan cambios bruscos de temperatura sin romperse, lo cual podría ser muy útil para hacer medidas pulsadas.
- Consumo: cómo se puede observar en la Figura 3.5 el consumo eléctrico es algo inferior en el caso de los sustratos del CNM sobre todo bajas temperaturas. Cuando se aproxima este valor al máximo, los consumos son muy similares.

En resumen, las diferencias en cuanto al diseño son mínimas y por lo que se ha visto en base a la experiencia en este proyecto no marcan diferencias. La posibilidad de hacer medidas pulsadas sí que aporta un mayor abanico de posibilidades de operación de un tipo de sustrato con respecto al otro, pero en este proyecto no se ha estudiado esta posibilidad debido a que se han utilizado mucho más los sustratos de la UEx, estas razones se expondrán a continuación en la comparativa entre estos sensores.



**Figura 3.5.** Curvas de funcionamiento de los sustratos del CNM y CNRS, temperatura frente a potencia suministrada

### UEx vs CNM/CNRS

Ya se han descrito con anterioridad los sustratos con capacidad calefactora y ahora se comparan estos con los de la UEx. A continuación, se comentan los parámetros diferenciales:

- Disposición de los *IDTs*: en estos dispositivos la disposición es muy similar a los del CNM, pero la superficie activa (8.23 mm<sup>2</sup>) y distancia entre *IDTs* es mayor, por lo tanto, se requerirá mayor cantidad de material para funcionalizar el sensor. Por el contrario, el hecho de que la superficie activa sea mayor facilita el posicionamiento de la aguja en el *dropcaster*.
- Disposición de contactos: los sustratos de la UEx se diseñaron como si de una placa de circuito impreso (PCB) se tratase, por lo que los contactos son mucho más robustos que para los sustratos calefactables.
- Material de fabricación: los sustratos de la UEx al fabricarse con material FR4 se consigue una mayor robustez y durabilidad en el tiempo con respecto a los sustratos del CNM/CNRS, en los cuales las membranas y contactos son más delicadas. Por otro lado, los sustratos de la UEx no soportan altas temperaturas, mientras que los otros dos sustratos sí que lo permiten.
- Calefacción: los sustratos del CNM/CNRS incorporan resistencias de calefacción, mientras que los de la UEx no, para favorecer la limpieza de los sensores en el proceso de desorción estos sustratos se irradian con luz ultravioleta.
- Precio: estos sustratos son mucho más baratos de fabricar, además de que los costes de fabricación se abaratan cuanto mayor es el número de dispositivos pedidos. Los dispositivos del CNM/CNRS tienen un coste superior de 30 y 230 €/sustrato respectivamente, mientras que en el caso de los sustratos UEx es de 1.8 €/sustrato (pedido de 50 unidades). Aunque es cierto que a este coste hay que sumarle el coste del diodo emisor de luz (LED), debido a la necesidad en la desorción, pero aun así es menor al coste de los sustratos calefactables. El proceso

de fabricación de los sustratos del CNRS está menos optimizado y por ello tienen un precio cuatro veces superior a los del CNM.

- Consumo: la utilización del LED para favorecer la desorción de los sensores de la UEx genera que este tipo de sustratos tengan un consumo eléctrico mayor que los restantes, debido a que los LEDs UV utilizados demandan una mayor cantidad de energía para funcionar.

Los sustratos CNM/CNRS presentan las ventajas de que tienen una superficie activa mucho más pequeña y por tanto es necesario una menor cantidad de material para funcionalizarlas e incorporan resistencias de calefacción para realizar la desorción del sensor.

Por otro lado, los sustratos de la UEx presentan una mayor robustez y durabilidad en el tiempo y tienen un coste mucho menor de fabricación. Por el contrario, la ausencia de resistencia de calefacción (aunque se puede paliar empleando radiación ultravioleta) genera un consumo del sensor (debido al LED UV) superior al que emplean los dispositivos del CNRS/CNM para calentar las membranas. En la Tabla 3.1 se puede observar un resumen de la comparativa de las características de los diferentes sustratos empleados.

**Tabla 3.1.** Tabla resumen de la comparativa entre los diferentes sustratos empleados en la fabricación de sensores

Características	Sustrato CNM	Sustrato CNRS	Sustrato UEx
Disposición de los <i>IDTs</i>	Forma de peine	Forma helicoidal	Forma de peine
Tamaño membrana	0.16 mm <sup>2</sup>	0.264 mm <sup>2</sup>	8.23 mm <sup>2</sup>
Menor distancia entre <i>IDTs</i>	100 μm	60 μm	100 μm
Ancho <i>IDTs</i>	25 μm	20 μm	230 μm
Precio	30 €/unidad	230 €/unidad	1.8 + 3 €/unidad del sustrato y LED UV.
Máximo consumo	62 mW	65 mW	632 mW del LED UV
Máxima temperatura	580	550	–
Cambios temperatura	Cambios progresivos	Cambios inmediatos	–

### 3.3. Materiales sensibles

La utilización de nanomateriales y nanoestructuras en la fabricación de sensores ha permitido mejorar las prestaciones de estos, como la sensibilidad o la estabilidad. Aunque es cierto que la progresiva miniaturización que se puede observar en la tecnología en general implica que aparecen nuevos retos como nuevos comportamientos físicos, químicos o biológicos [297].

Los materiales nanoestructurados son la estrategia más adecuada para minimizar los problemas actuales de los sensores de gases, ya que la reducción de dimensiones provoca que a nivel macroscópico cambien notablemente algunas de las propiedades del material, lo que implica una mayor contribución de la superficie (mayor sensibilidad) así como la modificación de los mecanismos de transporte (procesos más rápidos) y una temperatura de detección más baja [298]. Un nanomaterial se define como aquella estructura en la cual al menos una de las dimensiones es inferior a 100 nm [299].

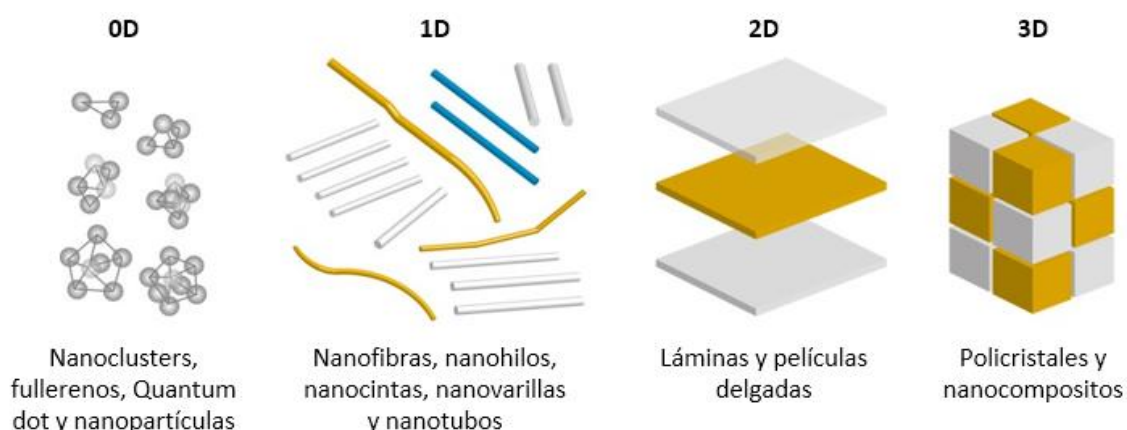
Los nanomateriales más utilizados como capas sensibles a los gases, son nanoestructurados unidimensionales (1D) y bidimensionales (2D) [18,19]. Las nanoestructuras 1D (nano-hilos, -agujas, -cintas...) de MOS como SnO<sub>2</sub>, WO<sub>3</sub>, ZnO,

TiO<sub>2</sub> sintetizadas por algunas de las variantes de depósito químico en fase vapor ha sido estudiados en la última década como sensores de gases [22,300,301]. Además, sus propiedades sensoras pueden ser modificadas de forma conveniente dopando el material con nanopartículas (NP) metálicas (Pt, Au, Pd...) [22,24,302].

Otro nanomaterial 1D incorporado recientemente como capas sensibles son las nanofibras, con un elevado número de puntos activos para interactuar con los gases de forma que casi la totalidad de su superficie es activa, lo que conlleva un aumento sustancial de la sensibilidad incluso respecto a otros materiales 1D como los nanohilos [26]. Las nanofibras de MOS se pueden obtener por CVD, AACVD y electrohilado. Estos dos últimos métodos se caracterizan por ser procesos escalables, económicos y versátiles que permiten la obtención de diferentes nanoestructuras 1D de MOS y nanocompositos (mezclas de MOS, MOS+NP o MOS+grafeno, entre otras muchas combinaciones).

Los sensores basados en nanocompositos suelen ser más sensibles que los formados por un solo compuesto [27–29], y variando la proporción en la que se encuentran los distintos compuestos se obtiene una amplia gama de sensores con características de detección muy diferentes. Actualmente se están investigando nuevos materiales compuestos basados en MOS binarios [30,303,304] y nuevas nanoestructuras complejas (2D, 3D) [33].

Uno de los nanomateriales 2D más innovador es el grafeno y sus derivados (oxidado, reducido, prístino) cuyas características (elevada relación superficie/volumen, propiedades ópticas únicas, alta conductividad eléctrica y térmica, gran movilidad y densidad de portadores) sugieren la posibilidad de desarrollar nuevos dispositivos sensores de elevadas prestaciones. Aunque ya se está utilizando en sensores de gases [35,36], queda todavía un intenso trabajo de investigación por realizar, ya que no se conoce con precisión cómo interactúan las moléculas de gas con el grafeno y cómo esta interacción modifica los mecanismos de conducción en el material. En los últimos años han comenzado a utilizarse en este campo otros nanomateriales 2D como el MoS<sub>2</sub> o el MXeno, los cuales son menos conocidos que el grafeno en este tipo de aplicaciones [305,306]. En la Figura 3.6 se observa una clasificación de nanomateriales en función de sus dimensiones en los tres ejes del espacio.



Ref: [307]

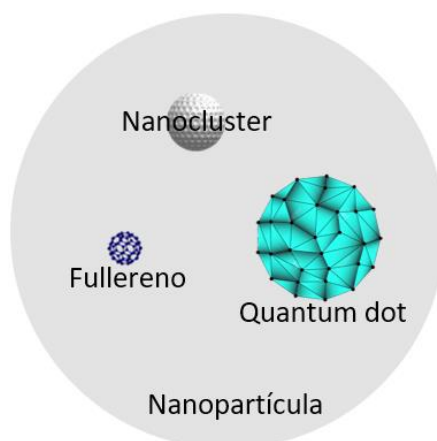
**Figura 3.6.** Clasificación de los distintos tipos de nanomateriales atendiendo a sus dimensiones

A continuación, se describirán los diferentes tipos de nanomateriales siguiendo esta clasificación y mostrando las diferencias existentes entre ellos.

### 3.3.1. Materiales 0D

Los nanomateriales 0D son aquellos en los que las tres dimensiones ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) se encuentran dentro de la escala 1–100 nm. La morfología más común, que se puede encontrar en esta categoría de nanomateriales son las nanopartículas esféricas, aunque también pueden tener otras formas como cúbicas o poligonales (siempre que se cumpla la característica anterior) [308,309]. En esta categoría se incluyen nanopartículas, *nanoclusters* (NCs), fullerenos<sup>21</sup>, “*quantum dots*” (QDs)<sup>22</sup> o dispersiones de estos en los que se encuentren aislados unos de otros [297]. Estos pueden sintetizarse a partir de materiales metálicos, semiconductores, cerámicos o poliméricos.

La diferencia entre una nanopartícula y un *nanocluster* está en el tamaño y en la composición. El *nanocluster* tiene un tamaño aproximadamente menor a 2 nm (formado por un número pequeño de átomos), mientras que las nanopartículas tienen un tamaño superior. Pueden estar formados por átomos del mismo elemento (como en el caso de las NPs) o de distintos elementos [310].



**Figura 3.7.** Relación de tamaño aproximada entre *nanoclusters*, fullerenos, *quantum dots* y nanopartículas

La diferencia entre QDs y NCs es un poco confusa en la bibliografía, y todavía está por aclarar. Algunos autores señalan que la diferencia puede estar en el material utilizado, ya que hay una mayor cantidad de artículos bibliográficos en los que los QDs están formados por átomos de C o materiales semiconductores, mientras que en el caso de *nanoclusters* están formados por elementos metálicos o semimetales [311]. Otros autores destacan que la diferencia entre NCs y QDs es el tamaño de estos, mientras que los primeros tienen un tamaño menor a 2 nm [311,312], los QDs, por lo que se observa en la bibliografía, estarían en un rango de 2 a 15 nm [298,313]. En la Figura 3.7 se observa la relación de tamaño existente entre estos tipos de nanomateriales 0D.

<sup>21</sup> Fullereno: es un alótropo del carbono que puede adoptar una esfera o elipsoide como forma geométrica, los átomos de carbono se unen mediante enlaces simples o dobles formando una malla que adquiere esta forma geométrica [402].

<sup>22</sup> *Quantum dots*: es un tipo de nanoestructura que confina el movimiento de los electrones de la banda de conducción y huecos en la banda de valencia, en las tres direcciones ( $x,y,z$ ). Estos generalmente están fabricados de materiales semiconductores [486].

### 3.3.2. Materiales 1D

Los nanomateriales 1D son aquellos en los que dos de sus dimensiones se encuentran en la escala 1–100 nm, pero la longitud es mayor. En esta categoría se pueden encontrar diferentes morfologías como las nanofibras, nanohilos, nanovarillas, nanocintas (NRs) o nanotubos entre otros [314].

La diferencia entre nanofibras y nanohilos es fundamentalmente el espesor, siendo las primeras más gruesas. Por otro lado, las nanovarillas tienen una relación longitud–ancho de 3–5 [315]. Las nanocintas son tiras donde su ancho es mucho mayor que el espesor, sin que ninguno de los dos supere los 100 nm. Por último, los nanotubos como su propio nombre indica tienen una estructura tubular [297].

### 3.3.3. Materiales 2D

Los nanomateriales 2D son aquellos en los que una de las dimensiones se encuentra en la escala de 1–100 nm, pero las otras dos no. En este tipo de materiales la dimensión con escala nanométrica suele tener un espesor de 1 o 2 átomos, formando láminas [316]. El grafeno es un ejemplo de este tipo de nanomateriales, a partir de cuyo descubrimiento empezaron a aparecer otros como el disulfuro de molibdeno o los MXenos, como familia de nanomateriales emergentes característicos por su estructura y propiedades [317].

Este tipo de materiales se caracteriza por tener fuertes uniones en el plano y enlaces débiles entre las distintas capas. En algunos casos como los MXenos las capas se unen mediante enlaces fuertes y mediante diversos tratamientos, que se describirán posteriormente, estos se debilitan para que puedan separarse posteriormente en láminas [318].

#### 3.3.3.1 Grafeno

El grafeno es un material compuesto por átomos de carbono organizados en un patrón hexagonal. Una lámina de grafeno es de un átomo de espesor, por ello se considera un material 2D. Este material fue aislado en 2004 por Geim y Novoselov [317] y desde entonces se convirtió en un material muy popular debido a sus enormes propiedades en ciencia y tecnología. Existe un amplio consenso en la comunidad científica acerca de las excelentes propiedades del grafeno y sus derivados [319].

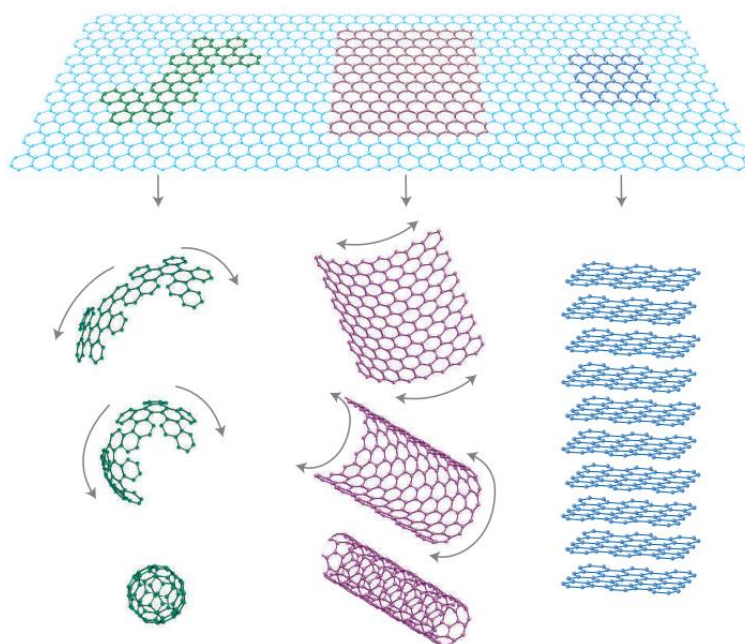
Su patrón hexagonal es la base de la mayoría de los alótropos del carbono, en función de cómo se disponen las diferentes láminas o se curven, se pueden obtener distintas morfologías que pueden resultar ventajosas para otras aplicaciones o incluso llegar a modificar sus propiedades [320]. Si las láminas de grafeno se apilan se puede obtener grafeno bicapa, multicapa o se obtendría grafito (se considera que a partir de 10 láminas), si se curvan se obtienen nanotubos (2D) o si se envuelven se obtienen fullerenos (0D), como se observa en la Figura 3.8 [298].

También pueden rotarse dos láminas con un cierto ángulo una respecto a la otra, obteniendo grafeno rotado. Este hallazgo fue descubierto por el español Pablo Jarillo en el año 2018, donde observó que rotando dos láminas entre sí  $1.1^\circ$  las propiedades del grafeno se modificaban siendo capaz de conducir la electricidad a mayor velocidad que las láminas de grafeno convencionales [321].

El grafeno es un material ultraligero, elástico, flexible y maleable, lo que le permite adoptar diferentes formas ya descritas anteriormente. Así mismo también es un material de una extrema dureza (más duro que el diamante) y resistencia (unas 100 veces

superior a la del aluminio). Geim y Novoselov dijeron que una hamaca de 1 m<sup>2</sup> fabricada con grafeno podría soportar el peso de un gato de 4 kg. Además, el grafeno monocapa es invisible debido a que solo absorbe un 2.3% de la radiación luminosa [322].

El grafeno tiene un área específica de 2600 m<sup>2</sup>/g (5 veces superior a la del carbón activo) aumentando la capacidad de adsorción de la molécula de gas, además posee una alta conductividad eléctrica lo que favorecerá la detección de los distintos compuestos. La velocidad de portadores de carga en el grafeno puede alcanzar 1/300 la velocidad de la luz [323,324].

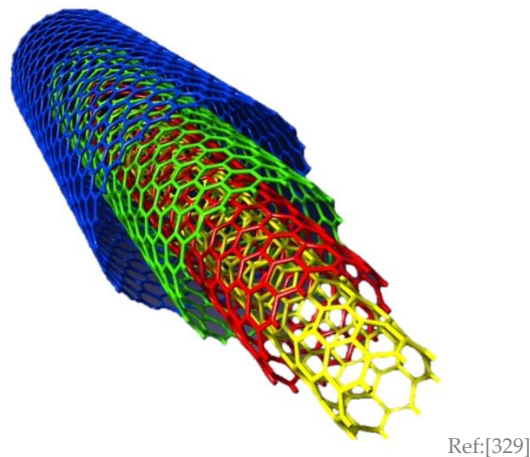


Ref:[325]

**Figura 3.8.** Distintas formas que se pueden obtener a partir de una lámina de grafeno. Puede envolverse formando fullerenos, enrollarse formando nanotubos o apilarse formando grafeno 3D.

De entre los diferentes derivados del grafeno cabe destacar los nanotubos de carbono, los cuales se emplean en este trabajo como dopantes. En este caso se utilizan nanotubos de carbono de pared múltiple carboxilado (MWCNTs-COOH). Por un lado, los nanotubos de carbono de pared múltiple se diferencian de los de pared simple (descritos anteriormente) en que los primeros constan de varias capas unas dentro de las otras, como si de una muñeca rusa se tratase (Figura 3.9), disponiéndose las láminas de grafeno de forma concéntricas unas por encima de las otras. Su diámetro suele oscilar entre 3 y 30 nm y su longitud es muy variable pudiendo llegar hasta el orden decenas de  $\mu\text{m}$ . Estos se diferencian de las nanofibras por su estructura de pared, por ser de un diámetro menor y tener el interior hueco [326].

Aunque los nanotubos de carbono (CNTs) se describen como materiales 1D [327,328], se ha decidido describirlos en este apartado por ser un tipo de nanoestructura procedente del grafeno.



Ref:[329]

**Figura 3.9.** Estructura de un nanotubo de carbono de pared múltiple, donde se pueden observar las distintas láminas de grafeno situadas de forma concéntrica

**Síntesis**

Se pueden encontrar distintos métodos para la obtención de grafeno, los cuales pueden clasificarse según el enfoque elegido en dos tipos: “*top-down*” y “*bottom-up*”. En el primero se parte de fragmentos de material macroscópicos (grafito) a partir de los cuales se obtienen láminas de grafeno. Por el contrario, en el segundo enfoque se parte de pequeñas moléculas en fase sólida [330]. En la Figura 3.10 se pueden observar distintos tipos de técnicas de fabricación de grafeno representadas en función de la calidad de láminas y el coste de fabricación. De estas técnicas el CVD, la descomposición térmica del SiC y el crecimiento molecular corresponden a técnicas tipo *bottom-up*, mientras que la exfoliación mecánica y la exfoliación en fase sólida corresponden a técnicas tipo *top-down* [322,331].



Ref:[332]

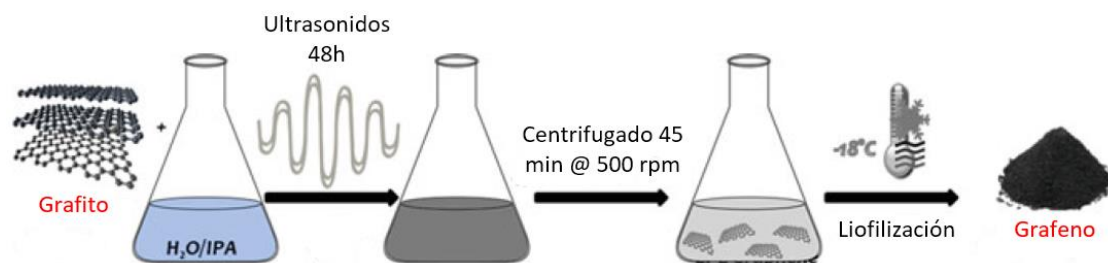
**Figura 3.10.** Distintos métodos de fabricación del grafeno representados en función de la calidad del material obtenido y el coste de fabricación

El depósito químico en fase vapor se basa en la posibilidad del carbono para reagruparse sobre sustratos de distintos materiales (metálicos), a partir de la

descomposición a altas temperaturas de hidrocarburos en fase vapor (dicha técnica se describe en mayor profundidad en el apartado 3.4.2, ya que se emplea también en la fabricación de otras nanoestructuras) [333,334]. La técnica de crecimiento molecular o síntesis a partir de pequeñas moléculas orgánicas, en las cuales puede controlarse la estructura y grupos funcionales para obtener este material [335]. Por otra parte, la descomposición térmica del carburo de silicio se trata de la evaporación de los átomos de Si por medio de un tratamiento térmico lo que induce una reorganización de los átomos de carbono superficiales formando grafeno [322,336]. Por otra parte, en cuanto a las técnicas *top-down*, la exfoliación mecánica consiste en la separación manual de las láminas de grafeno utilizando para ello cinta adhesiva sobre HOPG<sup>23</sup>, repitiendo el proceso hasta obtener láminas de grafeno [317,337].

De las diferentes técnicas que se pueden observar en la Figura 3.10, en este trabajo se ha utilizado la exfoliación en fase líquida. Esta técnica consiste básicamente en conseguir disminuir la intensidad de las fuerzas de Van der Waals de las uniones entre átomos de carbono dentro del grafito, aumentando la distancia entre las distintas láminas. Y posteriormente poder separar dichas láminas por ultrasonidos [338,339].

El grafeno utilizado en este trabajo ha sido fabricado en el ENEA. El proceso seguido para su fabricación puede observarse en la Figura 3.11. Los fragmentos de grafito (332461 de *Sigma Aldrich*, San Luis, EE. UU.) se sonicaron en ultrasonidos durante 48 h dispersos en una mezcla de agua ultrapura y alcohol isopropílico (IPA). Posteriormente se centrifuga la muestra para eliminar los fragmentos de grafeno que no se hayan exfoliado. Por último, se liofiliza la muestra para obtener las láminas de grafeno [340]. El grafeno obtenido después de este proceso es grafeno prístino con unas dimensiones laterales menores de 500 nm.



Ref:[340]

**Figura 3.11.** Esquema del proceso de fabricación del grafeno empleado

El grafeno se puede denominar también grafeno prístino (PG) cuando su configuración y estructura permanece inalterada. Pero pueden obtenerse otros productos procedentes del carbono como el óxido de grafeno (GO) o el óxido de grafeno reducido (rGO). El GO se obtiene a partir de la oxidación del grafito (empleando para ello agentes químicos) y posteriormente mediante exfoliación obtener el GO [341]. El rGO puede obtenerse por la reducción del óxido de grafito o de grafeno, a través del cual se eliminan gran parte de los grupos oxigenados.

Para la oxidación del grafeno se sigue el método de Hummers en el cual se utilizan una mezcla de  $\text{NaNO}_3$  (nitrato sódico),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (ácido sulfúrico) y  $\text{KMnO}_4$  (permanganato potásico) que reaccionan con el grafito. Posteriormente, una vez obtenido el óxido de grafito, mediante exfoliación se obtiene óxido de grafeno, el cual está funcionalizado con

<sup>23</sup> HOPG: Highly oriented pyrolytic graphite [487].

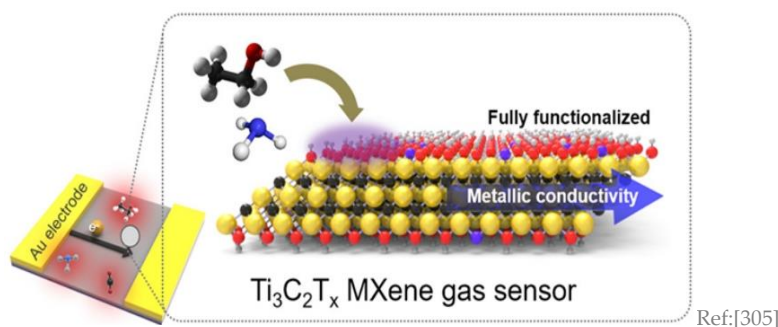
grupos oxigenados [342]. A partir de esto, mediante métodos de reducción térmicos o químicos pueden eliminarse gran parte de estos grupos oxigenados, aunque es muy complicado restaurar su estructura a la de PG. Aunque los defectos creados en el GO y rGO en forma de vacantes, huecos o grupos funcionales que permanecen en la estructura del grafeno [343]. La generación de defectos en la superficie del grafeno puede favorecer un aumento de la señal de detección, pero por el contrario disminuir la conductividad eléctrica [344,345].

### 3.3.3.2 MXenos

Los MXenos es una clase de compuestos inorgánicos 2D descritos por primera vez en el 2011 por Naguib et al. [346,347] y están asociados a la familia de los carburos/nitruros. Su nombre proviene en parte de su composición química, cuya fórmula se puede observar en la Ec. 8. Estos compuestos se obtienen por medio de un grabado selectivo de las capas "A" de sus fases MAX<sup>24</sup>, donde M<sup>25</sup> proviene de metal de transición temprana, la A<sup>26</sup> es un elemento situado entre los grupos 12–16, la X representa al carbono y/o nitrógeno y la n es un valor entre 1 y 3. El sufijo "–eno" hace referencia al nombre de grafeno por su similitud siendo un material bidimensional [348].



Este tipo de materiales se disponen de forma estratificada. Las capas formadas por  $M_{n+1}X_n$  permanecen muy empaquetadas y se intercalan con las capas A, como se puede observar en la Figura 3.12, donde se muestra la estructura del MXeno  $Ti_3C_2T_x$ . Los MXenos presentan una gran conductividad eléctrica y son relativamente estables en varios ambientes. Además, debido a la variedad de MXenos descubiertos con ciertas propiedades específicas diferentes, este puede ser un tipo de material ampliamente utilizado en diversas áreas en unos años.



**Figura 3.12.** Esquema de las películas de  $Ti_3C_2T_x$  y su estructura atómica

### Síntesis

A diferencia del grafeno o el grafito en los que los átomos se unen por fuerzas de Van der Waals, los átomos de este tipo de materiales se unen mediante enlaces

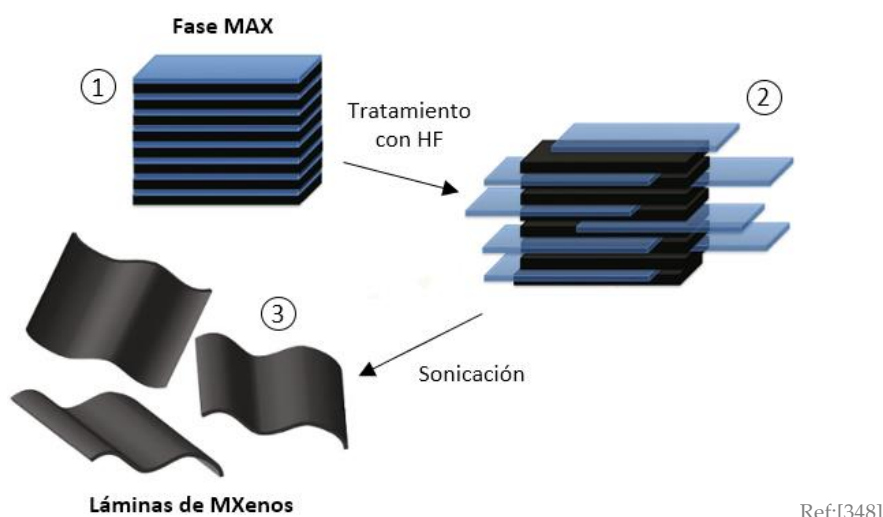
<sup>24</sup> Fases MAX: en la década de los 60 H. Nowotny et al. descubrieron una gran familia de compuestos químicos de carburos y nitruros que lo denominaron fases "H". Posteriormente se cambió dicha denominación a fases MAX [488,489].

<sup>25</sup> Metales de transición temprana: son metales de transición situados en los grupos del 3 al 6 (Sc, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo) [488,489].

<sup>26</sup> A: elementos de los grupos del 12 al 16, suelen ser Cd, Al, Si, P, S, Ga, Ge, As, In, Sn Tl o Pb [488,489].

covalentes, por lo que son mucho más fuertes y algunos de los métodos para sintetizar el grafeno no pueden utilizarse para los MXenos como la exfoliación mecánica [347].

El método más utilizado para la síntesis de las láminas de MXenos es el de grabado y posterior exfoliación. Como se comentaba anteriormente, las capas de la fase MAX se disponen intercalándose entre sí, como se observa en la Figura 3.13. Mediante este proceso lo que se pretende es funcionalizar la superficie de las láminas de MXenos con grupos hidroxilo (OH), oxígeno (O) o flúor (F) [349]. Para ello, se realiza un tratamiento con ácido (fluorhídrico o clorhídrico son los más comunes, pero puede variar en función del tipo de fase MAX) con el que se consigue sustituir los enlaces metálicos M–A (de la fase MAX) por enlaces con los grupos funcionales ya nombrados. De esta forma se obtienen capas muy estables y empaquetadas de  $M_{n+1}X_nT_x$ , donde  $T_x$  hace referencia a los grupos funcionales que se encuentran en la superficie de la lámina [346,350]. Una vez realizado el tratamiento, y se han sustituido los enlaces es posible separar las capas MX (con grupos funcionales) de las capas A. Para ello se someten a un proceso de sonicación [351].



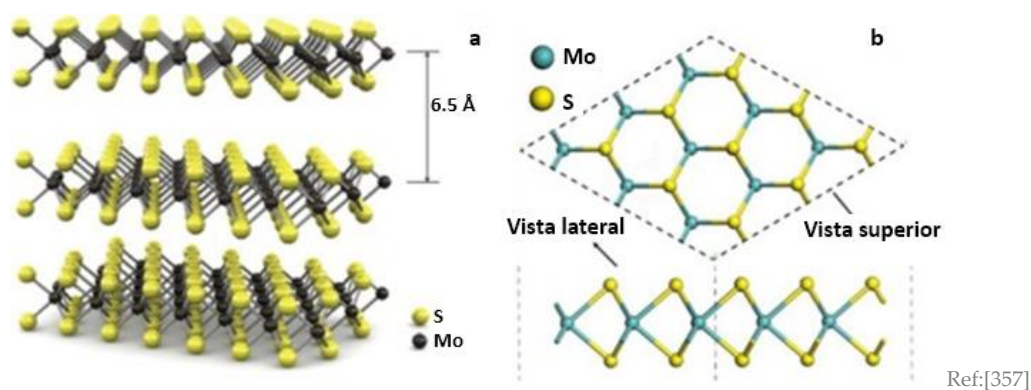
**Figura 3.13.** Esquemático del proceso de síntesis de láminas de MXeno

Las láminas de MXeno utilizadas en este trabajo han sido desarrolladas por el Departamento de Química Física de la Universidad de Zaragoza. Obtuvieron MXenos  $Ti_3C_2T_x$  a partir de  $Ti_3AlC_2$  [352]. Para ello se realizó un proceso de grabado selectivo sobre la capa de Al empleando para ello una suspensión con 20 ml de ácido clorhídrico (HCl) 9 M, 2 g de fluoruro de litio (LiF) y 2 g de  $Ti_3AlC_2$ . Dicha suspensión agitó lentamente con un agitador magnético durante 24 h a 35 °C. Una vez terminó el proceso de agitado, la mezcla se lavó con agua desionizada y se centrifugó hasta que el pH alcanzó un valor de aproximadamente 6. Para obtener el  $Ti_3C_2T_x$  multicapa, el residuo sólido se volvió a dispersar en agua desionizada y se filtró. Obteniendo de esta manera una solución coloidal de láminas de este material. Por último, se centrifugó durante 1 h en un baño de hielo a 3500 rpm. El sobrenadante se empleó posteriormente para el depósito en la membrana del sensor [305].

### 3.3.3.3 Disulfuro de molibdeno

Este tipo de compuestos de azufre considerados como metal de transición, se puede encontrar de manera natural y que puede exfoliarse al igual que el grafito para obtener láminas de disulfuro de molibdeno, confiriéndole características de material semiconductor [353,354]. Este tipo de nanomateriales pertenece a la familia de los dicalcogenuros<sup>27</sup> de metales de transición (TMD) y de entre los diferentes TDMs ( $\text{MoS}_2$ ,  $\text{TiS}_2$ ,  $\text{WS}_2$ ,  $\text{MoSe}_2$ ) el  $\text{MoS}_2$  es el más prometedor debido a su alta relación superficie-volumen, su alto coeficiente de adsorción y sus propiedades eléctricas y químicas en función del espesor [355].

Como se puede observar en la Figura 3.14 son materiales monocapa con un espesor de 3 átomos. Las capas superior e inferior corresponden a átomos de azufre, mientras que la capa intermedia corresponde a átomos de molibdeno [356].



**Figura 3.14.** Estructura de disulfuro de molibdeno. (a) Representación tridimensional de la estructura de  $\text{MoS}_2$ . (b) Estructura de la monocapa de  $\text{MoS}_2$  donde se puede observar desde una vista en planta y una vista lateral

### Síntesis

Por sus similitudes con el grafeno, puede utilizarse algunos de los procesos de síntesis que se describieron para este material y que aparecen en la Figura 3.10, como son la exfoliación mecánica, la exfoliación líquida o CVD, ya descritos en el apartado 3.3.3.1 [356].

De ellos la exfoliación líquida es una buena elección para la fabricación de  $\text{MoS}_2$  de pocas capas, además de que empleando este proceso se generan vacantes de S en las láminas, lo cual es interesante para la detección de gases por comportarse estas vacantes como sitios de adsorción de los gases (descrito en el apartado 3.3.3.1) [358]. En este trabajo se describe el método empleado para la obtención de las láminas de disulfuro de molibdeno, llevado a cabo por el Departamento de Química Física de la Universidad de Zaragoza. Para ello realizó una suspensión de 7.5 mg/ml de polvo de  $\text{MoS}_2$  en N-metil-2-pirrolidona<sup>28</sup> (NMP) para sonicarlos mediante 1h. El NMP es uno de los solventes más

<sup>27</sup> Dicalcogenuro: es un grupo de compuestos químicos que están formados por un anión y un elemento anfígeno (correspondiente al grupo 16 donde se encuentran el oxígeno, azufre, selenio, telurio, polonio y livermorio) [490].

<sup>28</sup> N-metil-2-pirrolidona: es un compuesto orgánico formado por una amida cíclica y pertenece a la clase de solventes apróticos (no aceptan ni donan protones) dipolares [491].

eficientes para realizar el proceso de exfoliación química con el disulfuro de molibdeno [358].

### 3.3.4. Materiales 3D

Los nanomateriales 3D no tienen ninguna limitación de tamaño (ninguna de las tres dimensiones está por debajo de los 100 nm) siempre que permanezcan en la escala nanométrica [297]. Estos pueden estar formados nanocompositos formados por nanomateriales 0D, 1D o 2D, como suspensiones de nanopartículas, haces de nanofibras, multicapas (en el caso de los materiales 2D) o materiales policristalinos, siempre que estén en contacto entre ellos [359]. De entre estos nanocompositos, las NPs tienden a formar agregados debido a que las fuerzas de Van der Waals entre las nanopartículas son inversamente proporcionales a su tamaño [360]. Por ello es importante una buena dispersión de las NPs para evitar en gran medida que estos agregados puedan formarse.

### 3.3.5. Elección de materiales

Para la fabricación de la capa sensible de los sensores empleados durante este proceso se han seleccionado diferentes nanomateriales. Por un lado, se han elegido diferentes óxidos metálicos como el SnO<sub>2</sub> [361,362], ZnO [363,364], TiO<sub>2</sub> [365,366] o ITO [367], que son materiales ampliamente utilizados en sensores de gases y aunque haya muchos menos estudios de otros autores con sensores a temperatura ambiente, han sido los materiales más utilizados en estas características [365,368]. Estos óxidos son materiales semiconductores tipo-n, y se han elegido frente al tipo-p debido a que los electrones tienen una mayor movilidad que los huecos. Además, los primeros muestran una mayor estabilidad que los óxidos tipo-p debido a que estos últimos pueden ver alterada su estequiometría en presencia de oxígeno [369-371].

Cada uno de los óxidos metálicos se han dopado con nanopartículas de metales nobles: Au, Pd, Rh y Pt. Estos cuatro metales han sido ampliamente utilizados como dopantes, en especial el Au y Pt, por lo que se han elegido con la intención de mejorar las capacidades de selectividad de los óxidos metálicos, ya que este es uno de los mayores problemas de los sensores de gases.

En la Tabla 3.2 se muestran trabajos de otros autores en los que se emplean los materiales seleccionados como dopantes en este trabajo para detectar los diferentes gases seleccionados como biomarcadores de enfermedades. El oro ha sido ampliamente utilizado por otros autores para la detección de acetona, aunque también se ha empleado para medir CO.

El paladio, por otra parte, para el compuesto que más se ha utilizado por otros autores ha sido para la detección de H<sub>2</sub>, pero en este trabajo no se mide. De los gases objetivo se ha empleado para detectar CO y etanol. El platino ha sido utilizado en trabajos previos en la detección de NO<sub>2</sub> o CO, mientras que el rodio se ha empleado en la detección de acetona,

**Tabla 3.2.** Trabajos previos en los que se han empleado los dopantes seleccionados en este trabajo para la detección de los gases objetivo

Dopante	Gas Objetivo	Citas bibliográficas
	Acetona	[372-376]
Au	CO	[377-379]

	NO	[367,380]
Pd	CO	[381–383]
	Etanol	[384–389]
Rh	Acetona	[390,391]
Pt	NO <sub>2</sub>	[392,393]
	CO	[392,394,395]

El NO<sub>2</sub> es de los biomarcadores seleccionados el más reactivo, por lo que los óxidos metálicos empleados responden cuando se encuentran en presencia de este sin necesidad de añadir dopantes. Con el dopado se observará si se reduce en cierta medida su respuesta en comparación con otros gases. Cabe destacar que la mayoría de los trabajos consultados trabajan a temperaturas por encima de los 100 °C, por lo que algunas de estas respuestas pueden cambiar en función del dopante y de la influencia del LED UV en la desorción.

A temperatura ambiente se han encontrado algunos trabajos previos donde utilizan sensores de ITO [367] o de Zn+Au [380] para la detección de NO. Otros autores han utilizado SnO<sub>2</sub>+Pt para la detección de CO [396–398] o SnO<sub>2</sub> sin dopar para la detección de NO<sub>2</sub> [399].

### 3.4. Técnicas de fabricación de sensores

En este apartado se describirán las distintas técnicas de fabricación de sensores empleadas, así como los equipos utilizados en cada caso para la fabricación de las nanoestructuras y funcionalización de la membrana sensible del sensor.

El empleo de las técnicas que se presentan a continuación presenta ciertas ventajas frente a otros métodos de fabricación empleando los mismos materiales. La utilización de nanoestructuras aporta características únicas como una alta relación superficie/volumen y porosidad del material, lo cual favorece la adsorción del gas que se esté estudiando en cada caso por parte del material. Además, estas nanoestructuras también confieren una mayor flexibilidad en la superficie del sensor que con otros métodos de fabricación.

De entre las distintas técnicas de fabricación de nanoestructuras que se pueden encontrar, estas se podrían clasificar en dos grandes tipos en función del enfoque empleado para la creación de estas. Por un lado, estaría el enfoque *top-down* en el cual se utilizan herramientas para la fabricación de nanoestructuras, controladas por parámetros experimentales externos, partiendo de dimensiones mayores para reducirse con estos procesos a los valores deseados [400,401]. Por otra parte, estaría el enfoque *bottom-up* en el cual se utilizan métodos en los cuales se busca que se construyan los conjuntos de nanoescala haciéndolos crecer átomo a átomo [402,403].

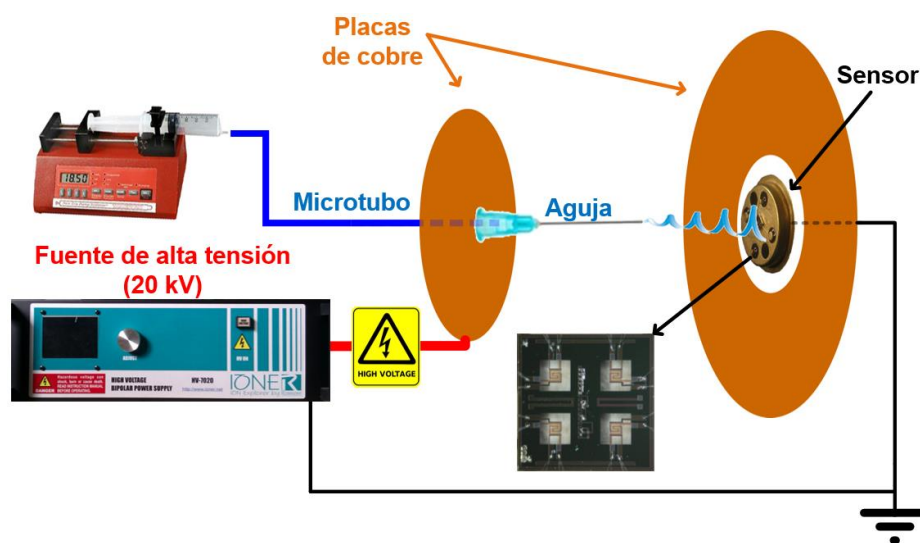
De la gran cantidad de técnicas de fabricación disponibles en este trabajo se han empleado técnicas de fabricación de nanosensores como las electrohidrodinámicas (electrohilado, *electrospray*) o el *drop-casting*, las cuales corresponden a métodos con enfoque *top-down*. Y por el otro, el CVD se engloba dentro de los métodos *bottom-up*. Estas técnicas se describirán a continuación [403].

#### 3.4.1. Técnicas electrohidrodinámicas

Conjunto de técnicas que se caracterizan por la utilización de campos eléctricos los cuales se aplican a fluidos conductivos, mediante las cuales se pueden fabricar

nanoestructuras. La diferencia de potencial aplicada debe ser suficientemente fuerte para superar las fuerzas de tensión superficial en la disolución/suspensión empleada y conseguir que el material se proyecte sobre el colector, lugar donde se encuentra el sensor [404–407]. Este conjunto de técnicas ha sido empleado en este trabajo para generar capas sensibles sobre los sustratos de medida.

En la Figura 3.15 se muestra un esquema básico que resume el proceso de fabricación de estas nanoestructuras [408]. Se coloca la preparación en una jeringa conectada a una aguja metálica (con la punta roma) que se encuentra en el emisor y se aplica un campo eléctrico entre este y el colector, como se puede observar en la Figura 3.15. El flujo es controlado por una bomba, en la cual se coloca la jeringa.



**Figura 3.15.** Esquema del montaje de laboratorio empleado para fabricación de nanoestructuras a través de electrohilado

En función de las condiciones electrodinámicas empleadas y las características de la preparación utilizada se puede hablar de electrohilado o *electrospray*, técnicas que se describen a continuación. Con la variación de dichos parámetros puede obtenerse distintas nanoestructuras y de diferentes tamaños y espesores como nanofibras, nanocintas, películas delgadas de nanopartículas, etc.

Cabe destacar que este conjunto de técnicas permite que el dispositivo de depósito se pueda colocar en posición vertical u horizontal, siendo esta última configuración la que se observa en el esquema de la Figura 3.15 y el que se ha utilizado en este trabajo. Cabe destacar que la utilización de montaje en posición vertical presenta la desventaja de que nanoestructuras con un tamaño superior al deseado o restos de la preparación podrían caer por efecto de la gravedad y no se proyectarán sobre el sustrato, evitando que este pueda romperse [409].

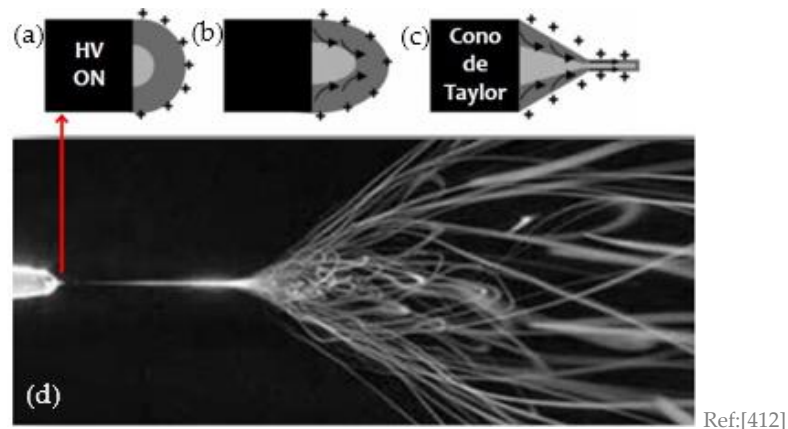
#### 3.4.1.1 Electrohilado

Esta es una técnica que permite la obtención de nanofibras (NFs) por medio del estiramiento uniaxial de una disolución viscoelástica a través de la aplicación de un campo eléctrico, pudiendo obtener fibras que oscilan entre decenas de nanómetros hasta de algunos micrómetros [408].

Cuando la disolución es bombeada a través de la aguja metálica colocada en el emisor y se le aplica el campo eléctrico entre este y el colector, se formará en la punta de la aguja un menisco. Conforme este se va cargando, comenzará a estirarse, como se puede observar en la Figura 3.16.b. Bajo ciertas condiciones, cuando las fuerzas de repulsión electrostáticas superan a la tensión superficial se genera lo que se conoce como cono de Taylor, emitiendo un fino chorro o *jet* hacia el colector. Si estas condiciones que se han alcanzado pueden mantenerse y el flujo de disolución que llega a la aguja metálica es constante este proceso puede mantenerse en el tiempo [408].

Por lo tanto, el fluido continúa avanzando desde el emisor al colector manteniéndose en un régimen lineal, debido a que el flujo de corriente de la superficie de la disolución se mantiene. En un momento dado, cuando se ha alejado suficientemente de la punta de la aguja y ha comenzado a evaporarse parte del disolvente, el *jet* está sujeto a variadas fuerzas con efectos opuestos lo que provoca que este se rompa en ramificaciones debido a estas inestabilidades (denominada inestabilidad de Rayleigh) [410]. La elongación del *jet* y la evaporación del disolvente genera cambios en el balance que había en el régimen lineal entre las fuerzas electrostáticas y la tensión superficial. Posteriormente estas nanofibras creadas se depositan sobre el colector, donde se encuentra el sensor que se desea funcionalizar [411].

En la Figura 3.16 se puede observar este proceso descrito, desde la formación del menisco inicial, como bajo ciertas condiciones se forma el cono de Taylor. Por último, como debido a las inestabilidades de Rayleigh el *jet* se rompe en ramificaciones aleatorias que se depositan sobre el colector.



**Figura 3.16.** Proceso de formación de las nanofibras. (a) Formación del menisco cargado. (b) Gota estirada fruto de la repulsión electrostática y la tensión superficial. (c) Formación del cono de Taylor. (d) Imagen completa del proceso

Para poder realizar este proceso con garantías y que sea repetitivo se han de controlar una serie de parámetros, a través de los cuales se puede modificar la geometría de las nanoestructuras que se depositen, así como su espesor y longitud. En todos los casos, existe un rango entre los cuales se puede modificar cada parámetro y mantener un régimen de estabilidad del proceso. Estos parámetros se describen a continuación [408,412]:

- Composición de la disolución. Es necesario controlar las proporciones de la disolución que se desea utilizar, debido a que si tiene una baja o alta viscosidad

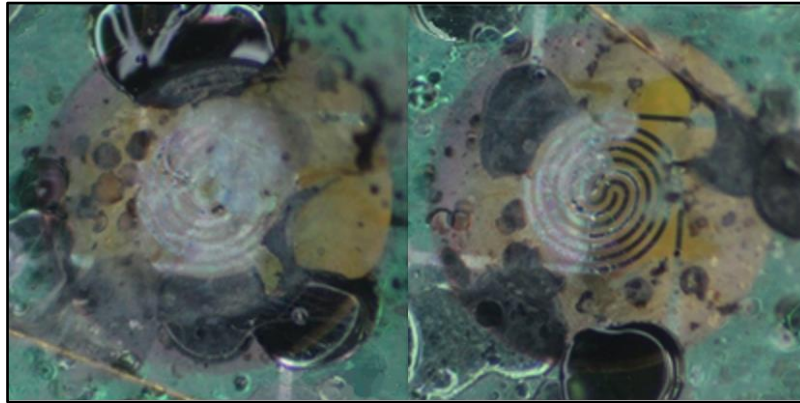
dificultará alcanzar las condiciones estables para que se forme el cono de Taylor. Una alta viscosidad de la disolución puede provocar atascos en la aguja metálica o en el tubo que conecta esta con la jeringa y por el contrario una baja concentración del polímero puede provocar que las fibras se rompan en gotas antes de llegar al sensor.

- Conductividad de la disolución. También es importante controlar la conductividad de la disolución, ya que en función de esta se deberán modificar otros parámetros en el montaje de laboratorio. Una alta conductividad está asociada a fibras más delgadas, mientras que una baja conductividad a fibras con mayor espesor.
- Voltaje. Este es uno de los parámetros más importantes del proceso. En la mayoría de los casos se puede observar que un incremento en el voltaje genera NFs más finas debido a una reducción en la relación superficie del *jet* (y por tanto tensión superficial) con respecto al campo eléctrico generado.
- Flujo de salida. Un flujo mayor está relacionado con un incremento del diámetro de las fibras, pero también con un incremento de los defectos en estas. Por lo tanto, un flujo más bajo nos permitiría obtener fibras más finas y además un proceso de depósito más estable debido a que el disolvente tendría más tiempo para evaporarse. Por otro lado, fibras demasiado gruesas pueden no llegar al colector por ser demasiado pesadas.
- Distancia entre emisor y colector. Al igual que en los casos anteriores una mínima distancia es requerida para conseguir la formación estable de nanofibras. En general la mayoría de los autores coinciden en que una mayor distancia promueve una formación más eficiente de las NFs por tener más tiempo para que se evapore el disolvente y se produzca un mayor estiramiento de estas. Pero, una distancia demasiado elevada puede provocar que el campo eléctrico sea débil y que las nanofibras caigan debido a su peso. Por el contrario, una distancia pequeña puede que no sea suficiente para que se formen las NFs correctamente.
- Tiempo de depósito. En función del tiempo en el que se estén generando NFs, mayor cantidad de material se depositará y más gruesa será la capa sensible.
- Diámetro de la aguja. El diámetro de la aguja influye directamente sobre el diámetro de las nanofibras.
- Parámetros ambientales. La humedad relativa (HR) ambiente influye también en la formación de las NFs. Una HR elevada puede favorecer la aparición de poros en la superficie de las nanofibras.

Controlando estos parámetros pueden obtenerse distintos tipos de nanoestructuras que pueden ser útiles para diferentes aplicaciones. Por ejemplo, pueden obtenerse NFs aplanadas o cintas, morfología que se atribuye a una evaporación desigual del disolvente. O también fibras ramificadas, fruto de una mayor inestabilidad en el chorro y por tanto que a su vez se produzcan pequeños chorros que aparecen en la superficie del *jet* principal.

En algunos casos, el descontrol de ciertos parámetros puede ocasionar que aparezcan defectos que pueden empeorar la calidad de las nanoestructuras depositadas, como ya se ha comentado anteriormente. También, durante este proceso se han encontrado otros defectos como el depósito de gotas en la superficie del sensor,

ocasionando en algunos casos la rotura de la membrana o contactos de este, si la gota impacta sobre estos. Este problema puede observarse en la Figura 3.17, donde se muestra la membrana de un sensor donde se han depositado gotas durante el proceso de fabricación de nanofibras.



**Figura 3.17.** Ejemplos de membranas de un sustrato del CNRS después del proceso de depósito de nanofibras donde se han depositado gotas de la disolución sin evaporar (imágenes obtenidas mediante microscopía óptica)

#### 3.4.1.2 *Electrospray*

Esta es una técnica electrohidrodinámica empleada en la fabricación de sensores, la cual permite atomizar suspensiones en partículas líquidas muy finas por la aplicación de un campo eléctrico.

Al igual que sucedía en el electrohilado, la diferencia de potencial aplicada entre emisor y colector provoca que el menisco que se forma en la punta del capilar se estire en la dirección del campo por acción de este y por la acumulación de cargas eléctricas en la superficie del fluido.



Ref:[413]

**Figura 3.18.** Dinámica de formación del cono de Taylor y posterior rotura del chorro en spray

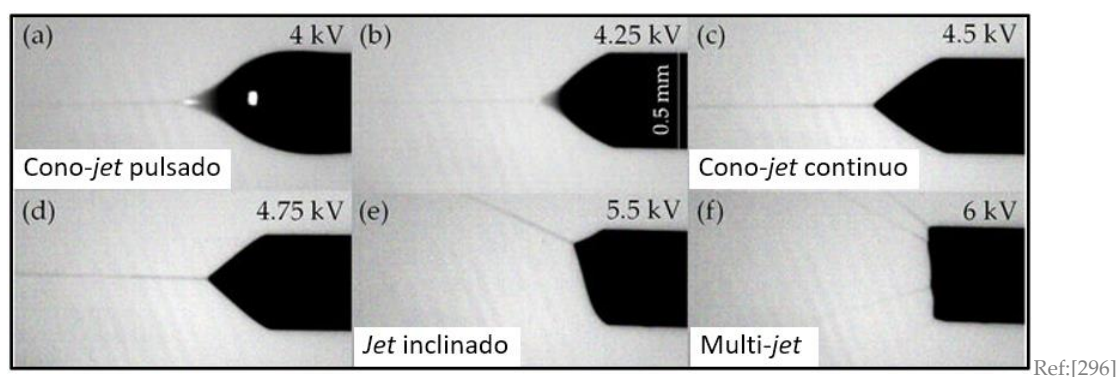
Bajo ciertas condiciones, en las que se rompe el equilibrio entre la tensión superficial y la carga eléctrica, se genera el cono de Taylor (descrito en el apartado 3.4.1.1) y un chorro se proyecta sobre el sensor. Aguas abajo, debido a la inestabilidad de Rayleigh el *jet* se rompe en gotas, que son las que se proyectan sobre el sensor, como se puede

observar en la Figura 3.18. Para que el proceso pueda realizarse a lo largo del tiempo, al igual que en el electrohilado se debe suministrar un caudal constante. El solvente puede acabar evaporándose durante el vuelo y por lo tanto llegar solo el material suspendido al sustrato. El montaje básico para realizar el *electrospray* puede observarse en la Figura 3.15 [414]. En esta técnica influyen diferentes parámetros que se describen a continuación:

- Propiedades de la suspensión. Las propiedades físicas influyen en el tamaño y dispersión del espray. Además, un solvente con una alta volatilidad permite que este se evapore en el vuelo del espray, permitiendo que únicamente se deposite el material disuelto/suspendido, evitando la acumulación de gotas [415,416].

Otros factores como la distancia entre el colector y emisor, el campo eléctrico, caudal suministrado o diámetro interno de la aguja permiten controlar el proceso para que permanezca en un régimen de funcionamiento estable, y por tanto obtener una dispersión uniforme del espray en la superficie del sustrato.

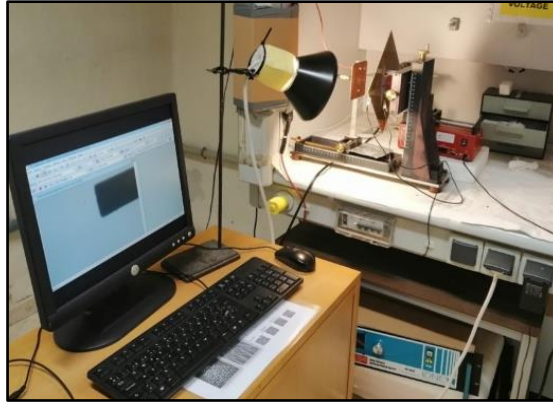
En la Figura 3.19 se observa cómo afecta la variación del voltaje aplicado entre emisor y colector a la formación del cono de Taylor. Cómo se inicia con un cono pulsado hasta que se alcanza el valor de voltaje idóneo y se forma un cono de Taylor estable. Si se continúa subiendo el valor de voltaje, este vuelve a entrar en una zona de inestabilidad donde el *jet* comienza a moverse y no permanece en paralelo a la aguja. Por último, a voltajes más elevados, se forma un menisco del que surgen múltiples *jets*.



**Figura 3.19.** Imágenes del proceso de depósito por *electrospray* de una suspensión de grafeno donde se observan diferentes comportamientos con la modificación del campo eléctrico aplicado entre emisor y colector. (a–c) Transición del *jet* desde un régimen pulsado a estable. (d–e) Régimen inestable una vez se ha superado el voltaje en el que se encontraba el cono con un comportamiento estable. (f) Formación de un menisco con múltiples *jets*

### 3.4.1.3 Montaje de laboratorio

Para realizar el depósito de nanoestructuras en la superficie del sensor se ha utilizado el montaje que se observa en la Figura 3.20. A continuación, se describen los distintos equipos necesarios para realizar los diferentes procesos electrohidrodinámicos. Este montaje sigue la misma estructura ya descrita en el modelo simplificado de la Figura 3.15.



**Figura 3.20.** Montaje de laboratorio para realizar electrohilado y *electrospray*

### Fuente de alto voltaje

Para generar la diferencia de potencial entre el emisor y el colector se ha utilizado la fuente de alto voltaje Ioner HV-7020 (fabricada por RAMEN S.A., Madrid, España), la cual permite suministrar de manera precisa hasta 20 kV, pudiéndose configurar a través de la pantalla táctil que incorpora (Figura 3.21).



**Figura 3.21.** Fuente de alto voltaje de 20 kV fabricada por RAMEN S.A.

### Cámara para las técnicas electrohidrodinámicas

Para poder visualizar si el proceso se está realizando de forma correcta se utiliza una cámara modelo DMK-23UP1300 (fabricada por *The Imaging Source Europe GmbH*, Bremen, Alemania), cuyo sensor es de tipo CMOS Python monocromático con una resolución máxima de 1280 x 960 (1.3 MP). Se emplea un objetivo Fujinon HF75HA 1-b de 75 mm (*Fujifilm*, Tokio, Japón). Esta cámara se conecta por USB 2.0 e incorpora un software para poder visualizar la imagen a través del pc (Figura 3.22).

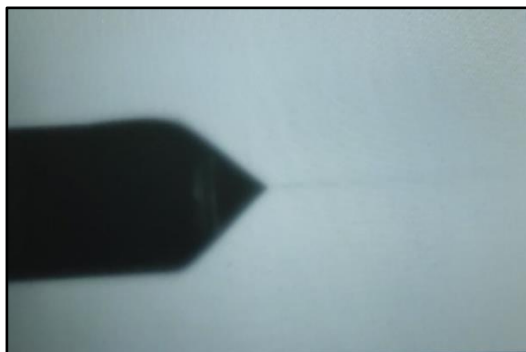


Ref:[417]

**Figura 3.22.** Cámara CMOS modelo DMK-23UP1300 de 1.3 MP fabricada por The Imaging Source

Esta cámara incorpora un software de control, con la que poder verificar que el proceso se está realizando de forma correcta. En la Figura 3.23 se observa una imagen

obtenida con la cámara, donde se puede observar la punta de la aguja, la formación del cono de Taylor y en el extremo el chorro eyectado.



**Figura 3.23.** Imagen obtenida con la cámara DMK-23UP1300 durante el proceso de depósito con *electrospray*

### Microbomba

Se utilizó la microbomba NE-1000 (fabricada por *New Era Pump Systems Inc*, Nueva York, EE. UU.), la cual permite emplear jeringas desde  $\mu\text{L}$  hasta 60 mL, con velocidades de infusión que oscilan desde  $0.73 \mu\text{L/h}$  hasta 2100 mL/h. Permite generar diferentes programas de bombeo o modificar los parámetros mediante el panel de control que incorpora, como se observa en la Figura 3.24. La carga de la jeringa debe hacerse de forma manual.

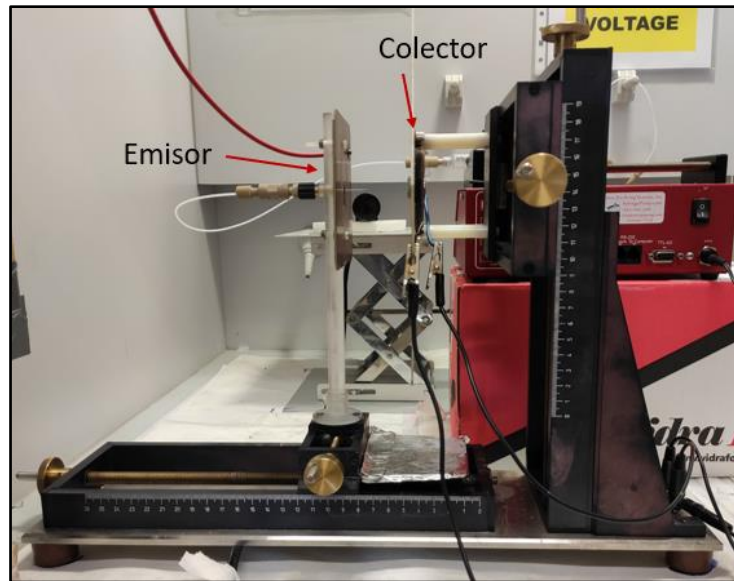


Ref:[418]

**Figura 3.24.** Microbomba NE-1000 con capacidad para utilizar con jeringas de hasta 60 mL y velocidades de infusión que oscilan entre  $0.73 \mu\text{L/h}$  y 2100 mL/h, fabricado por *New Era Pump Systems*

### Soporte

Para poder colocar el emisor y el colector se utiliza este soporte metálico desarrollado por los grupos NOySI y grupo de Tecnología de Sensores Avanzados (SENSAVAN) del CSIC. Como se observa en la Figura 3.25, dicho soporte consta de dos placas donde se colocan una aguja hipodérmica con la punta roma y el sensor donde se depositarán las nanoestructuras. Ambas placas están conectadas a la fuente de alto voltaje para generar la diferencia de potencial. Dicha estructura permite la movilidad de las dos placas (emisora y colectora) mediante varios tornillos sin fin con los que poder ajustar la posición de ambas y enfrenar la aguja y el sensor a depositar.



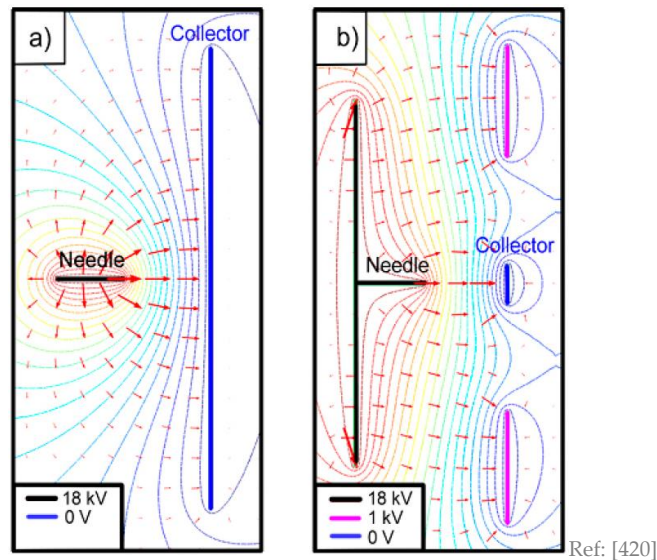
**Figura 3.25.** Soporte metálico donde se colocan el emisor y el colector para el depósito de nanoestructuras

### Placa conductora

En este sistema se emplean dos placas conductoras de cobre colocadas en el emisor y el colector. En esta es donde se coloca el sensor para el depósito de material. Como ya se ha comentado anteriormente esta placa se conecta a tierra para que el campo eléctrico fluya desde la punta de la aguja al sensor. Teniendo en cuenta que el área donde se desean depositar las nanoestructuras es muy pequeña es necesario ajustar la posición de la aguja, para que en el caso del depósito de nanofibras, se evite que estas puedan romperse al manipular posteriormente el sensor. Generalmente para conseguir este enfoque se emplea un sistema de lentes electrostáticas, el cual tiene electrodos anulares entre la aguja y el sustrato. En este caso, se ha utilizado un sistema más simple, el enfoque en el plano [419].

En un trabajo previo realizado en el grupo NOySI se llevó a cabo un estudio para verificar este sistema de enfoque plano propuesto. Para ello, como se muestra en la Figura 3.26 se realizó una simulación empleando el software Comsol (*COMSOL Group*, Estocolmo, Suecia). En el estudio se tuvo en cuenta la morfología del montaje (aguja, placa conductora, distancia y voltaje aplicado). En este estudio se realizaron dos simulaciones, la primera (Figura 3.26a) donde se emplea el método tradicional de depósito, donde se observa que la distribución de las líneas de campo llega perpendiculares a la placa colector y se distribuyen de forma uniforme. Y la segunda (Figura 3.26b) donde se emplea el método de enfoque plano propuesto, donde se observa como las líneas de campo se concentran hacia el sensor [420].

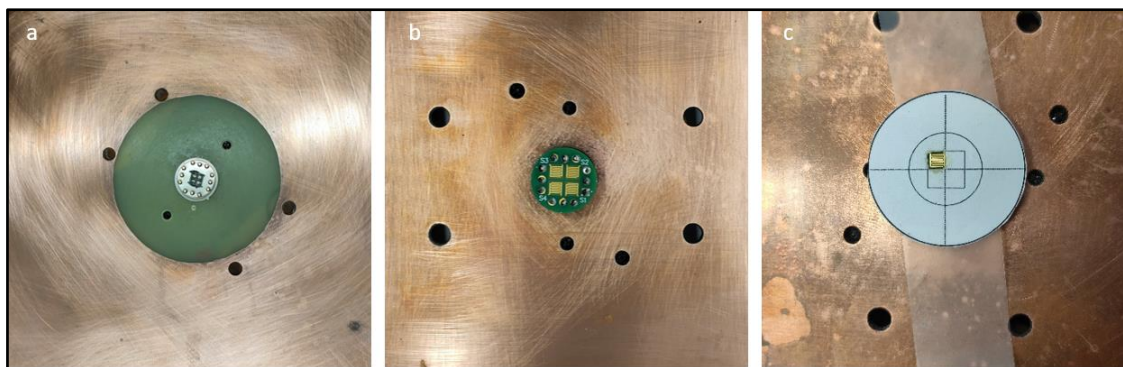
En esta simulación también puede observarse la diferencia en el comportamiento de las líneas de campo eléctrico cuando en el emisor se coloca únicamente la aguja hipodérmica (Figura 3.26a) y cuando se añade una placa en contacto con la aguja y ambas conectadas a la fuente de tensión (Figura 3.26b).



**Figura 3.26.** Simulación realizada en Comsol, de las líneas equipotenciales y de dirección e intensidad del campo eléctrico. (a) electrohilado empleando el método habitual sin enfoque. (b) Montaje empleando el sistema de enfoque plano

Para llevar a cabo este método se desarrolla una placa conductora de cobre con una región aislante alrededor del sensor. Con este sistema se consigue que las nanofibras no se depositen fuera de la zona del sensor, por ello se ha optado por emplear esta configuración en la fabricación de sensores por electrohilado (Figura 3.27a).

Por otro lado, para realizar el depósito por *electrospray* es indiferente utilizar una configuración u otra, ya que en este caso no se corre el riesgo de que el material depositado pueda romperse, además de que la distancia entre electrodos es menor que en el caso del electrohilado. En este caso, se utiliza una máscara en papel que se adhiere a la placa conductora para poder depositar diferentes materiales en cada una de las membranas del sensor (Figura 3.27b).

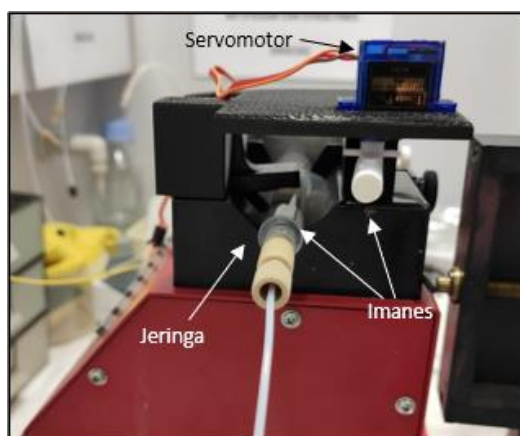


**Figura 3.27.** Placas de cobre empleadas en el depósito por técnicas electrohidrodinámicas. (a) Placa empleada en el proceso de electrohilado que emplea el enfoque en el plano para focalizar el proceso. (b) Placa empleada en el proceso de *electrospray* con un sensor de la UEx. (c) Placa empleada para el *electrospray* con el sensor y la máscara

Dicha máscara no puede utilizarse para el depósito de nanofibras de distintos materiales ya que, al retirar la máscara, una vez terminado el proceso, podríamos romper o levantar las nanofibras depositadas.

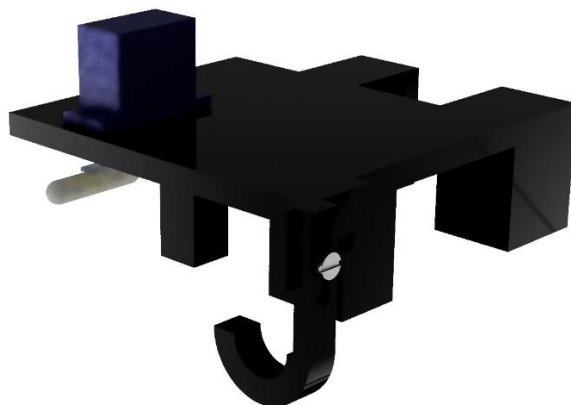
### Agitador magnético para la bomba

Las muestras depositadas mediante *electrospray* son suspensiones no viscosas y por tanto las nanopartículas dispersas en esta tienden a precipitar y no mantenerse en suspensión. Cuando la jeringa se coloca en la bomba con la dispersión a depositar, las nanopartículas precipitan con el paso del tiempo y por tanto se modifica la concentración del óxido metálico con respecto al solvente. Para ello se ha diseñado un agitador magnético que se coloca en la bomba encima de la jeringa y así poder mantener las NPs en suspensión, como se observa en la Figura 3.28.



**Figura 3.28.** Agitador magnético para mantener en suspensión el soluto en el interior de la jeringa durante el proceso de depósito

El agitador magnético está compuesto por un soporte diseñado en 3D con el programa Fusion 360 (*Autodesk*®, California, EE. UU.), cuyo diseño se observa en la Figura 3.29, e impreso en ácido poliláctico (PLA). Este soporte sustenta un micro servo modelo SG90 (*TowerPro*) con un torque de 1.2 kg/cm a 4.8 V de alimentación. Este se controla con un Arduino UNO R3 (*Arduino AG*) la cual integra el microcontrolador ATmega328P (*Microchip Technology Inc.*, Arizona, EE. UU.). Se coloca un imán en el interior de la jeringa junto con la suspensión y otro en el extremo del eje del servo, con cuyo movimiento se agita el primero. Se determinó la velocidad y la posición óptimas para conseguir que el soluto se mantenga en suspensión, pero sin afectar al flujo que se impulsa a través del tubo.



**Figura 3.29.** Render del diseño 3D hecho con Fusion 360 del agitador magnético para colocar en la jeringa durante el proceso de *electrospray*

### Instrumentos auxiliares

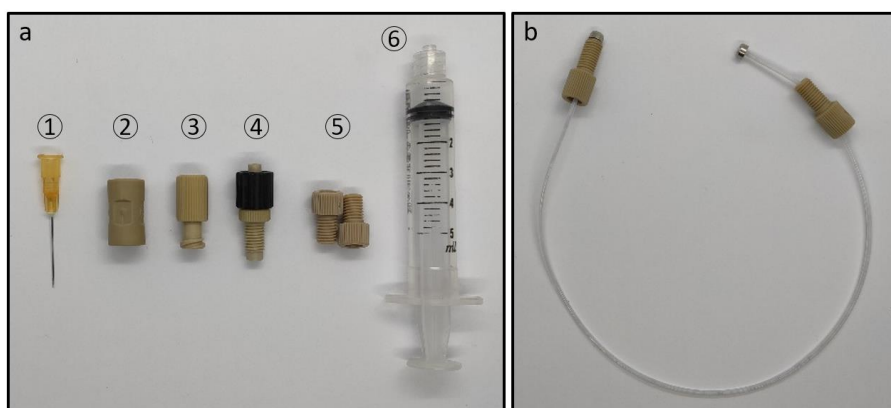
También se han utilizado diferentes componentes los cuales se enumeran en la Figura 3.30, los cuales se describen a continuación.

1. Aguja hipodérmica 25G de acero inoxidable con la punta roma modelo Neolus NN-2525R (fabricada por *Terumo Europe S.L.*, Leuven, Bélgica) con un diámetro interior de 300  $\mu\text{m}$ .
2. Adaptador de polietere tercetona (PEEK) con dos conexiones roscadas  $\frac{1}{4}$ -28 hembra (suministrado por *Thermo Fisher Scientific Inc*, Massachusetts, EE. UU.).
3. Adaptador de PEEK con conexiones roscadas  $\frac{1}{4}$ -28 hembra a *Luer Lock*<sup>29</sup> (*Thermo Fisher Scientific Inc*).
4. Adaptador de PEEK con conexiones roscadas  $\frac{1}{4}$ -28 macho a *Luer Lock* para roscar la aguja hipodérmica (fabricado por *IDEX*, Illinois, EE. UU.).
5. Unión P-703 PEEK de 0.050 a 1/8 in con rosca macho de  $\frac{1}{4}$ -28 (*Thermo Fisher Scientific Inc*).
6. Jeringa de 5 ml fabricada en PE con émbolo de caucho y conexión *Luer Lock* (suministrada por *RS Components*, Corby, Reino Unido).

En la Figura 3.30b puede observarse el microtubo de politetrafluoroetileno (PTFE) 0.81x1.63 mm, diámetro externo de 1/16 in (*Thermo Fisher Scientific Inc*). Se muestran también las férulas utilizadas para fijar la unión de plástico al extremo del tubo y sellar la conexión, de 1/16 in, fabricadas en PTFE y acero inoxidable (*Omnifit*, Cambridge, Reino Unido).

#### 3.4.1.4 Preparación de muestras y proceso de depósito con electrohilado y *electrospray*

A continuación, se describen los compuestos empleados en las diferentes muestras y el proceso de preparación para cada caso indicando, así como las condiciones empleadas para cada una de las preparaciones.



**Figura 3.30.** Instrumentos auxiliares utilizados en el montaje de laboratorio para realizar el electrohilado. (a) Se muestran distintos componentes utilizados como aguja, jeringa, racores y uniones. (b) Se puede observar el tubo con los racores de plástico que conecta la jeringa con la aguja

<sup>29</sup> *Luer Lock*: es un sistema que se emplea para bloquear la sujeción de la jeringa y la aguja, evitando fugas [492].

## Electrohilado

Para preparar las disoluciones con las que posteriormente se han depositado nanofibras se utilizan como materiales:

- Acetato de alcohol, PVA (*Sigma Aldrich*) con más de un 99% de pureza.
- Tetracloruro de estaño pentahidratado, (*Sigma Aldrich*) con más de un 99% de pureza.
- Agua desionizada.
- Grafeno prístino en una suspensión de isopropanol a una concentración  $10^{-1}$  mg/ml (ENEA), descrito en el apartado 3.3.3.1.

La proporción de PVA/H<sub>2</sub>O/SnCl<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O se obtuvo de forma experimental, probando diferentes valores para determinar con qué parámetros se obtiene una disolución con valores de conductividad y viscosidad idóneos para este proceso. En la Tabla 3.3 se pueden observar las diferentes muestras preparadas y las proporciones seguidas en cada uno de los casos.

Las muestras P1 a P5 corresponden a pruebas realizadas para determinar con qué porcentaje de PVA y proporción de SnCl<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O/PVA+H<sub>2</sub>O se obtiene un proceso de electrohilado más estable. Las muestras de la 0 a la 10 son las que se han depositado en sensores para determinar su respuesta posteriormente.

En primer lugar, se deshace el polímero en el agua, añadiendo este de forma progresiva para facilitar la mezcla. Una vez se ha añadido todo el PVA, se coloca en el agitador magnético a 90 °C a 40 rpm durante 30 min, para obtener una mezcla heterogénea. Una vez pasados los 30 min se deja enfriar, mientras se continúa agitando.

En segundo lugar, cuando se ha enfriado del todo la mezcla PVA-H<sub>2</sub>O, se pesa de nuevo la mezcla para añadir el agua que haya podido evaporarse durante el proceso anterior. Posteriormente, se añade el cloruro de estaño (SnCl<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O) a la mezcla. Por último, en el caso de que a la muestra se le vaya a añadir algún dopante se realiza cuando ya está disperso el cloruro de estaño [421].

**Tabla 3.3.** Muestras preparadas para depositar utilizando electrohilado (% en peso)

Muestra	H <sub>2</sub> O	PVA	SnCl <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O	Dopante (PG)
P1	4.45 g	0.55 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0.50 g):PVA+H <sub>2</sub> O (1:10)	
P2	4.46 g	0.55 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (1.51 g):PVA+H <sub>2</sub> O (3:10)	–
P3	4.47 g	0.56 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (2.01 g):PVA+H <sub>2</sub> O (4:10)	–
P4	4.40 g	0.61 g (12%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0.52 g):PVA+H <sub>2</sub> O (1:10)	
P5	4.40 g	0.61 g (12%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (1.02 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	
0	35.6 g	4.40 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (8.01 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	–
1	5.34 g	0.66 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (1.20 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	2.05·10 <sup>-4</sup> g (100 ppm)
2	3.71 g	0.46 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0.83 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	2.80·10 <sup>-4</sup> g (1000 ppm)
4, 5, 6	3.76 g	0.46 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0.84 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	2.80·10 <sup>-3</sup> g (1%)
7, 7.2, 9	26.9 g	3.30 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (6.00 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	2.05·10 <sup>-4</sup> g (100 ppm)
8, 8.2, 10	3.71 g	0.46 g (11%)	SnCl <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (0.83 g):PVA+H <sub>2</sub> O (2:10)	2.80·10 <sup>-4</sup> g (1000 ppm)

Se deja agitando la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente y 40 rpm, para eliminar las posibles burbujas que se hayan formado durante el proceso y que después podrían provocar problemas en el depósito. La conductividad de la disolución debe

tener un valor aproximado de 300 mS/cm y la viscosidad debe tener un valor comprendido entre 300 y 700 P, preferiblemente un valor intermedio entre ambos.

Una vez se tiene preparada la disolución y empleando el montaje ya descrito en el apartado 3.4.1.3, se procede al depósito de las nanoestructuras sobre la superficie del sensor. Los valores de voltaje de la fuente, caudal suministrado por la bomba y la distancia emisor-colector se han obtenido de forma experimental probándose distintas configuraciones. En la Tabla 3.4 describen los parámetros utilizados para el depósito de cada una de las muestras.

**Tabla 3.4.** Condiciones de depósito por electrohilado para cada una de las muestras descritas en la Tabla 3.3

Disolución *	Distancia sustrato-aguja (cm)	Voltaje fuente (kV)	Caudal ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	Tiempo depósito (min)
0	6	16.5	2	25
1	5	19.0	1.5	20
2	5	19.0	1.5	20
4	5	19.0	1.5	20
5	6	19.0	2	20
6	5	19.0	1.5	20
7	6	19.0	2	20
8	6	19.0	2	20
9	6	19.0	1.5	20
10	6	19.0	1.5	20

\* Las disoluciones empleadas en esta tabla son las descritas en la Tabla 3.3

Una vez se han depositado las nanoestructuras se realiza un tratamiento térmico a temperaturas entre 450–500 °C durante 24 h para eliminar el componente polimérico y el cloro que incorpora el  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ . Para realizar este proceso, si el depósito se realiza sobre sustratos del CNM o del CNRS se emplea la resistencia de calefacción que incorporan. Si se lleva a cabo sobre sustratos de Si el tratamiento térmico se lleva a cabo con el horno tubular descrito en el apartado 3.5. No se ha podido depositar nanoestructuras con este método en sensores de la UEx por la imposibilidad de hacer el tratamiento térmico necesario, ya que no incorporan una resistencia calefactable y el FR4 del que se componen no soporta los 500 °C al que deben someterse si se introdujesen en el horno tubular.

### Electrospray

A continuación, se describen los diferentes materiales empleados para la preparación de las muestras que se depositaron mediante *electrospray*:

- Etanol absoluto (>99.7%) (*Sigma Aldrich*).
- 2-propanol puro (>99.1%) (Poch S.A., Varsovia, Polonia).
- Acetona (>99.5%) (*Panreac Química S.L.U.*, Barcelona, España)
- Nanopartículas de óxido de estaño IV ( $\text{SnO}_2$ ) de un tamaño inferior a 100 nm (*Sigma Aldrich*).
- Nanopartículas de óxido de indio y estaño, ITO ( $\text{In}_2\text{O}_3/\text{SnO}_2$ ) utilizadas son de un tamaño menor a 30 nm, verificación realizada por SEM. La proporción entre el óxido de indio y el de estaño es de 9:1 respectivamente (*Sigma Aldrich*).

- Nanopartículas de óxido de titanio IV (TiO<sub>2</sub>) de un tamaño inferior a 25 nm y una pureza del 99.7% (*Sigma Aldrich*). La superficie específica es de 45 a 55 m<sup>2</sup>/g.
- Nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) de un tamaño inferior a 100 nm y una pureza en torno al 80% (*Sigma Aldrich*). La superficie específica es de 10 a 25 m<sup>2</sup>/g.

Para la realización del *electrospray* se utilizan muestras no viscosas utilizando solventes con una alta volatilidad para que este se evapore en el proceso de vuelo de la muestra entre el emisor y el colector, evitando que se depositen gotas de suspensión en la superficie del sensor que pueda romperlo. Además, también hay que tener en cuenta la capacidad del solvente para mantener el soluto en suspensión más tiempo sin precipitar. En la Tabla 3.5 se especifican diferentes parámetros de los solventes empleados. En la volatilidad influyen tres factores: la presión de vapor, la temperatura de ebullición y el calor latente del compuesto. Para que un compuesto sea volátil debe tener una elevada presión de vapor, un bajo punto de fusión, y bajo calor latente de vaporización [422].

**Tabla 3.5.** Parámetros de diferentes solventes polares: tensión superficial, presión de vapor, temperatura de ebullición y volatilidad

Solvente	Tensión superficial (mN/m) *	Presión de vapor (mmHg) *	Temperatura ebullición (°C) **	Calor latente de vaporización (kJ/kg)
Agua	72.8	17.5	100	2256 [423]
Isopropanol	21.2	33	82	666 [424]
Etanol	22.8	44.6	78	846 [423]
Acetona	22.8	184	56	518 [423]

\*Tensión superficial y presión de vapor a 25 °C (Datos obtenidos a partir de “*WolframAlpha: Chemistry*”).

\*\*Temperatura de ebullición a 760 mmHg (Datos obtenidos a partir de “*WolframAlpha: Chemistry*”).

Se realizaron diferentes experimentos utilizando agua, acetona, etanol e isopropanol, para determinar con cuál de ellos se obtenían los mejores resultados en el depósito. El agua se descartó, aunque se encuentre en un rango medio de volatilidad es más baja que la del resto de solventes.

Aunque la acetona tiene una volatilidad alta, se observó experimentalmente que el soluto se mantenía mayor tiempo en suspensión en una suspensión con etanol, además de que el etanol ha sido el solvente que más estable se ha mostrado en la formación del cono en el *electrospray* y la volatilidad ha resultado suficiente para evitar el depósito de gotas. Aunque en una suspensión con etanol el soluto se mantuviese mayor tiempo en suspensión, se necesitó utilizar el agitador magnético que se muestra en el apartado 3.4.1.3. En la Tabla 3.6 se describen las diferentes muestras preparadas donde se indica el solvente empleado y material.

**Tabla 3.6.** Características de las muestras preparadas para depositar mediante *electrospray*

Muestra	Solvente	Material
1	Etanol	ITO
2	Etanol	ZnO
3	Etanol	SnO <sub>2</sub>
4	Etanol	TiO <sub>2</sub>

Una vez se han descrito las diferentes muestras preparadas, a continuación (Tabla 3.7) se pueden observar las condiciones de *electrospray* para cada muestra.

**Tabla 3.7.** Condiciones de depósito para depositar las muestras preparadas y que se describen en la Tabla 3.6

Suspensión *	Distancia sustrato– aguja (cm)	Voltaje fuente (kV)	Caudal (µl/min)	Tiempo depósito (min)
1	1	4.6	2.5	30
2	1	4.4	2.5	30
3	1	4.1	2.5	30
4	1	4.0	2.5	30
4	1	4.0	2.5	45
4	1	3.75	2.5	45

\* Las suspensiones empleadas en esta tabla son las descritas en la Tabla 3.6

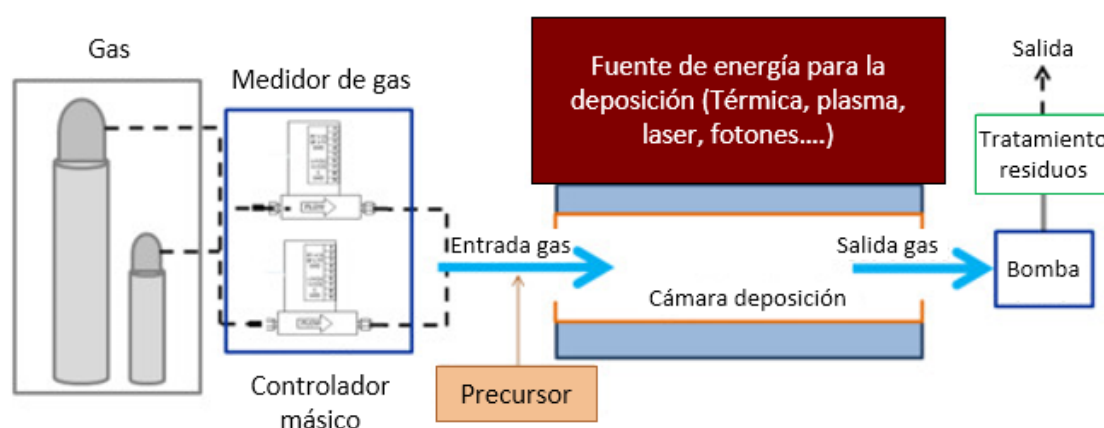
### 3.4.2. Depósito químico en fase vapor

Es un proceso químico que se caracteriza por la naturaleza gaseosa de los reactivos que se disocian y reaccionan en un entorno, lo que permite que sobre la superficie del sustrato empleado se forme un producto sólido [425]. Los precursores reaccionan y/o se descomponen en la fase de vapor cerca o sobre el sustrato donde se produce el depósito. El CVD es actualmente uno de los procesos con enfoque *bottom-up* más sencillos y económicos [403].

El equipo empleado para esta técnica puede utilizarse con diferentes materiales o sustratos y modificar las condiciones de depósito para adaptarse a cada situación. Un equipo de CVD consta de tres partes principales [426]:

- Fuente de gases o vapores que suministre los reactivos o precursores.
- Reactor o cámara de depósito donde tiene lugar la reacción.
- Sistema de extractor para la salida de los gases.

En la Figura 3.31 se muestra un esquema básico y estándar de CVD.

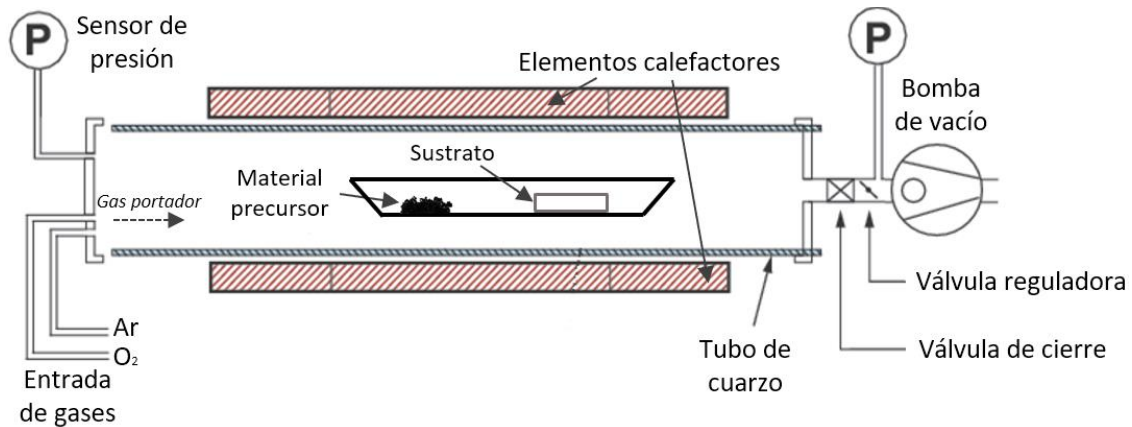


Ref: [426]

**Figura 3.31.** Esquema básico del montaje de laboratorio empleado en el depósito químico en fase vapor

Existe una gran variedad de procesos de CVD, los cuales se pueden diferenciar entre ellos en función del parámetro de procesamiento del CVD. En este caso se utiliza un reactor por activación térmica (que es uno de los tipos de CVD más empleados) y cuya estructura puede observarse en la Figura 3.32 [427].

El equipo consta de un horno isotérmico con resistencia de calefacción, sensores de presión a la entrada y la salida, una entrada a través de la cual accede el gas a la cámara de depósito. Para poder realizar depósitos a baja presión el sistema incorpora una bomba de vacío. En el interior del horno se encuentra un cilindro de cuarzo donde se coloca el precursor y el sustrato donde se desea que se realice el depósito, ambos se sitúan dentro de un contenedor o barca. Para realizar el proceso se emplean dos gases, argón y oxígeno.



Ref:[428]

**Figura 3.32.** Esquema básico del reactor térmico empleado en el CVD

En el proceso de CVD utilizado en este trabajo el sustrato del sensor se expone a un precursor, el cual se vaporiza primero (debido a la acción del reactor) y posteriormente se transporta al sustrato mediante el gas portador. Se producen reacciones químicas homogéneas en la fase gaseosa que pueden producir reactivos intermedios o formar nanoestructuras [427,429].

Existen diferentes mecanismos que pueden producirse en la superficie del sustrato y sobre el cual crecen las nanoestructuras, en función del enfoque que se utilice y los reactivos-precusores que participen en la reacción. Uno de los más extendidos y que se ha utilizado en esta tesis es el vapor-líquido-sólido (VLS) [430,431].

Este proceso utiliza un catalizador metálico que se deposita previamente en la superficie del sustrato, formando una aleación eutéctica<sup>30</sup> entre este y el material metálico empleado como precursor. Las gotas de la aleación posteriormente servirán como germen para la nucleación.

Una vez se ha alcanzado la temperatura de crecimiento, se introduce el oxígeno y este reacciona con las gotas de Sn formando  $\text{SnO}_2$ , produciéndose el crecimiento de los nanohilos en la medida en la que se vaya incorporando más  $\text{SnO}_2$  en estos puntos. El proceso continuará mientras haya suficiente Sn y la temperatura se mantenga en valores superiores a  $700\text{ }^\circ\text{C}$  [426].

<sup>30</sup> Aleación eutéctica: es aquella aleación de dos o más metales en una determinada proporción que tiene un punto de fusión más bajo (punto eutéctico) [493]. La aleación eutéctica de Sn/Au (utilizada en este proyecto) se forma a  $278\text{ }^\circ\text{C}$ , según el diagrama de fases, formada 20% en peso por Sn y 80% en peso Au. El porcentaje de Sn disminuye según aumenta la temperatura [494].

### 3.4.2.1 Montaje de laboratorio

#### Equipo de CVD

Para la realización del proceso de fabricación por CVD se utiliza el equipo HTF 55437C (*Atomate Company*, California, EE. UU.). Todo el conjunto se puede controlar desde un software desarrollado por Atomate, donde poder cargar diferentes modos de operación y se muestran las lecturas de los valores actuales de presión, temperatura y caudal.

El equipo incorpora un módulo de medición y control del vacuómetro modelo MKS 146C para ajustar los valores de presión adecuados para el proceso y 2 transductores de presión MKS para dos rangos diferentes de 10 y 1000 torr respectivamente. La bomba de vacío con la que está equipada el sistema es el modelo 2021C2 Adixen serie Pascal (*Agilent*, Santa Clara, EE. UU.).

Permite controlar también los valores de temperatura, utilizando 3 zonas diferentes de temperatura dentro de la cámara, así como programar rampas de calentamiento.

Incluye módulo de control de flujo para limitar los flujos de gases que acceden a la cámara de depósito modelo MKS 1179A, el cual se encarga de controlar 4 controladores másicos de flujo (MSC) modelo MKS 179A (*Agilent*, Santa Clara, EE. UU.).



**Figura 3.33.** Equipo empleado para el CVD en el grupo NOySI

Está formado por un reactor horizontal, de tipo cerrado y de pared caliente, por lo que la energía de activación utilizada es la energía térmica. La cámara de depósito es de cuarzo, como puede observarse en la Figura 3.34. Rodeando a la cámara se coloca un aislante para que la temperatura se mantenga constante en el interior del horno.

Como ya se ha comentado con anterioridad los equipos de CVD son flexibles y permiten adaptarse en función de las condiciones de depósito que deseen emplearse. A continuación, se describen los parámetros de trabajo que permite este equipo:

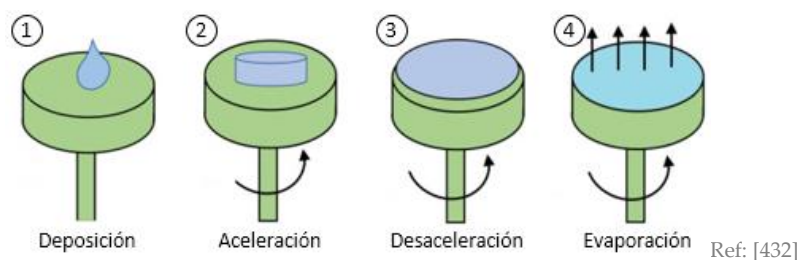
- Temperaturas hasta los 1200 °C.
- Permite alcanzar valores de presión de alto-vacío ( $10^{-3}$  torr).



**Figura 3.34.** Interior del horno empleado para el depósito por CVD, donde puede observarse la estructura del horno con el tubo de cuarzo y las resistencias calefactoras

### Instrumentos auxiliares

Como se ha comentado en el apartado anterior, para realizar el depósito de las nanoestructuras sobre el sustrato de silicio, es necesario utilizar un catalizador sobre el sustrato para que el proceso de crecimiento pueda llevarse a cabo. Para depositar el catalizador sobre el sustrato se emplea la técnica *spin-coating*. Esta es una técnica de revestimiento para depositar películas finas de un material de forma uniforme sobre una superficie. En primer lugar, se aplica una pequeña cantidad de material en el centro del sustrato y mediante el equipo de *spin-coating* se hace girar alta velocidad para extender el material por toda la superficie del sustrato, como se observa en la Figura 3.35 [432].



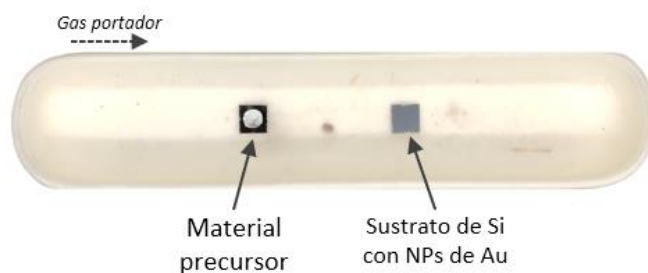
**Figura 3.35.** Esquema del proceso del *spin-coating* para crear una película delgada sobre el sustrato

El equipo de *spin-coating* utilizado puede verse en la Figura 3.36. Es el modelo WS-650SZ-6NPP/lite (Laurell, North Wales, EE. UU.). Permite velocidades de hasta 8000 rpm y sustratos de 12.7x12.7 cm como máximo. Para colocar el sustrato de forma segura, sin que se mueva incorpora una bomba de vacío modelo N022AN.18 (Thermo Fisher Scientific Inc) la cual permite una presión máxima de 4 bar.



**Figura 3.36.** Equipo de *spin-coating* utilizado modelo WS-650SZ-6NPP/lite

Para colocar los sustratos en el interior de la cámara de depósito, se utilizan unos recipientes cerámicos como los que se muestran en la Figura 3.37. En el interior se sitúan el material precursor y el sustrato en la dirección del flujo del aire, como se observa en la Figura 3.32.



**Figura 3.37.** Recipiente cerámico utilizado para colocar el sustrato y el precursor de la reacción en el CVD

#### 3.4.2.2 Preparación de muestras y proceso de depósito con el CVD

Para la realización de los nanohilos se ha utilizado como material precursor polvo de estaño con una pureza del 99.99% (*Sigma Aldrich*) y como material catalizador se han empleado nanopartículas de Au de 10 nm en una suspensión de 0.1 mM (*Sigma Aldrich*). El sustrato sobre el que se han depositado las nanopartículas de Au es de silicio (2x2 cm<sup>2</sup>). Para ello se ha utilizado el equipo de *spin-coating* (Figura 3.36) haciendo girar el sustrato a una velocidad de 500 rpm durante 1 min.

Posteriormente se colocan el sustrato y el material precursor en el recipiente de la Figura 3.32. Para que el crecimiento de los nanohilos se realice de manera correcta debe colocarse sustrato y el precursor a la misma altura dentro del recipiente. El precursor debe colocarse en primer lugar en el sentido del flujo de aire y después de este los sustratos en los que se realizará el depósito, como se observa en la Figura 3.37. Por último, se introduce el recipiente en el interior del horno.

Para el depósito de materiales con este equipo se ha utilizado la variante de CVD a baja presión (LPCVD) [433]. Inicialmente se extrajo el aire del tubo de cuarzo empleando la bomba de vacío y se purgó con gas argón utilizando un caudal de 400 mL/min.

Posteriormente se aumentó la temperatura del horno hasta 800 °C utilizando una rampa de temperatura de 1 °C/s. Cuando se alcanzó la temperatura de síntesis, se introdujo el oxígeno con un caudal de 2 mL/min y se mantuvo la temperatura constante durante 60 min. Una vez terminado el proceso, se apaga el horno y se deja enfriar hasta que la temperatura del horno sea inferior a los 100 °C, entonces en ese momento la bomba se apaga y se ventila la cámara de depósito.

### 3.4.3. *Drop-casting*

Esta es una técnica de depósito de materiales que resulta mucho más sencilla que otras que se emplean en esta tesis. Para ello se depositan gotas de una suspensión con nanoestructuras sobre la membrana del sensor, valiéndose para esto de una micropipeta [434]. En la Figura 3.38 se muestran las etapas del depósito por *drop-casting*. Lo interesante de esta técnica es la versatilidad para depositar diferentes nanoestructuras en suspensión con diferentes morfologías y dimensiones.

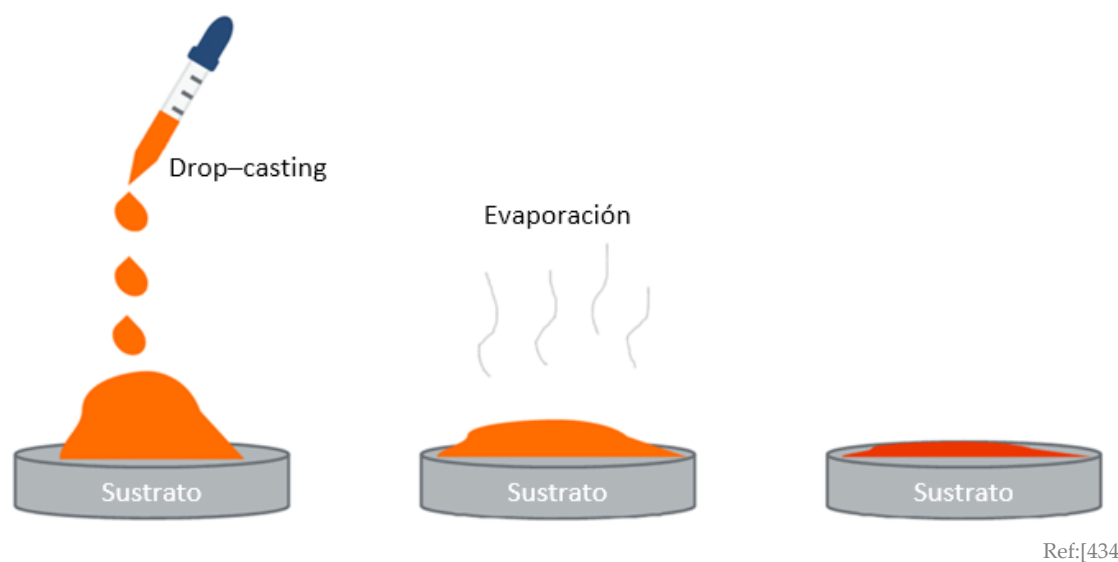


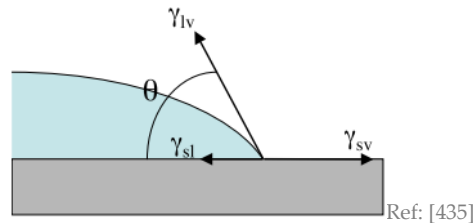
Figura 3.38. Proceso de depósito por *drop-casting*

La finalidad de esta técnica es la de crear capas delgadas sobre los sustratos de los sensores empleando para ello suspensiones de NPs, materiales 2D u otras nanoestructuras depositadas sobre un sustrato de Si y después dispersadas en una suspensión. Los factores que afectan a esta técnica se describen a continuación:

- El volumen de la gota, el cual debe ajustarse al tamaño de la membrana a depositar.
- Velocidad de impacto al alcanzar la superficie del sustrato. Este parámetro debe reducirse en la medida de lo posible para evitar que pueda romperse el sensor y la gota pueda desplazarse al impactar sobre la membrana. Si la gota es suficientemente pequeña deberá depositarse directamente sobre el sensor, ya que no caerá por su propio peso, ya que se quedará adherida a la punta de la aguja.
- Composición de la suspensión.
- Tensión superficial del solvente. Cuanto mayor sea este parámetro menos se expandirá la gota sobre la membrana.
- Volatilidad del solvente.

- Mojabilidad de la superficie del sustrato.

La mojabilidad es la capacidad que tiene un líquido para extenderse sobre un sólido. Se pueden distinguir tres fases diferentes: sólido-líquido, sólido-vapor y líquido-vapor, las cuales se pueden ver en la Figura 3.39. Esta se puede conocer a partir del ángulo de contacto, que es el que forma el líquido con la horizontal de la superficie donde se deposita [435].

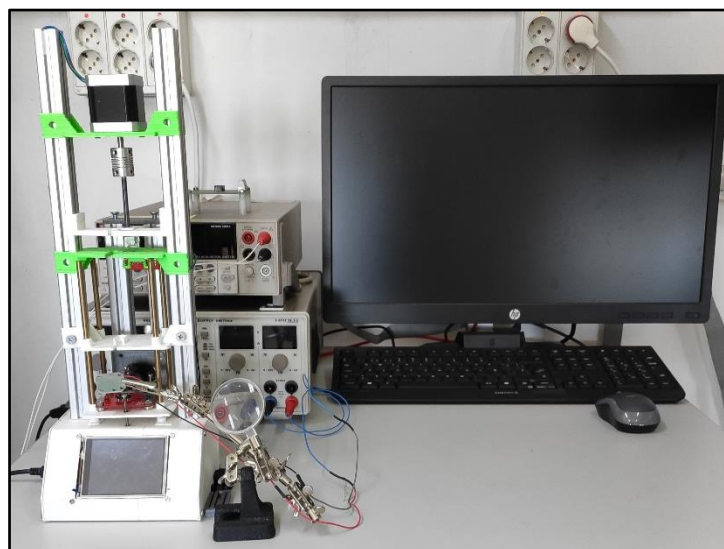


**Figura 3.39.** Esquema de una gota de un líquido sobre una superficie sólida, donde se representan las fuerzas correspondientes a cada una de las fases descritas: sólido-líquido ( $\gamma_{sl}$ ), sólido-vapor ( $\gamma_{sv}$ ) y líquido-vapor ( $\gamma_{lv}$ ). El ángulo  $\theta$  corresponde al ángulo de contacto.

Cuando se deposita una gota de suspensión sobre la superficie del sensor se pueden dar dos situaciones: humectación completa (si el ángulo de contacto es  $0^\circ$ ) o humectación parcial (si el ángulo de contacto es  $0^\circ < \theta < 180^\circ$ ). Partiendo de una humectación parcial el sistema puede evolucionar a una humectación completa o bien puede mantenerse este estado mientras se produce la evaporación del solvente, en función de las propiedades de las propiedades del conjunto líquido-sólido [435].

#### 3.4.3.1 Montaje de laboratorio

Inicialmente el depósito se realizaba de forma manual, pero este resultó ser un trabajo tedioso que consumía una gran cantidad de tiempo.



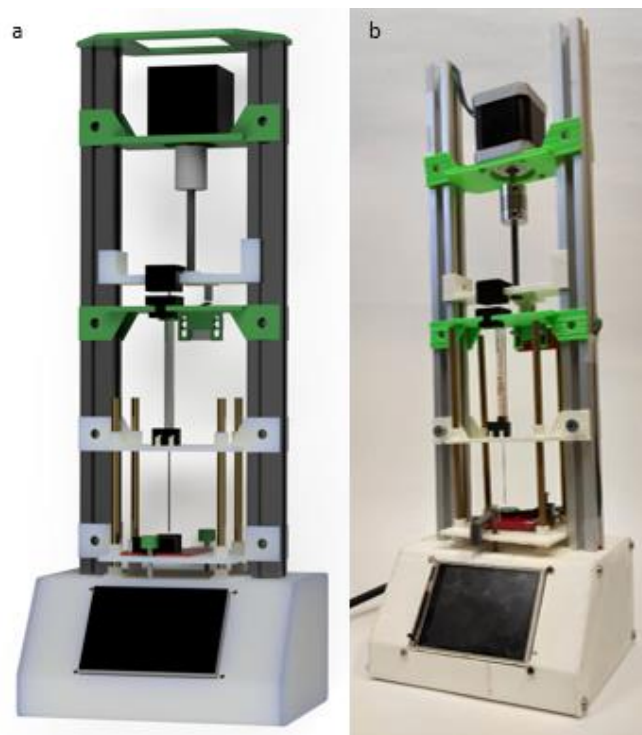
**Figura 3.40.** Montaje de laboratorio empleado para el depósito por *drop-casting*

Por otro lado, se tiene mucha menos precisión en el depósito manual, por lo que se obtienen sensores con peor respuesta y además se corre el riesgo de que se puedan romper o rayar las membranas de los sensores (debido a las dimensiones reducidas de

los sustratos de los sensores empleados). Por ello se realizó el diseño de un equipo denominado “*dropcaster*” para automatizar y optimizar el proceso de depósito. El montaje de laboratorio empleado para el depósito por *drop-casting* puede observarse en la Figura 3.40 y a continuación, se describen los diferentes equipos que lo componen.

### *Dropcaster*

Este equipo empleado para el depósito de diferentes nanoestructuras dispersas en una suspensión mediante la técnica de goteo. La estructura del equipo se diseñó empleando el software Fusion 360. En la Figura 3.41 puede observarse el render 3D y una imagen del dispositivo.



**Figura 3.41.** *Dropcaster*. (a) Render 3D del diseño realizado en Fusion 360. (b) Imagen del prototipo construido

Para su fabricación se utilizaron 2 perfiles de aluminio las cuales se encargan de sustentar la estructura y el resto de las piezas se imprimieron en PLA utilizando una impresora 3D. Los componentes que incorpora el equipo se describen a continuación:

- Arduino Mega Rev3, el cual incorpora el microcontrolador ATmega 2560 y 54 pines de conexión entrada/salida.
- Motor paso a paso DC, con un paso de  $1.8^\circ$ , tamaño de  $42 \times 42 \times 34 \text{ mm}^3$ .
- *Driver* Adafruit Motor Shield modelo v2.3 (Adafruit, Nueva York, EE. UU.), utilizado para controlar el motor paso a paso empleando comunicación I<sup>2</sup>C<sup>31</sup>. Compatible con Arduino Mega.
- Pantalla LCD táctil TFT de 3.2" compatible con Arduino Mega.

<sup>31</sup> I<sup>2</sup>C: es un protocolo de comunicación síncrono que emplea dos hilos en la comunicación, uno para el reloj y el otro para el envío de datos entre maestro-esclavo [495].

- *Driver* modelo AptoFun TFT para controlar la pantalla LCD, compatible con Arduino Mega.
- Final de carrera.

El software de control del dispositivo se ha programado con Arduino. Para introducir los parámetros y configurar el proceso de depósito se utiliza la interfaz gráfica con la que se interactúa a través de la pantalla táctil. En la Figura 3.42 se puede observar el *wireframe*<sup>32</sup> de la interfaz, donde se muestran los diferentes menús y elementos creados para operar este equipo.

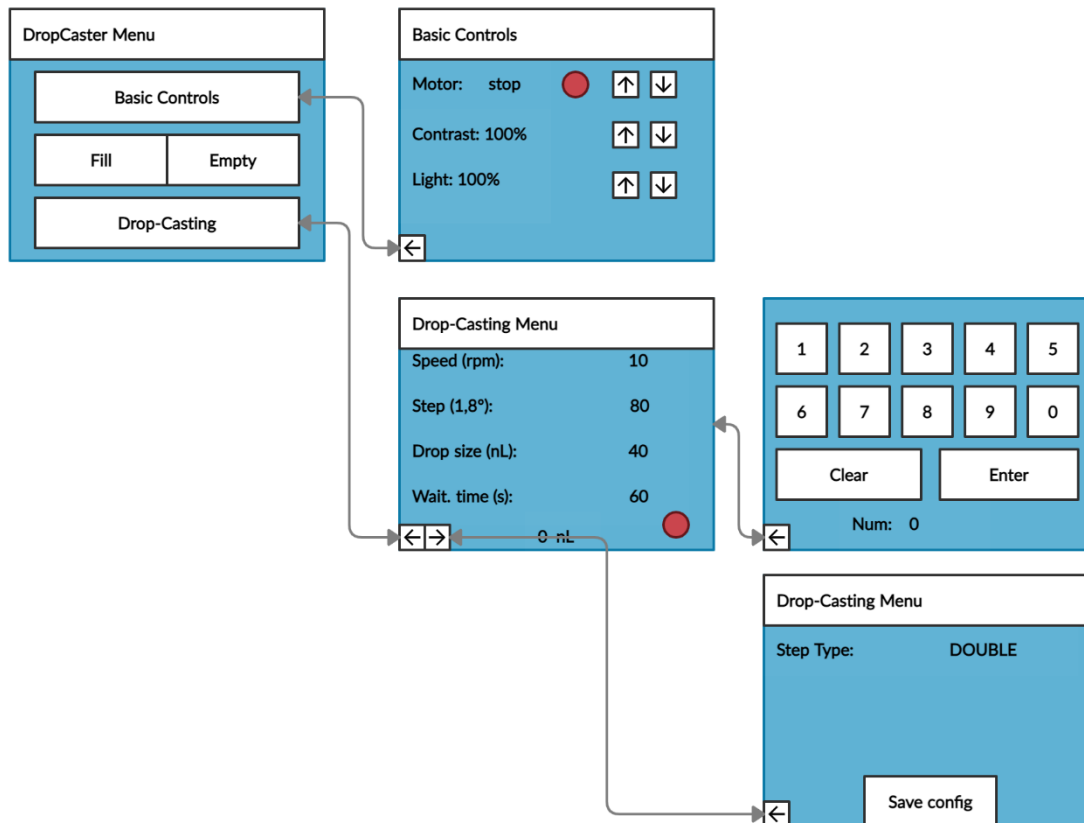


Figura 3.42. Wireframe de la interfaz gráfica de usuario del *dropcaster*

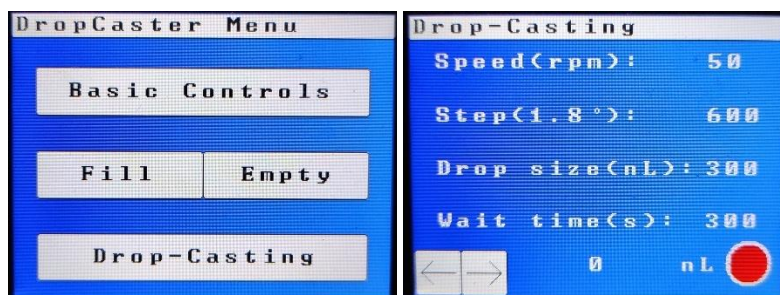
A través de la interfaz gráfica se puede controlar el proceso y configurar los diferentes parámetros que afectan al depósito, en función del tipo de sensor, solvente o cantidad de material que se desee depositar. A continuación, se describe brevemente cada una de las partes de la interfaz:

- Menú principal: en el cual se puede cargar o vaciar la jeringa, así como acceder a menús secundarios.
- Menú básico: donde se puede mover la plataforma donde se apoya el émbolo y configurar parámetros de la pantalla como el brillo o la luminosidad.
- Menú *drop-casting*: en el que se configuran distintos parámetros del depósito como la velocidad del motor, tamaño de la gota que se desea depositar, tiempo

<sup>32</sup> Wireframe: guía visual que representa la estructura y funcionamiento de una interfaz gráfica, aplicación o página web [496].

de espera entre cada depósito para que se evapore el solvente o tipo de paso<sup>33</sup> en el movimiento del sensor. Se puede guardar la configuración utilizada en la memoria EEPROM<sup>34</sup> del microcontrolador. A través del menú se puede iniciar o parar el depósito y se va mostrando la cantidad de suspensión depositada. Si se pulsa sobre cualquiera de los parámetros se muestra un teclado con el que actualizar cualquiera de los valores.

Para retroceder o avanzar se pueden utilizar los pulsadores que aparecen en la parte inferior izquierda. En la Figura 3.43 se pueden observar dos capturas de la interfaz gráfica de usuario que se ha programado para el *dropcaster*.



**Figura 3.43.** Imágenes de la interfaz gráfica incluida programada para controlar el funcionamiento del *dropcaster*

### Cámara para el *dropcaster*

Una vez se diseñó y fabricó el *dropcaster* se comprobó que, aunque se automatiza el proceso ahorrando gran cantidad de tiempo en el proceso de depósito, el posicionamiento de la jeringa sobre el sensor a simple vista (sobre todo en los sensores del CNRS y del CNM) resultaba complicado por las dimensiones de estos. Por tanto, se optó por añadir un sistema con cámaras para poder posicionar de forma rápida y precisa la aguja sobre el sustrato o sobre la zona concreta que se desee depositar. En la Figura 3.44 se observa una imagen del conjunto.

El diseño se realizó en Fusion 360, al igual que en el caso del *dropcaster*. Incorpora dos perfiles metálicos. Las piezas que componen la base y la sujeción de las cámaras están impresas en PLA con una impresora 3D. Los componentes que se emplea se describen a continuación:

- *Raspberry Pi* (*Raspberry Pi Foundation*, Cambridge, Reino Unido): es un ordenador de placa simple y de bajo costo, que entre otras características llama la atención la utilización de un procesador Broadcom CM2711B0 quad-core Cortex-A72. Estos mini-pc utilizan su propio sistema operativo desarrollado por la compañía (*Raspberry Pi OS*). Para controlar las dos cámaras se utilizó una *Raspberry Pi model 4B* a la cual se le ha añadido disipación térmica pasiva y activa para evitar el sobrecalentamiento.

<sup>33</sup> Tipo de paso: para el motor utilizado se pueden encontrar 4 tipos de pasos en función de la precisión o velocidad que se desee. *Single*: se activa una bobina del motor en cada paso. *Double*: se activan dos bobinas a la vez, lo cual aporta mayor par. *Interleave*: se alterna entre los dos anteriores para obtener el doble de resolución, pero la mitad de velocidad. *Microstepping*: método en el que se utiliza una señal PWM con la que crear un movimiento más suave del motor.

<sup>34</sup> EEPROM: *Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory*, es un tipo de memoria no volátil que puede ser programada y borrada eléctricamente.

- Cámara: se utiliza una cámara modelo compatible con *Raspberry Pi*, modelo OV5647 de 5 MP. Incorpora un objetivo de 3.6 mm IR 1080p con enfoque ajustable de forma manual. Incorpora un conector CSI-2<sup>35</sup> para comunicarse con la *Raspberry Pi*.

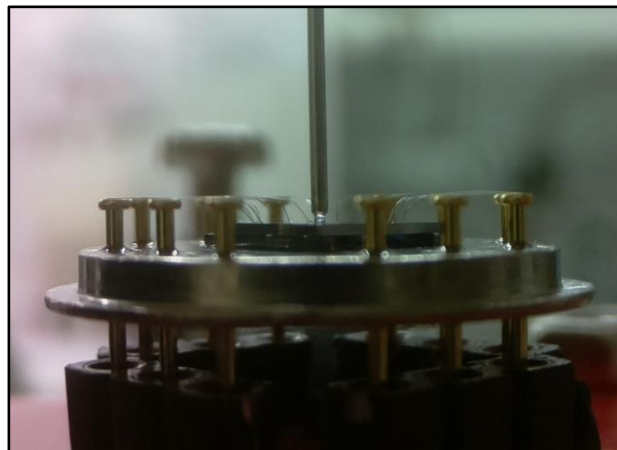
En la Figura 3.45 se puede observar una imagen del proceso de depósito con el *dropcaster* en el instante en el que deposita una gota de material sobre un sustrato del CNM. Imagen tomada con la cámara OV5647.



**Figura 3.44.** Soporte para colocar las cámaras con las que posicionar la jeringa sobre el sensor

### Pantalla

Se utilizó un monitor HP modelo *EliteDisplay E2020* de 20'' (*Hewlett-Packard*, California, EE. UU.). Se conecta a la *Raspberry Pi* a través de HDMI para poder posicionar la aguja sobre el sustrato y visualizar el proceso de depósito.



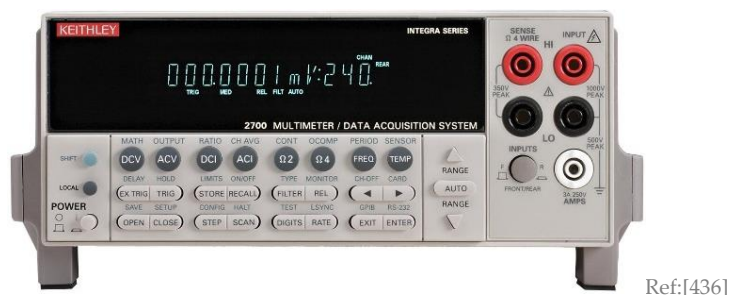
**Figura 3.45.** Imagen capturada con la cámara incorporada en el *dropcaster* durante el proceso de depósito

---

<sup>35</sup> CSI: *Camera Serial Interface*, es una especificación de la *MIPI Alliance* (organización que desarrolla especificaciones de interfaz para el ecosistema móvil [497]) que define la interfaz entre cámara–procesador [417].

## Multímetro

Se utiliza un multímetro Keithley modelo 2700 (*Keithley Instruments, Cleveland, EE. UU.*), como se observa en la Figura 3.46. Este equipo permite medir en un rango de resistencia de DC de 1–100,000 M $\Omega$ , una velocidad máxima de disparo de 2000/s y conexiones GPIB y RS-232. Con este se puede monitorizar el valor de resistencia del sensor durante el proceso de depósito, para determinar en qué momento terminar el proceso de depósito cuando el valor de resistencia de la línea base sea el adecuado.

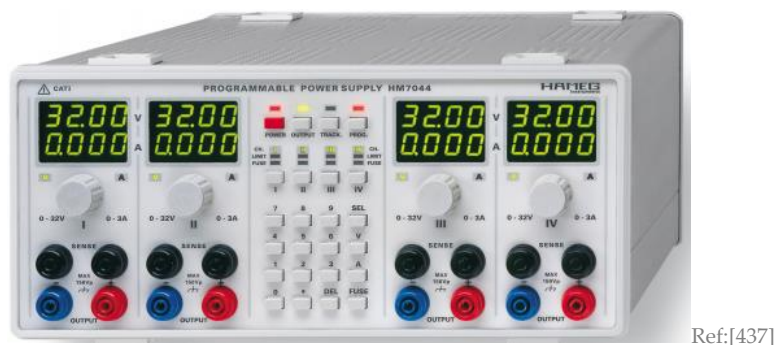


Ref:[436]

**Figura 3.46.** Multímetro Keithley modelo 2700

## Fuente de alimentación

En el montaje se incorpora una fuente de alimentación programable modelo HM7044 (*Rohde & Schewarz Company, Múnich, Alemania*), la cual puede verse en la Figura 3.47. Esta fuente tiene cuatro canales y permite programar rampas de calentamiento. Con esta se alimentan las resistencias de calefacción (en el caso de los sensores que las incorporan) o el LED infrarrojo para agilizar el proceso de evaporación del solvente.



Ref:[437]

**Figura 3.47.** Fuente de alimentación HM7044

## Jeringa

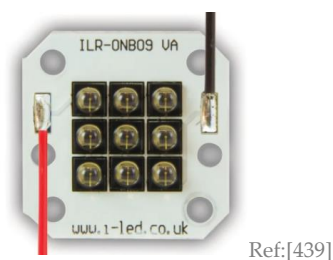
La jeringa empleada es el modelo Hamilton 701 (suministrada por *Fisher Scientific Inc*), tipo de terminación RN, capacidad de 10  $\mu$ L y calibre de la aguja 26sG (punta plana). Esta es una jeringa empleada típicamente en cromatografía de gases, pero que para esta aplicación ha sido la mejor solución porque por su aguja con un diámetro interno de tan pequeñas dimensiones permite depositar gotas de tamaños por debajo de los  $\mu$ L. En la Figura 3.48 se puede observar una imagen de la jeringa y las agujas empleadas para el proceso de depósito.



**Figura 3.48.** Jeringa Hamilton modelo 701s

### Lámpara infrarroja

Se utiliza un *array* de LEDs infrarrojos (Figura 3.49) para contribuir a la evaporación del solvente en el caso de depositar sobre sustratos sin calefacción incorporada. Esta lámpara modelo ILR-09B09 UA está compuesta de 9 LEDs infrarrojos (*RS Components*) con una longitud de onda de 850 nm y 12060 mW de potencia conjunta.

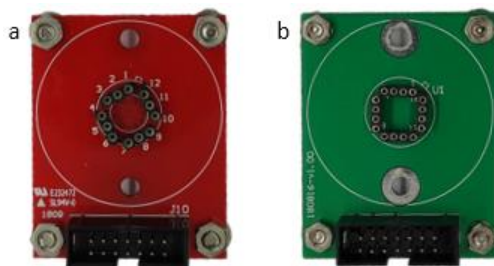


**Figura 3.49.** Array de LEDs infrarrojos

Se controla que la energía térmica que genera el LED sobre la superficie del sensor no supere los 65–70 °C debido a que el LED no solo irradia a la superficie del sensor sino también a la punta de la aguja. Y se ha comprobado experimentalmente que a temperaturas mayores el líquido que permanece dentro de la aguja en el tiempo de espera entre cada depósito puede evaporarse parcialmente y producir que las nanoestructuras dispersas en este se queden adheridos a la pared interior de la aguja atascándola.

### Placa del sensor

Para colocar el sensor que se funcionalizará empleado esta técnica se han utilizado unas placas que permiten colocar sensores con un encapsulado TO-8 de 12 y 16 pines para los sensores de la UEx/CNM o CNRS respectivamente (*iRay Ingeniería Electrónica*). Estas placas incorporan conectores para poder por un lado monitorizar la resistencia de la capa sensible que se está depositando y por otro poder conectar el sensor a la fuente de alimentación y calentar la membrana para que el solvente se evapore con mayor rapidez. En la Figura 3.50 se muestra imágenes de los dos modelos de placas empleados.



**Figura 3.50.** Placas empleadas para colocar y monitorizar los sensores durante el proceso de depósito. (a) Placa empleada para los sensores del CNM y la UEx. (b) Placa empleada para colocar los sensores del CNRS

### 3.4.3.2 Preparación de muestras y proceso de depósito con el *dropcaster*

Con esta técnica se han depositado una gran cantidad de materiales 0D, 1D y 2D. Las muestras que se emplean para crear capas sensibles deben estar en suspensión. Como solvente se probaron agua, acetona, etanol y alcohol isopropílico cuyas características se han descrito ya en la Tabla 3.5.

Para la elección del solvente adecuado se distinguen dos situaciones distintas en función del tipo de sensor empleado:

- Si se utilizan sensores del CNRS/CNM cuyas membranas son de un tamaño menor. Por ello es necesario un solvente con mayor tensión superficial para que la gota se mantenga dentro de la membrana sin llegar a los contactos evitando que estos puedan dañarse si se deposita material de manera sucesiva sobre ellos. En este caso, como estos sensores incorporan la resistencia de calefacción, la evaporación del solvente se realiza de una forma más eficiente, entonces no es necesario que este tenga una alta volatilidad. Por lo que para este tipo de sensores se utilizará como solvente una mezcla de agua desionizada + alcohol isopropílico (proporción 1:1) en las diferentes preparaciones que se lleven a cabo para el depósito empleando el *dropcaster*.
- Si se utilizan sensores de la UEx cuyas membranas e *IDTs* son de mayores dimensiones, por lo que el área de depósito es superior. En este caso es necesario un solvente con baja tensión superficial para que se extienda a una mayor superficie en el sustrato del sensor y mayor volatilidad, ya que el LED infrarrojo no es tan eficaz para promover la evaporación como los *heaters* que incorporan los otros sensores. En este caso se utiliza como solvente alcohol isopropílico.

Para la preparación de las diferentes suspensiones empleadas para la fabricación de la capa sensible de diferentes sensores empleando el *dropcaster* se han utilizado diferentes materiales. Además de los disolventes, óxidos metálicos (descritos en el apartado 3.4.1.4) y de los diferentes materiales 2D utilizados (descritos en el apartado 3.3.3), se han utilizado diferentes nanopartículas de metales nobles como dopantes, los cuales se describen a continuación:

- Nanopartículas de oro (Au) en suspensión en medio de citrato (concentración 0.05 mg/ml) con un diámetro medio de 5 nm (*Metrohm DropSens*, Oviedo, España).
- Nanopartículas de paladio (Pd) en suspensión en medio de citrato (concentración 0.05 mg/ml) con un diámetro medio de 5 nm (*Metrohm DropSens*).
- Nanopartículas de platino (Pt) en suspensión en medio de citrato (concentración 0.05 mg/ml) con un diámetro medio de 5 nm (*Metrohm DropSens*).
- Nanopartículas de rodio (Rh) en suspensión en medio de citrato (concentración 0.05 mg/ml) con un diámetro medio de 4 nm (*Metrohm DropSens*).
- MXenos en suspensión de H<sub>2</sub>O (concentración de 1 mg/ml).
- Disulfuro de Molibdeno en suspensión de H<sub>2</sub>O con Triton-X<sup>36</sup> (concentración de 4 g/L).

---

<sup>36</sup> Tritón-X: es un compuesto tensioactivo no iónico que se puede emplear como agente humectante [442].

- Nanotubos de carbono de pared múltiple carboxilados (MWCNTs–COOH) (concentración 1 mg/ml).

En la Tabla 3.8 se describen las distintas suspensiones preparadas con diferentes nanoestructuras y disolventes para depositar con el *dropcaster*.

**Tabla 3.8.** Muestras preparadas para depositar utilizando el *dropcaster* (% en peso)

Suspensión	Solvente*	Soluto principal	Dopante
1	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	–
2	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	–
3	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	–
4	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	–
5	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	Au (2%)
6	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	Pd (2%)
7	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	Pt (2%)
8	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	Rh (2%)
9	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	Au (2%)
10	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	Pd (2%)
11	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	Pt (2%)
12	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	Rh (2%)
13	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Au (2%)
14	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Pd (2%)
15	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Pt (2%)
16	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Rh (2%)
17	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Au (2%)
18	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Pd (2%)
19	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Pt (2%)
20	H <sub>2</sub> O + isopropanol (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	Rh (2%)
21	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	ITO (0.25 mg)	–
22	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	ZnO (0.25 mg)	–
23	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (0.25 mg)	–
24	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (0.25 mg)	–
24	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	MXenos	–
25	H <sub>2</sub> O + Triton-X (0.1 ml)	MoS <sub>2</sub> (0.4 mg)	–
26	H <sub>2</sub> O + Triton-X (0.1 ml)	MoS <sub>2</sub> (0.4 mg)	MoS <sub>2</sub> / MWCNTs–COOH (4:1)
27	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	SnO <sub>2</sub> (2.5 mg)	PG (1% Sn/PG)**
28	H <sub>2</sub> O (0.1 ml)	TiO <sub>2</sub> (2.5 mg)	PG (1% Ti/PG)**

\* La proporción utilizada de H<sub>2</sub>O e isopropanol en las suspensiones que se empleen ambos juntos es de 1:1.

\*\* Las concentraciones de las muestras 27 y 28 se calculan con respecto al átomo metálico únicamente (Sn o Ti). Estas se han preparado de la misma forma que las muestras preparadas para el electrohilado, ya que se pretende realizar una comparación entre ambas.

Debido a que el disulfuro de molibdeno tiene una menor conductividad que otros materiales 2D [306], a menudo suele combinarse con otros nanomateriales metálicos [440,441] o materiales basados en carbono [442]. Por ello, en este caso se dopa con nanotubos de carbono de pared múltiple, para aumentar la conductividad y reducir el valor de la resistencia de la línea base. Una vez se ha depositado la capa sensible de MoS<sub>2</sub> se realiza un tratamiento térmico (como sucede con los sensores fabricados con NFs) a 350 °C durante 4 h para eliminar los restos de dispersantes, estabilizar las propiedades de detección de las nanoestructuras y mejorar su respuesta. En este caso no se utiliza una

temperatura superior a 350 °C, porque se ha observado que a partir de esta temperatura la respuesta del sensor empeora, probablemente por la oxidación del molibdeno [443].

Además, se han preparado muestras de TiO<sub>2</sub>, las cuales se han tratado en seco con radiación de microondas para activar la superficie del sensor. Esta radiación ha sido utilizada por algunos autores para conseguir una mayor respuesta y modificaciones en el material que con el calentamiento térmico tradicional, para favorecer la interacción con gases reductores [444,445].

Se han realizado tratamientos a diferentes tiempos (5, 10 y 15 min) para evaluar si modifica la respuesta del sensor y por tanto esta radiación tiene alguna influencia sobre el material. Este tratamiento se ha llevado a cabo empleando un microondas comercial a una potencia de 1000 W.

La muestra se ha colocado en un recipiente de teflón (diseñado y fabricado para esta aplicación), ya que es un material con una reactividad muy baja. Una vez se ha realizado el tratamiento, se ha preparado la suspensión como las que se indican en la Tabla 3.8 para este material.

Puesto que se desea evaluar la influencia de esta radiación sobre el material no se han añadido dopantes en la preparación. Se ha utilizado este material para determinar la influencia del tratamiento con microondas, ya que se realizó en trabajos anteriores con buenos resultados [340], pero en aquel caso se empleó un microondas de alto vacío.

Por último, se han preparado muestras de NPs (SnO<sub>2</sub> y TiO<sub>2</sub>) dopadas con grafeno en la misma proporción que las NFs de SnO<sub>2</sub>, para comparar los resultados y determinar con qué método de preparación y morfología estructural se obtienen mejores resultados.

#### 3.4.3.3 Preparación de la muestra

La muestra depositada mediante esta técnica ha sido una suspensión de grafeno prístino elaborado por el ENEA como se describió en el apartado 3.3.3.1. Una vez se ha depositado la suspensión sobre el sustrato se hace un tratamiento térmico de 15 min a 100 °C para eliminar el solvente residual que pueda quedar [446].

### 3.5. Equipos de laboratorio auxiliares

En este apartado se describen los distintos equipos de laboratorio empleados para la preparación de las distintas muestras ya descritas para la fabricación de nanoestructuras.

#### Horno

Para realizar los tratamientos térmicos de nanofibras depositadas sobre sustratos de Si (ya que no hay posibilidad de realizarlo empleando las resistencias de calefacción) se emplea un horno tubular (*Energón S.L.*, Madrid, España) con tubo de cuarzo, el cual permite programar rampas de calentamiento, el cual se muestra en la Figura 3.51. Para colocar las muestras sobre las que se realizará el tratamiento térmico se utiliza un recipiente cerámico como el que se observa en la Figura 3.37.



Figura 3.51. Horno tubular

### Balanzas

Para realizar el pesaje de forma precisa de pequeñas cantidades de materiales que se utilizarán para preparar la disolución/suspensión se ha utilizado una microbalanza modelo XP26 (*Mettler Toledo*, Columbus, EE. UU.), la cual se puede observar en la Figura 3.52a. Esta incorpora una pantalla táctil, puertas corta aires con apertura automática, platos de pesada con diferentes morfologías, con posibilidad para pesar hasta 22 g y con una resolución de 0.001 mg. Por otra parte, para pesajes de cantidad mayores se ha utilizado la báscula modelo 440-33N (*Kern*, Balingen, Alemania) con pantalla LCD, carga máxima de 200 g y una resolución de 0.01 g, la cual puede observarse en la Figura 3.52b.

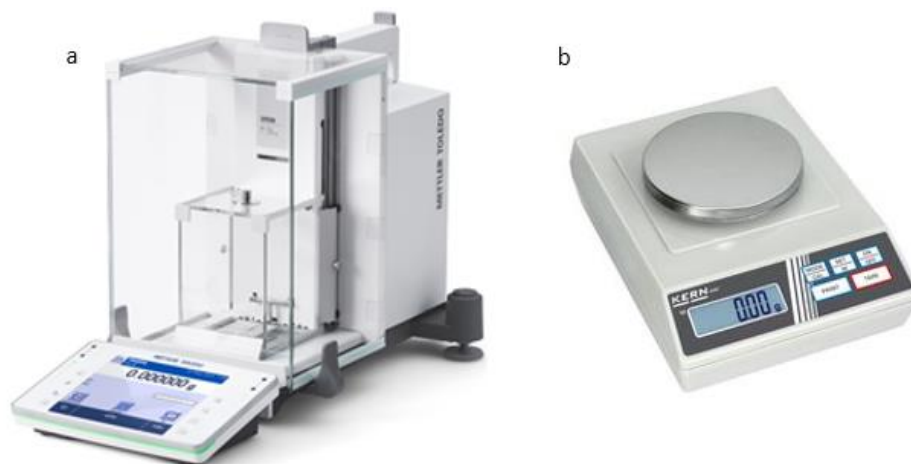


Figura 3.52. Básculas empleadas. (a) Microbalanza de precisión XP26. (b) Báscula 440-33N

### Baño de ultrasonidos

Para dispersar las muestras preparadas se ha utilizado el baño de ultrasonidos modelo 1000025 (*Selecta*, Barcelona, España) con capacidad para 1 L de agua, el cual se puede observar en la Figura 3.53.



Figura 3.53. Baño de ultrasonidos (Selecta)

### Agitador magnético

Para agitar las muestras se emplea el agitador magnético modelo ISOTEMP 11-100-49SH (*Thermo Fisher Scientific Inc*) el cual incorpora pantalla LED, como se puede observar en la Figura 3.54. Permite calentar la muestra hasta 540 °C y agitar hasta una velocidad de 1200 rpm. La superficie de agitación es de 10x10 cm<sup>2</sup>.



Figura 3.54. Agitador magnético modelo ISOTEMP 11-100-49SH

### Viscosímetro

Para determinar que la viscosidad de la disolución, la cual se utilizará para depositar nanofibras, se encuentra en un rango de valores aceptable se emplea un viscosímetro rotacional modelo STS-2011-R (*Selecta, Barcelona, España*), el cual se puede observar en la Figura 3.55. Incluye un husillo con el que realizar la medida de viscosidad, con el que además se puede obtener una lectura de temperatura. El rango de medida del equipo es de 100 a 13x10<sup>6</sup> cP.



Figura 3.55. Viscosímetro modelo ST-2011-R (Selecta)

### Medidor de conductividad

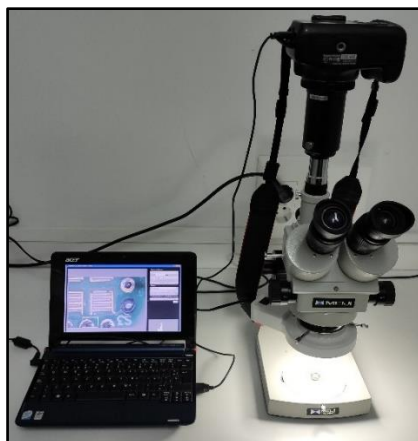
Para determinar la conductividad de la disolución empleada se ha utilizado el conductímetro portátil CM35+ (Crison, Barcelona, España). El dispositivo cambia automáticamente de escala, realiza una compensación automática de la temperatura (empleando el sensor Pt1000 integrado en el equipo) y se puede calibrar con patrones de conductividad incluidos en el kit. Permite medir conductividad, salinidad, temperatura y sólidos totales disueltos. El rango de medida de equipo es de 0.01–500 mS/cm, tiene un error menor al 0.5% y una precisión de hasta 0.3 °C.



Figura 3.56. Conductímetro portátil modelo CM35+

### Microscopio óptico

El microscopio óptico empleado durante la tesis es el modelo EMZ-5 (Meiji Techno, Tokio, Japón) es un modelo trinocular, el cual tiene un rango de aumentos de 0.7x a 4.5x, ratio de *zoom* de 6.5:1, distancia de trabajo de 93 mm y un campo de visión desde 32 a 5.1 mm. Este microscopio se compone de dos lentes bilaterales para la visualización directa y una tercera para poder conectar una cámara. Esta se conecta a un pc a través de la cual poder capturar imágenes. La cámara empleada es el modelo DS126291 (Canon Inc., Tokio, Japón) la cual se conecta al microscopio empleando un tubo de fijación modelo MA150/50 (Meiji Techno).



**Figura 3.57.** Microscopio óptico modelo MEZ-5 (*Meiji Techno*) y cámara modelo DS126291 (*Canon*) con fijación para la cámara visualizando un sustrato de la UEx

### 3.5.2. Comparativa distintas técnicas de fabricación

Desde un punto de vista teórico, la gran ventaja del enfoque *bottom-up* es que el proceso es más homogéneo y las nanoestructuras se forman con menos defectos, debido a que durante el proceso de formación la atmósfera está controlada y se reduce la cantidad de contaminantes que puedan incorporarse al material y por otro lado porque en este proceso se alcanza un estado más cercano al equilibrio termodinámico (reducción de la energía libre de Gibbs) [426]. Mientras que con los métodos de fabricación que siguen un enfoque *top-down* se obtienen nanoestructuras con más defectos estructurales (relacionados con una mayor tensión interna de los materiales) [447] y contaminación superficial, debido a que los equipos empleados no permiten el depósito en condiciones de vacío.

Desde un punto de vista de la práctica experimental, aunque se puedan obtener mejores resultados con el CVD, el depósito mediante esta técnica ha resultado más compleja que con el resto de los métodos de fabricación, los cuales tienen un enfoque *top-down*. Con el CVD se ha probado a realizar la funcionalización del sensor con dos enfoques diferentes:

- Hacer crecer los nanohilos en las membranas de los sensores directamente. Para esto solo se podrían utilizar sensores del CNRS o del CNM. El problema que presenta esta forma de crear la capa sensible es que los contactos del sensor no pueden estar soldados, ya que se deformarían. Por ello se podrían hacer crecer las nanoestructuras y después enviarlas al centro de fabricación correspondiente para que soldasen los contactos. Pero el inconveniente que se presenta es que para realizar esto los nanohilos solo pueden crecer únicamente en la superficie que ocupan las membranas, y para limitar este crecimiento se pueden utilizar unas máscaras que se posicionan sobre el sensor. Puesto que los nanohilos no crecen con una geometría totalmente vertical a la superficie y no solo encima de las membranas sino también de la máscara, al retirarla una vez terminado el proceso, ésta arrastra gran parte o la totalidad de los nanohilos generados.
- Hacer crecer los nanohilos en un sustrato de Si y después desprenderlos para depositarlos en un sensor utilizando *drop-casting*. Empleando el CVD las nanoestructuras creadas están mucho mejor adheridas a la superficie del sensor

y por ello cuando intentan desprenderse utilizando ultrasonidos, el resultado es polvo de  $\text{SnO}_2$ , como se ha podido observar en las imágenes realizadas por SEM.

Por esta razón, se han realizado una mayor cantidad de sensores con electrohilado, *electrospray* y *drop-casting*, debido a la dificultad de obtener un sensor con los nanohilos generados mediante CVD.

### 3.6. Caracterización de las nanoestructuras fabricadas

En este apartado se realiza la descripción de forma breve de las técnicas empleadas para caracterizar las diferentes nanoestructuras fabricadas durante el proyecto y determinar la estructura o composición entre otros parámetros a observar.

#### 3.6.1. Microscopía electrónica de barrido

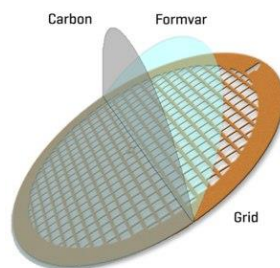
Este tipo de microscopio electrónico para obtener imágenes de alta resolución utiliza un haz de electrones que es acelerado y enfocado empleando para ello lentes condensadoras. El haz impacta sobre la muestra y los electrones rebotan sobre la superficie y son recogidos por detectores colocados en diferentes posiciones para detectar electrones que han “chocado” contra el material. Hay electrones que pueden perder su energía al interactuar con la muestra provocando que a su vez otros electrones (denominados secundarios) salgan despedidos y producir rayos X. Mediante la detección de estos se obtienen la mayoría de las imágenes de SEM [448].

Se han obtenido imágenes SEM de muestras con tres equipos diferentes, los cuales se describen a continuación. Los dos primeros equipos pertenecen al SACSS de la UEx y el último al CNME.

- Quanta 3D FEG (*FEI Company*, Oregón, EE. UU.) tiene una resolución en alto vacío de 1.2 nm a 30 kV y de 2.9 nm a 1 kV.
- Hitachi S-4000 (*Hitachi*) tiene una resolución de 1 nm a 15 kV y de 2 nm a 1 kV.
- JEOL JSM 7600F (*JEOL Ltd.*, Tokio, Japón) tiene una resolución de 1 nm a 15 kV, 1.5 nm a 1 kV en modo GB y 2.5 nm a 1 kV en modo SEM.

#### 3.6.2. Microscopía electrónica de transmisión

Este tipo de microscopio electrónico utiliza un haz de electrones para visualizar el objeto, para ello se emplean muestras muy finas y la imagen se obtiene con los electrones que consiguen atravesar la muestra. Las muestras que se desean analizar se deben colocar sobre rejillas como las mostradas en la Figura 3.58, de forma que la membrana de carbón suspendida sobre la rejilla sostiene la muestra a analizar [449].



Ref:[450]

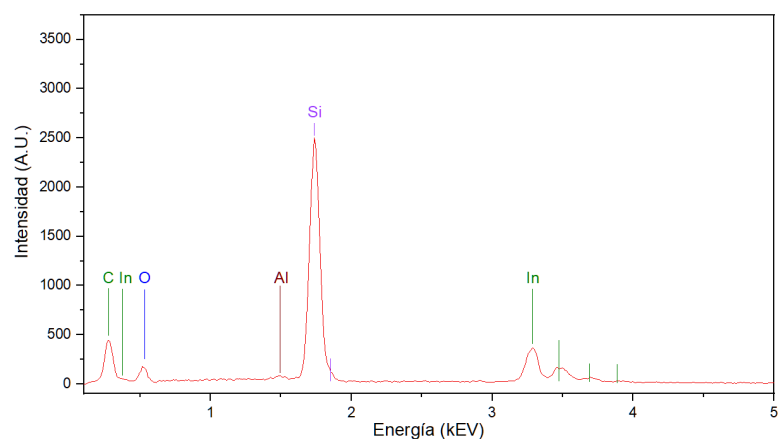
**Figura 3.58.** Rejillas de cobre con recubrimiento de carbono sobre las que se colocan las muestras para la realización de análisis por TEM

Para la caracterización de muestras con TEM se ha utilizado el equipo JEOL JEM 2100 el cual tiene una resolución entre puntos de 0.25 nm. Este equipo pertenece al CNME.

### 3.6.3. Espectroscopía de rayos X por energía dispersiva

Es una técnica analítica de caracterización química o el análisis elemental de materiales. Una muestra excitada por un haz de electrones emitidos por un microscopio electrónico es capaz de estimular la emisión de rayos X. En un estado de reposo los átomos de la muestra contienen electrones en estado no excitado y los distintos niveles de energía alrededor del núcleo. Cuando se hace incidir un haz sobre la muestra este puede excitar un electrón de un nivel de energía interno y expulsándolo de la misma. Este hueco que se ha creado es ocupado por un electrón de niveles energéticos exteriores. La diferencia de energía entre las capas de mayor y menor energía puede liberarse en forma de rayos X. Esta energía puede captarse por detectores de EDX acoplados a un microscopio electrónico para obtener un espectro descriptivo del punto analizado, como el que se observa en la Figura 3.59. Su capacidad de caracterización se debe en gran medida a que cada elemento tiene una estructura atómica única y por tanto la emisión de rayos X será diferente. La posición de los picos del espectro corresponde a diferentes elementos químicos, mientras que la intensidad (expresado en unidades arbitrarias, A.U.) indica la concentración de este [451].

Los equipos empleados para la obtención de los espectros son detectores de EDX acoplados a los diferentes microscopios electrónicos de barrido descritos en el apartado 3.6.1.



**Figura 3.59.** Espectro obtenido mediante la caracterización por EDX

### 3.6.4. Perfilometría

Para determinar el perfil de una muestra se utiliza el perfilómetro modelo Dektak 6M (Veeco, Nueva York, EE. UU.), el cual se observa en la Figura 3.60 junto con el pc que lo controla. Este equipo incorpora una punta de diamante que se coloca sobre la superficie del material a analizar para detectar cambios en la morfología superficial de la muestra. Esta se coloca en una plataforma que se mueve en el eje x e y en función del análisis que se desee llevar a cabo y la longitud superficial que se quiera medir. Incorpora una cámara con la que posicionar la punta sobre la zona en la que se desea ejecutar el

análisis. Todo esto se controla utilizando un software que proporciona el fabricante del equipo.

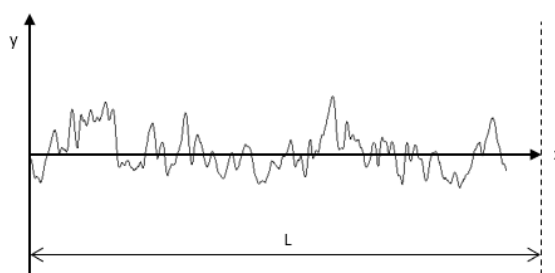


**Figura 3.60.** Perfilómetro Veeco modelo Dektak 6M y ordenador de control

Con este equipo también se puede realizar diferentes análisis como la medida de la rugosidad media de la superficie de la muestra para comparar la uniformidad de la capa depositada con ambas técnicas. Para realizar este cálculo se ha empleado la fórmula que se observa en la Ec. 9.

$$R_a = \frac{1}{L} \int_{x=0}^{x=L} |y| dx \tag{Ec. 9}$$

Donde L es la longitud del segmento de muestra medido, como se observa en la Figura 3.61.



**Figura 3.61.** Perfil de la superficie de un fragmento de la muestra depositada de nanopartículas

### 3.6.5. Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X

Es una técnica semi-cuantitativa que se basa en la excitación de los niveles más internos de los átomos que componen la muestra por medio de rayos X. Estos provocan a su vez la emisión de fotoelectrones, cuya energía cinética y número proporcionan información sobre la energía de cada nivel y sobre el elemento del que proviene. Esta técnica se emplea para estimar la estequiometría de las muestras, estado químico y estructura de los electrones de los elementos que la componen. El espectro obtenido indica los elementos que componen la muestra y la intensidad indica la cantidad en la que se encuentran. También es posible ver los diferentes estados químicos de un elemento a través del estudio de las regiones referentes a ese elemento en concreto [452].

El equipo empleado para analizar las muestras mediante XPS trabaja en Ultra Alto Vacío ( $7 \times 10^{-10}$  mbar) con posibilidad de enfriamiento y calentamiento en el rango 200 K – 900 K. Trabaja con un analizador Omicron Sphera U7 de siete canales con resolución de 0.45 eV. Este equipo pertenece al IMDEA.

### 3.7. Línea de gases

Una vez se han funcionalizado los sustratos con las nanoestructuras fabricadas utilizando las técnicas ya descritas, se exponen estos sensores a atmósferas controladas con los gases seleccionados como biomarcadores. Cada medida realizada tiene una fase de desorción o limpieza de los sensores durante la cual el sensor se expone a una atmósfera de aire, por otro lado, una fase de adsorción en la cual se expone al sensor a una mezcla de gases en las cuales se utilizan los gases seleccionados como biomarcadores a diferentes concentraciones.

Para generar estas mezclas de gases a distintas concentraciones en la primera etapa del proyecto se montó y programó una línea de gases, cuyo esquema puede observarse en la Figura 3.62. Inicialmente estaba previsto poner a punto una de las líneas de gases de las que dispone el grupo NOySI, pero finalmente se decidió montar una nueva para poder utilizarla exclusivamente durante la tesis, además de que hubo que introducir ciertas particularidades y características que las otras líneas no incorporaban.

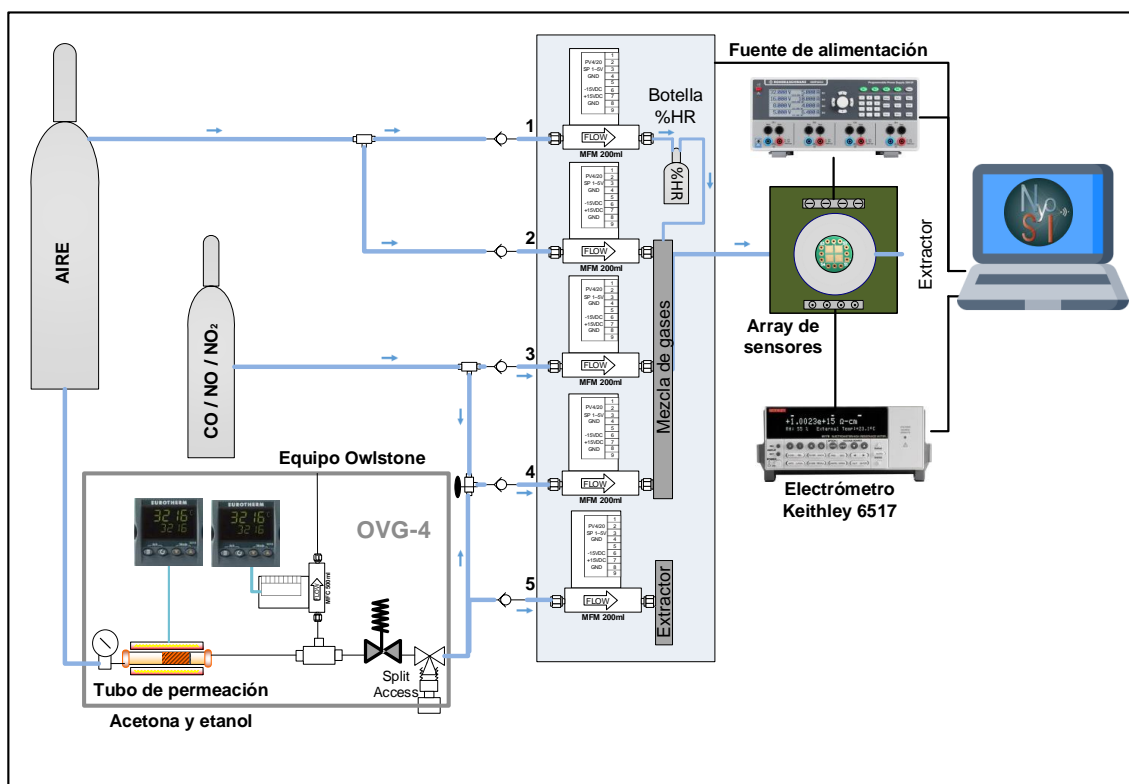


Figura 3.62. Esquema de la línea de gases

La línea de gases está compuesta por 5 caudalímetros capaces de controlar caudales de hasta 200 mL/min, un electrómetro para medir el valor de resistencia de los sensores, una fuente de alimentación para poder calentar los sensores que incorporan resistencia de calefacción (CNRS o CNM) o el LED ultravioleta (UEx). Estos equipos son controlados a través de un ordenador mediante un software que se ha desarrollado en la primera

fase de la tesis utilizando Labview (*National Instruments, Austin, EE. UU.*). En la Figura 3.63 se puede observar el montaje de laboratorio empleado en este proyecto, el cual se incluye en una campana de extracción por motivos de seguridad.

Para generar la mezcla de gases se utilizan botellas de gases calibradas y tubos de permeación, posteriormente en este apartado se describirán las características de las botellas de gases empleadas, así como la dinámica de funcionamiento, preparación y calibración de los tubos de permeación. Como se puede observar en la Figura 3.62, de los caudalímetros empleados dos de ellos se conectan a la botella de aire, uno para aportar aire seco con el que diluir los gases y otro aire húmedo, el cual se conecta a la salida a una botella humidificadora. La botella de aire seco se conecta también a la entrada del módulo de permeación.

Los caudalímetros restantes se conectan a la salida de las botellas de gases seleccionadas o a la salida del horno de permeación. Esta configuración permite generar mezclas con tres gases de forma simultánea, procedentes de botellas calibradas, conectando cada botella a sendos caudalímetros.

Si se desea utilizar un gas generado a partir de un tubo de permeación, se pueden emplear únicamente dos gases de forma simultánea. Se conecta una botella de gas al caudalímetro 3, mientras que los caudalímetros 4 y 5 se utilizan para generar el compuesto gaseoso a partir del tubo de permeación, para mantener así las condiciones de permeación. La suma de los caudales que controlan 4 y 5 siempre será la misma para mantener el caudal total de gas portador que pasa por el horno. El caudalímetro 4 controla el gas que se incorpora a la mezcla, mientras que el 5 desecha el gas no empleado.



Figura 3.63. Montaje de la línea de gases en la campana de extracción

### 3.7.1. Gases

Para generar mezclas de gases que simulan el aliento de una persona (ya sea sana o enferma en función de la concentración del gas) se han utilizado botellas de gases calibradas o generando estos gases mediante tubos de permeación.

#### Botellas de gases calibradas

Las botellas de gases calibradas que se han utilizado han sido de aire seco, de NO, NO<sub>2</sub> y CO (*Nippon Gases S.L.U.*). Las botellas de gases seleccionadas como biomarcadores el fabricante las envasa con balance N<sub>2</sub>. En la Tabla 3.9 se puede observar la composición y concentraciones para cada botella de los gases empleados. Las concentraciones pedidas en la fabricación de las botellas de gases han sido siempre las mismas, pero estas pueden variar en torno a estos valores, por lo que los valores que se muestran en la Tabla 3.9 son orientativos.

**Tabla 3.9.** Composición de las botellas de gases calibradas utilizadas para generar mezclas de gases (concentración volumétrica)

Botella	Composición	Balance	Otros gases
Aire	–	–	–
CO	10.5 ppm	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> (20.91 %)
NO	210 ppb	N <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> (4 ppb)
NO <sub>2</sub>	1100 ppb	Aire	–

Las botellas de gases se colocan en un cuarto conectadas a la línea de gases, como se observa en la Figura 3.64.



**Figura 3.64.** Botellas de aire seco

### Generación de gases con tubos de permeación

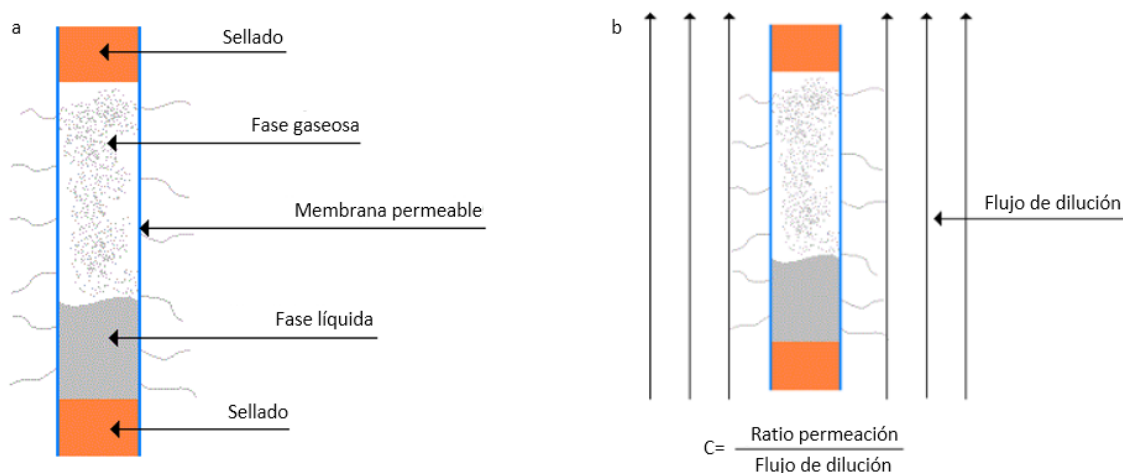
Por otro lado, se han utilizado tubos de permeación para generar las mezclas con acetona o etanol. Estos tubos están fabricados en PTFE, sellado y crimpado por ambos lados, en cuyo interior se encuentra el analito en fase líquida y gaseosa. Los tubos de permeación tienen la ventaja de que permiten la generación de gases que no pueden almacenarse en botellas por ser explosivos o corrosivos, garantizando una gran seguridad debido a que el sistema trabaja a presión ambiente. Además, estos tienen una larga durabilidad, pudiéndose almacenar en frío (disminuyendo la ratio de permeación) durante un gran periodo de tiempo [453,454].

Se han elaborado empleando un kit de fabricación (*Owlstone Inc.*, Cambridge, Reino Unido):

- Tubo de PTFE de ¼".
- Para el sellado se ha utilizado una tapa de PTFE de 5 mm de espesor.
- Para el crimpado incluye un casquillo de acero templado, el cual se ajusta a los extremos del tubo fijando las tapas, valiéndose de una herramienta de engarce que incluye el kit para esta aplicación.

Durante el proceso de fabricación se introduce en el interior el analito en fase líquida. En el interior del tubo de permeación coexisten las fases gaseosa y líquida en equilibrio, siempre que se mantengan unas condiciones isotérmicas. Puesto que el polímero empleado para la fabricación de los tubos es semipermeable, permite que parte de esta fase gaseosa salga. La ratio de gas que permea se puede controlar de forma precisa y constante mediante la temperatura, esta debe ser constante durante el proceso [455].

En la Figura 3.65 se puede observar la estructura de un tubo de permeación y cómo funciona. Este se introduce en el interior de un horno isotérmico y se hace pasar a través de un caudal para arrastrar el gas. Mediante la temperatura del horno y el flujo de dilución que pasa a través de este, se puede controlar la concentración de gas que se genera.



Ref:[456]

**Figura 3.65.** Tubo de permeación. (a) Estructura. (b) Funcionamiento

Una vez se ha preparado el tubo, se procede a su calibración. Este proceso tiene una duración de 2 semanas en las cuales se pesa 2 veces al día para determinar qué cantidad

de analito se elimina con el paso del tiempo. Durante el periodo de calibración el tubo se mantiene a temperatura constante en el horno, para que las condiciones de cada pesaje no cambien. La ratio de permeación es la pendiente de la curva de los pesajes frente al tiempo. La concentración final del vapor generado depende de la masa molar del compuesto, la temperatura a la que se fijó el horno durante el proceso de calibración, la ratio de permeación a dicha temperatura, la temperatura actual y caudal del horno [457].

Para esto, se utiliza un módulo de generación de vapores modelo OVG-4 (Owlstone), el cual puede observarse en la Figura 3.66. Este incorpora un horno y un caudalímetro cuyos valores se ajustan con sendos controladores Eurotherm 3214 (*Schneider Electric*, París, Francia).



Ref:[458]

**Figura 3.66.** Módulo de generación de vapor OVG-4

El equipo está compuesto de una entrada conectada a la botella de aire y dos salidas, antes y después del caudalímetro que incorpora el módulo. Para esta aplicación no se ha utilizado este caudalímetro, ya que está preparado para caudales más elevados (superiores a 500 ml/min) a los empleados en este proyecto (de 100 ml/min) y por ello se controla el caudal de salida del módulo con un caudalímetro externo. Por lo que únicamente se utiliza el horno y el controlador de temperatura incorporados en el módulo.

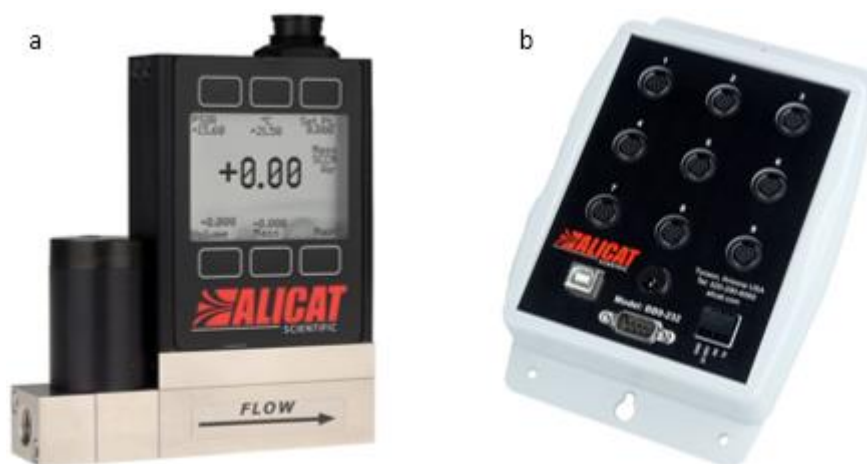
### 3.7.2. Equipos

A continuación, se describe los distintos dispositivos que conforman la línea de gases.

#### Caudalímetros

Para poder realizar mezclas de gases a diferentes concentraciones se han utilizado 5 caudalímetros Alicat MC-200SCCM-D (*Alicat Scientific*, Arizona, EE. UU.) con los que controlar los flujos procedentes de las botellas/horno de permeación. Estos caudalímetros permiten controlar flujos entre 1-200 ml/min, temperaturas de funcionamiento de entre 10-60 °C y valores de presión de trabajo máximos de 11 bar. Los caudalímetros se conectan a una caja de conexión multipunto por RS-232, la cual se

conecta al ordenador mediante USB 2.0. En la Figura 3.67 se pueden observar el caudalímetro y la caja de conexión multipunto.



Ref:[459,460]

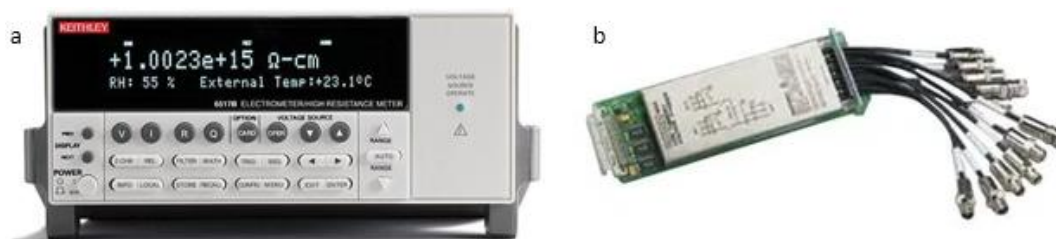
**Figura 3.67.** Equipos de Alicat utilizados. (a) Caudalímetro. (b) Caja de conexión multipunto

### Fuente de alimentación

Para alimentar las calefacciones de los sensores (CNM/CNRS) o el LED (en el caso de los sensores de la UEx) se utiliza una fuente de alimentación programable modelo se incorpora una fuente de alimentación programable modelo HM7044 (Rohde & Schwarz), la cual puede verse en la Figura 3.47. Esta fuente tiene cuatro canales y permite programar rampas de calentamiento. Con esta se alimentan las resistencias de calefacción (en el caso de los sensores que las incorporan) o el LED infrarrojo para agilizar el proceso de evaporación del solvente.

### Electrómetro

Para registrar los cambios de resistencia del sensor durante el proceso de medidas se ha utilizado el electrómetro digital Keithley 6517B y una tarjeta de adquisición de datos Keithley 6522, permitiendo realizar medidas de resistencia de hasta  $10^{18} \Omega$  en 10 canales diferentes. Además, este electrómetro permite realizar lecturas de corriente desde 10 nA hasta 20 mA, de voltaje desde 1  $\mu$ V hasta 200 V y medición de carga eléctrica con valores desde 1 fC hasta 2  $\mu$ C<sup>37</sup>. En la Figura 3.68 se puede observar una imagen del electrómetro y la tarjeta de adquisición de datos.



Ref:[461,462]

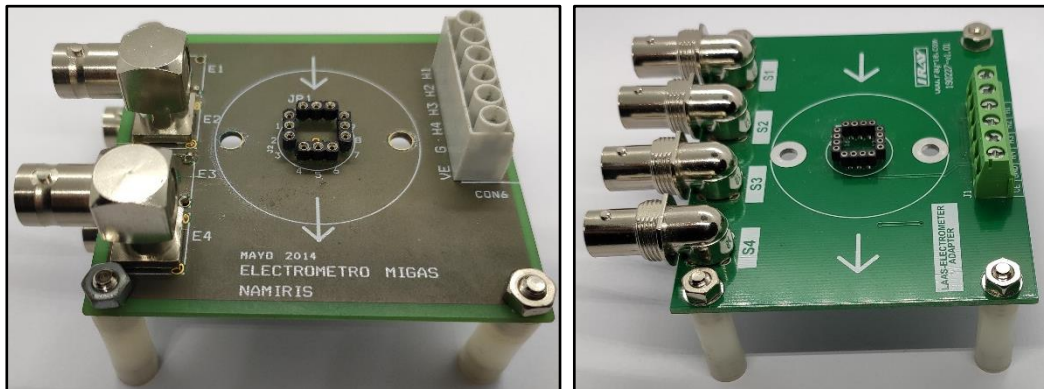
**Figura 3.68.** (a) Multímetro digital Keithley 6517B. (b) Tarjeta de adquisición de datos 6522.

<sup>37</sup> nA=10<sup>-18</sup> A, fC=10<sup>-15</sup> C.

El electrómetro incluye conectores GPIB y RS-232, utilizando un adaptador GPIB-USB Keithley modelo KUSB-488 para comunicarse con el pc de control.

**Placa de medida**

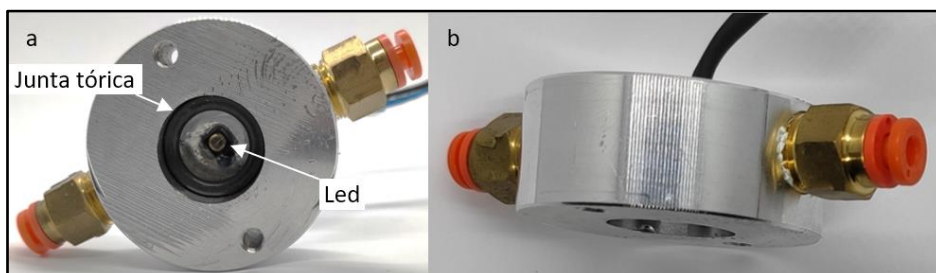
Es la placa (iRay Ingeniería Electrónica) donde se coloca el sensor para realizar las medidas de cada uno de los sensores desarrollados. Se utilizan dos placas diferentes, una para los sensores del CNM y de la UEx (con 12 pines) y otra para los sensores del CNRS (con 16 pines). Esta placa incluye 4 conectores coaxiales de radiofrecuencia (conectados a las cuatro membranas que integran cada uno de los sensores) y conectores de tornillo para PCB (para conectar las calefacciones de cada membrana y el terminal de voltaje de polarización).



**Figura 3.69.** Placa de medida. (a) Adaptada a los sensores de la UEx/CNM. (b) Adaptada a los sensores del CNRS.

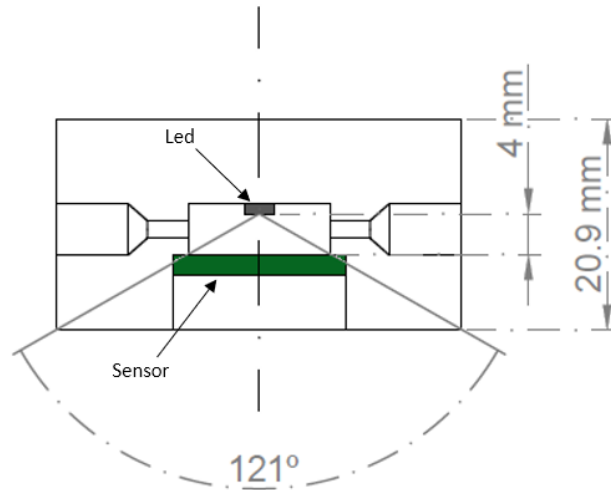
**Celda de medida y LEDs empleados**

Es la cámara, fabricada en acero inoxidable, donde se coloca el sensor y donde interacciona con la mezcla de gases generada. Estas celdas se fijan a la placa de medida con el sensor en su interior, utilizando una junta tórica para conseguir estanqueidad en el interior de la cámara. En la Figura 3.70 se puede observar la celda en cuyo interior se coloca el LED ultravioleta (UV) utilizado para favorecer la desorción de los sensores de la UEx. Puesto que los tres tipos de sensores utilizan un encapsulado T0-8, las celdas empleadas son iguales indistintamente del sensor. Se utilizan para conectar la celda con los tubos de entrada y salida de la línea, dos racores con conexión NPT macho a encaje a presión hembra de 1/8'' en ambos casos.



**Figura 3.70.** Celda de medida donde se puede observar la junta tórica empleada y el LED ultravioleta

Se han probado diferentes LEDs (cuya elección se justificará con mayor profundidad en el apartado 4.3.2) con diferentes longitudes de ondas tanto en el espectro ultravioleta como en el infrarrojo. Inicialmente se colocó el LED como se observa en la Figura 3.70, realizando un estudio para determinar qué LEDs eran aptos para esta aplicación en función de sus dimensiones y ángulo de apertura, como se observa en Figura 3.71, dadas las dimensiones de la cámara. En la figura se puede observar un esquema simplificado de la celda y la cámara interna, así como donde se colocan el sensor y el LED.



**Figura 3.71.** Estudio de las características que debe tener el LED utilizado

Los LEDs seleccionados tienen aproximadamente las mismas dimensiones (~1 mm de espesor) y al menos un ángulo de apertura de 120°. Como se verá posteriormente se ha comparado la influencia de la radiación infrarroja (IR) y ultravioleta (UV). La longitud de onda del LED UV es inferior a 360 nm, dentro del espectro de luz ultravioleta, basándose en experimentos previos realizados en otras investigaciones [463]. Como describen Pi-Guey et al. en sus experimentos, existe una relación inversamente proporcional entre la respuesta del sensor y la longitud de onda del LED UV empleado. Los LEDs utilizados se describen a continuación:

- LED IR modelo SFH-475S (*Osram*, Múnich, Alemania) con una longitud de onda de 850 nm.
- LED UV modelo OCU-400 UB355 (*OptoLight*, Berlín, Alemania) con una longitud de onda de 353–360 nm.

Inicialmente, se hizo un orificio en la parte superior de la celda y el LED se fijó a esta con pegamento epoxi bicomponente (por ser inodoro), sacando los conectores de alimentación del LED por este orificio, como se observa en la Figura 3.70. Pero para poder probar los diferentes LEDs sin tener que utilizar una misma celda para cada uno, se hizo una modificación al diseño de la celda como se observa en la Figura 3.72. De esta forma, se puede fijar cada LED a una tapa roscada diferente y que se puedan intercambiar fácilmente, sin necesidad de tener varias celdas. El diseño de la celda y el render que se ve en la imagen se han realizado con Fusion 360.



**Figura 3.72.** Render del diseño de la celda de medida con la modificación para colocar los diferentes LEDs

### Tubo

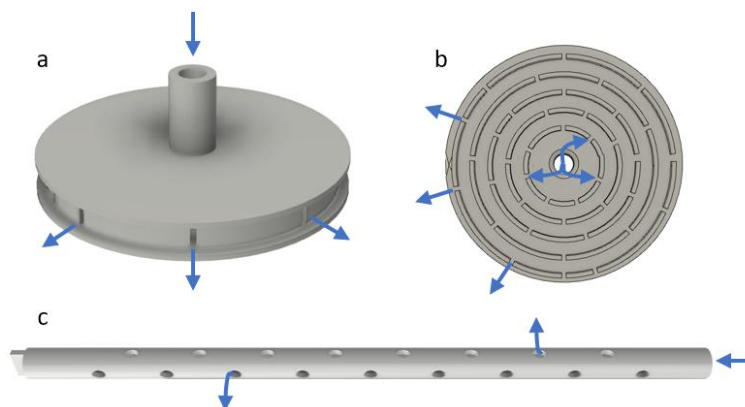
Se ha utilizado tubo flexible de PTFE (SMC, Tokio, Japón) como canalizaciones a través de las cuales pasan los diferentes gases, conectando entre las botellas y caudalímetros.

### Botella humidificadora

El módulo de humidificación de Owlstone OVG-4 incorpora una botella humidificadora con una pieza de material cerámico poroso en el extremo, que es el que provoca la ruptura del caudal de aire en burbujas pequeñas, haciendo más eficiente la humidificación del sistema. Como ya se mencionó anteriormente, este equipo está diseñado para trabajar con caudales superiores (por encima de 500 ml/min) a los utilizados en este proyecto, por ello con un caudal de aire de 100 ml/min no se consigue que un burbujeo eficaz ya que no es suficiente para vencer la resistencia de paso del material cerámico. Para medidas con porcentajes de humedad relativa del 50% se quitó la pieza, dejando libre el extremo del tubo que se introduce en el agua, ya que se ha comprobado que es suficiente.

Pero para alcanzar porcentajes de humedad superiores, que sean cercanos a los presentes en el aire exhalado de una persona, se han diseñado dos piezas con las que conseguir un efecto similar al de la pieza cerámica, pero permitiendo el burbujeo del caudal de aire. En la Figura 3.73 se observan las dos configuraciones diseñadas utilizando Fusion 360 para optimizar la humidificación del aire. En primer lugar, se observa una pieza circular que se ha fabricado en metacrilato, empleando una fresadora CNC, con la que poder realizar de forma más precisa los canales interiores, ya que, debido a sus dimensiones, con una impresora 3D, sería más complicado obtener un buen resultado. Por otro lado, la configuración 2 muestra una pieza fabricada en tubo flexible con diferentes orificios para forzar al flujo de aire a dividirse.

Cabe destacar, que para conseguir que el porcentaje de humedad se asemeje a los parámetros teóricos en cuanto a lo que caudales se refiere, se debe controlar la temperatura. Por ello, en ocasiones ha sido necesario refrigerar la cámara de mezcla para que la temperatura se mantenga en valores de entre 20 y 25 °C, ya que para valores superiores de temperatura el porcentaje máximo de humedad relativa disminuye considerablemente. Además, tampoco permitiría alcanzar las concentraciones máximas seleccionadas para cada gas.

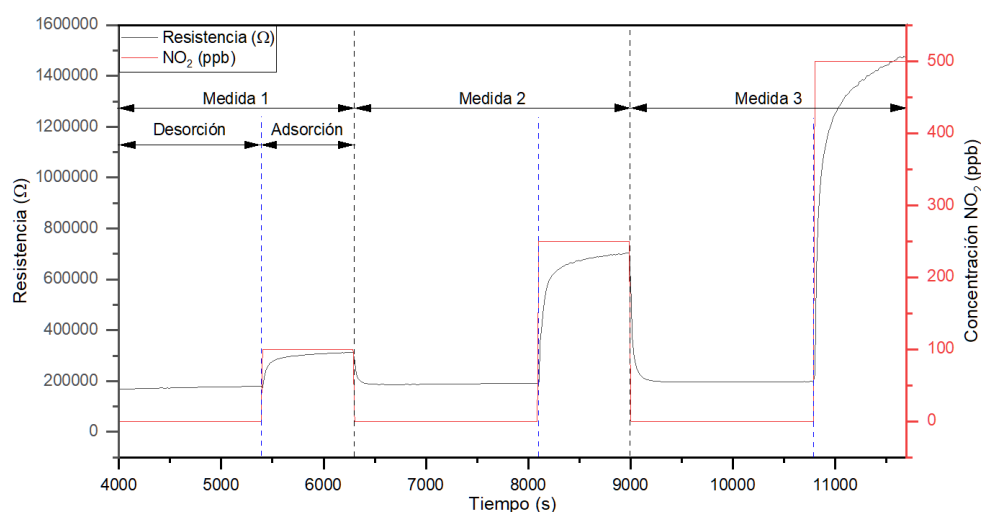


**Figura 3.73.** Piezas diseñadas para optimizar el proceso de humidificación del aire. Las flechas indican el sentido del flujo de aire (a) Render 3D de la configuración 1. (b) Sección de la pieza empleada en la configuración 1. (c) Render 3D de la configuración 2.

### 3.7.3. Estructura de las medidas

Las medidas llevadas a cabo tienen una estructura en común, aunque en función del sensor/equipo empleado puedan cambiar diferentes parámetros. Debido a las características de los sensores empleados y las particularidades de esta aplicación, cada medida estará compuesta de dos fases, como se observa en la Figura 3.74:

- Fase de desorción: en la cual se expone a los sensores a una atmósfera con aire seco únicamente el cual procede de la botella. Este puede humidificarse en función de las características del experimento. El objetivo de esta fase es la limpieza del sensor, para evitar que el gas o la concentración a la que se expone en la fase de adsorción previa interfiera en la siguiente. La duración dependerá del tipo de sensor o equipo empleado, así como la respuesta de éste, en función de lo que tarde en estabilizarse la respuesta.
- Fase de adsorción: en la cual se expone a los sensores a la mezcla de gases generada con la línea, utilizando para ello las diferentes botellas o tubos de permeación calibrados.



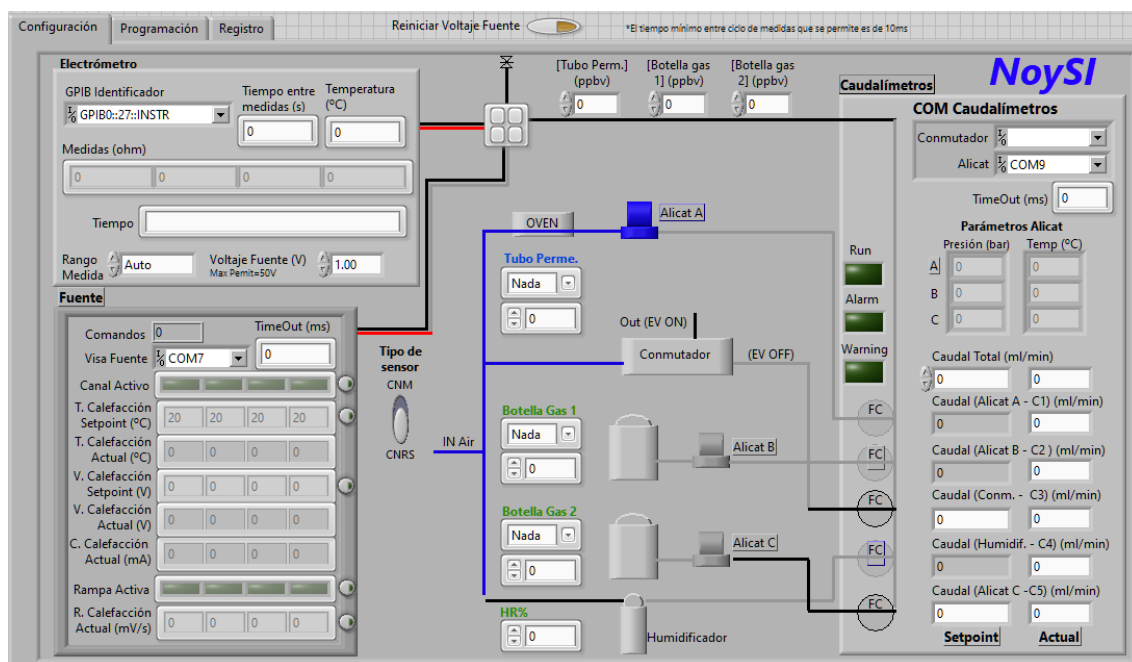
**Figura 3.74.** Representación de 4 medidas realizadas con un sensor de NFs en presencia de NO<sub>2</sub>, donde se delimita cada una de las medidas realizadas, así como las dos fases que componen cada una de estas

### 3.7.4. Software

Para controlar la línea de gases se realizó en la primera fase del proyecto un programa de en Labview con el que poder comunicarse con los diferentes dispositivos que componen la línea y configurar los parámetros necesarios para poder realizar medidas con los sensores fabricados expuestos a las mezclas de gases con los biomarcadores seleccionados de las diferentes enfermedades respiratorias y digestivas. Labview es un entorno de desarrollo con el que diseñar sistemas de control a través de un lenguaje de programación visual.

#### Interfaz gráfica

A continuación, se describe la interfaz gráfica creada en Labview para poder controlar el proceso de medida de un sensor y la composición de la mezcla de gases generada en cada momento. Esta interfaz consta de tres pestañas donde se agrupan los distintos parámetros de configuración y puede hacerse un seguimiento del proceso. En la Figura 3.75 se muestra la pestaña de configuración del programa de control.



**Figura 3.75.** Pestaña de configuración del programa de control de la línea de gases realizado con Labview

Mediante esta pueden configurarse los parámetros de medida que se desean establecer y monitorizar que el proceso se realiza de forma correcta. A continuación, se describen los más importantes:

- Puertos de comunicación con los diferentes equipos.
- Frecuencia medida o voltaje de polarización que suministra el electrómetro.
- Temperatura a la que se desean calentar las resistencias de calefacción, seleccionando el valor de temperatura o de voltaje. Se puede seleccionar el sensor a utilizar, ya que en función de esto la curva de temperatura es diferente (apartado 3.2.3).

- Concentración máxima de cada botella/tubo de permeación utilizado y el gas que se va a utilizar en cada caso.
- Caudal total de la mezcla de gases.
- Monitorización de que el cálculo de caudales es correcto para cada controlador másico, durante el proceso de medida.

Una vez se han configurado los parámetros relacionados con cada equipo, se programa la medida estableciendo los tiempos y concentración que se desea medir en cada caso, determinando la duración de cada periodo de adsorción y desorción. En la Figura 3.76 se puede observar la tabla donde se puede incluir la programación con las concentraciones a medir en cada caso, de los gases seleccionados en la pestaña de configuración, y si se desea emplear un LED en el proceso de desorción del sensor. Además, también se muestran diferentes parámetros como la tarea actual, tiempos de inicio y finalización, etc.

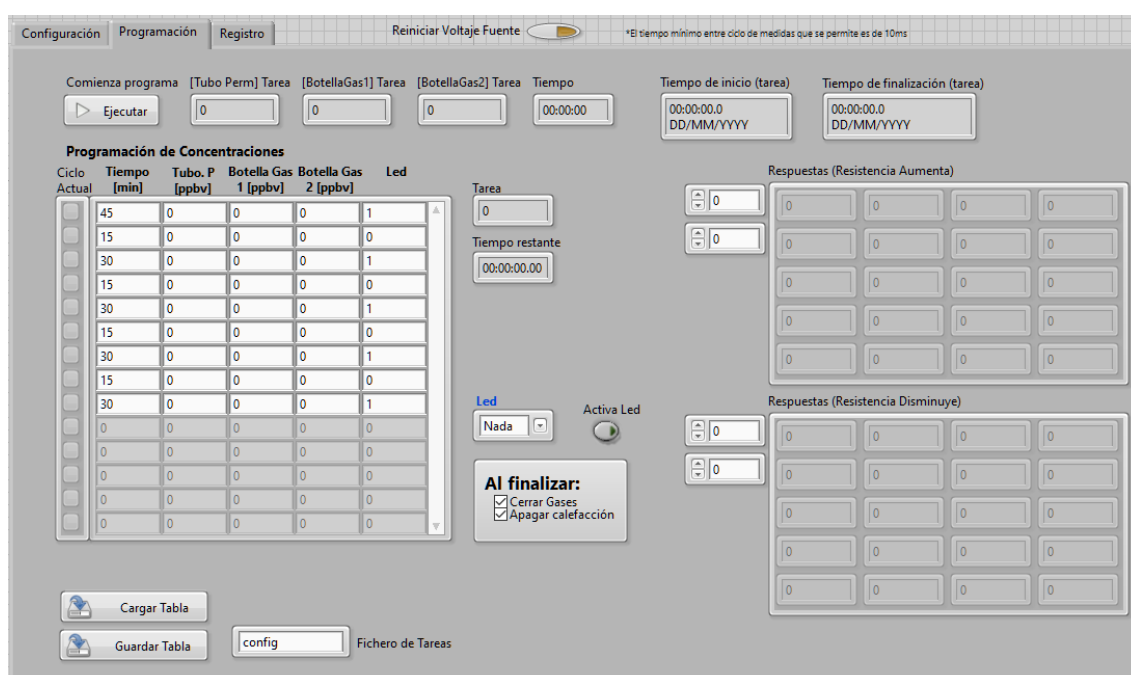


Figura 3.76. Pestaña de programación del proceso de medida del programa de control de la línea de gases

Por último, el programa consta de una pestaña de registro donde se muestra una representación temporal de la respuesta de cada sensor, así como un preprocesamiento previo orientativo para corroborar el buen funcionamiento del sensor y del proceso en sí, como se observa en la Figura 3.77.

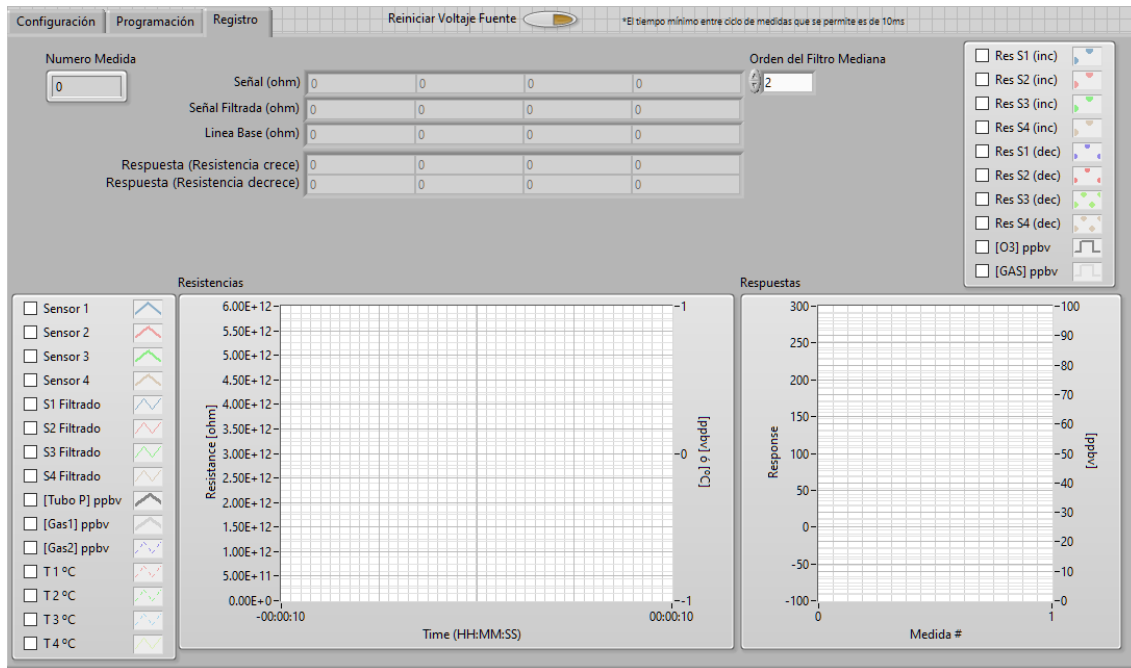
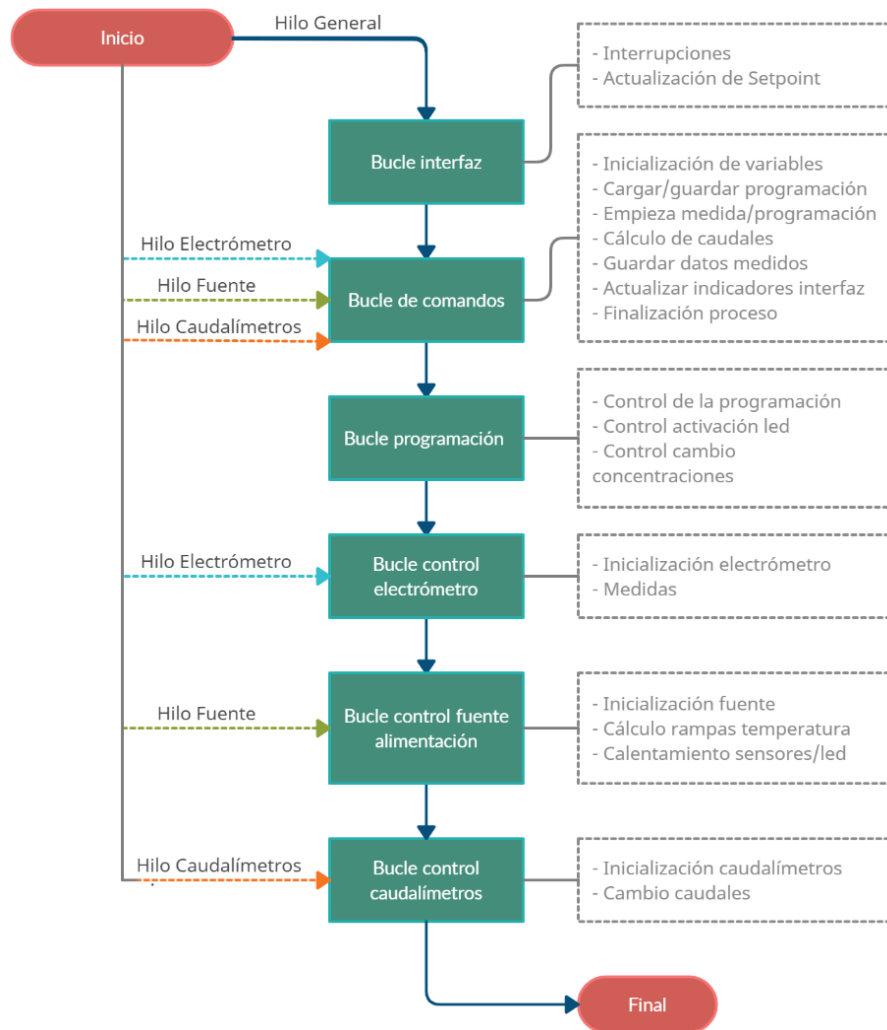


Figura 3.77. Pestaña de registro de los valores de resistencia leídos por el electrómetro del programa de control de la línea de gases

### Programación

Para la realización del programa de control se optó por utilizar programación multihilos, de forma que puedan ejecutarse varias tareas a la vez de manera independiente, estando además el programa mucho más estructurado y es más sencillo después de subsanar errores o modificarlo si fuera necesario. Puesto que el programa es complejo, se muestra en la Figura 3.78 un esquema de la estructura simplificada del programa, donde se pueden observar los 6 grandes bucles que lo componen, cada uno de ellos destinados a un grupo de tareas (los cuales se especifican a la derecha de cada uno).

Por otro lado, se pueden observar los 4 hilos de flujo de trabajo que se han utilizado, uno destinado a las tareas generales y otros tres destinados a las tareas específicas de cada equipo o grupo de equipos (como el caso de los caudalímetros). El bucle interfaz se encarga de gestionar las interrupciones y actuar cuando se modifican algún valor de *setpoint* en la interfaz de usuario. El bucle de comando se encarga de gestionar las tareas generales como inicialización de variables, comienzo/final de programación, cálculos o cierre del programa. El bucle de programación se ciñe a la tabla cargada (Figura 3.76) con los parámetros temporales y concentraciones a medir en cada caso, provocando interrupciones cuando termine un ciclo (adsorción o desorción). Por último, los tres bucles finales controlan sus respectivos equipos. En el Anexo I se puede observar de una forma más extensa la descripción de cada uno de estos bloques y funciones que componen el programa de control de la línea de gases.



**Figura 3.78.** Esquema de la estructura principal del programa con las principales funciones y tareas que realiza cada uno de los bloques

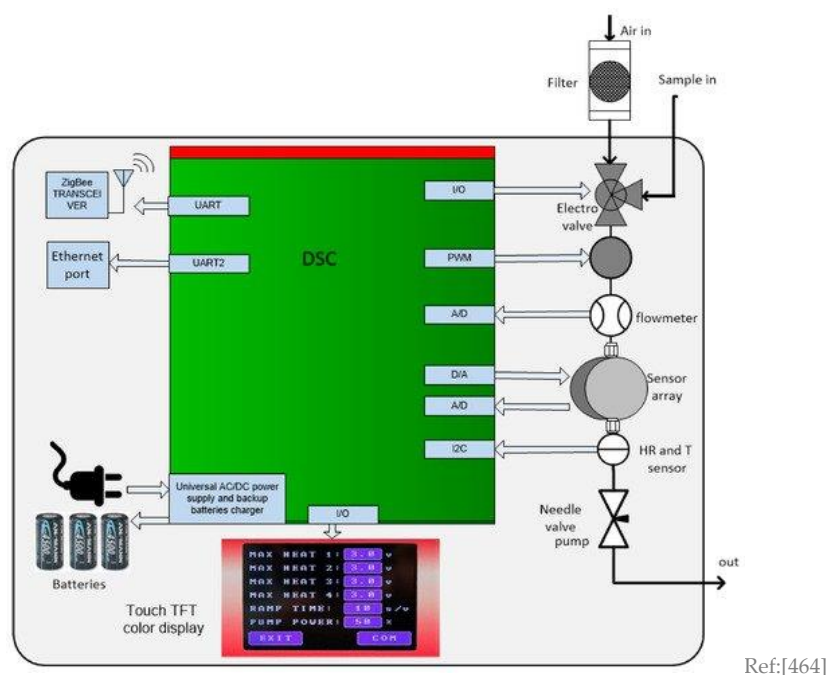
### 3.8. Narices electrónicas empleadas

Además de la línea de gases, para realizar medidas con sensores de óxido metálico se han utilizado diferentes narices electrónicas, cada una de las cuales tiene particularidades específicas. Las pruebas realizadas con estos equipos han sido importantes puesto que el sistema multisensor que se desarrollará después se basará en toda la experiencia obtenida en el laboratorio. Estos equipos pueden utilizar sensores comerciales (como la Winose 6.5 o bNoseFX V.0) o sensores fabricados durante el proyecto (Winose 5), empleando las técnicas ya descritas anteriormente. Para llevar a cabo las medidas de gases con estos dispositivos se pueden conectar a la salida de la línea sustituyendo a la celda de gases que se podía observar en el esquema de la Figura 3.62.

#### 3.8.1. Winose 5.0

Este dispositivo ha sido diseñado por el grupo NOySI en colaboración con la empresa iRAY. Cuenta con un microcontrolador modelo ATmega2560-16AU-1403 (Microchip Technology Inc.), una pantalla LCD táctil TFT de 3.2'', un módulo de comunicación inalámbrica XBee (Digi International, Mineápolis, EE. UU.) el cual se basa

en el protocolo ZigBee<sup>38</sup> y un módulo de conexión a través de ethernet modelo DC-ME4-01T-S (*Digi International*, Mineápolis, EE. UU.). En la Figura 3.79 se puede observar un esquema de este dispositivo



**Figura 3.79.** Esquema de la Winose 5.0

Este dispositivo dispone de dos entradas y una salida. Una de las entradas se conectaría a la muestra, mientras que la otra se conecta a un filtro para hacer pasar aire y limpiar los sensores, entre cuyas entradas se conmuta por medio de una electroválvula, modelo S070C-SAG-32 (*SMC*, Tokio, Japón), en función de si se encuentra en la fase de desorción o adsorción respectivamente.

Por otro lado, se puede conectar a la línea de gases fijando la electroválvula en una de las dos entradas durante todo el proceso. Incorpora una microbomba para realizar medidas sin conexión a la línea de gases en el caso de que fuera necesario. Este equipo también incorpora un sensor de flujo modelo PFMV5 (*SMC*, Tokio, Japón) y una válvula con la regular el flujo de aire que pasa a la celda de medida modelo T1000M0500 (*Norgren AG*, Birmingham, Reino Unido), en el caso de que fuese necesario.

Esta nariz electrónica permite utilizar sensores de fabricación propia, utilizando las placas de conexión que se mostraban en la Figura 3.50 y una celda de acero inoxidable como que se puede observar en la Figura 3.70 (apartados 3.4.3.1 y 3.7.2 respectivamente). Por tanto, permite alimentar las resistencias de calefacción que se incorporan en los sustratos del CNM/CNRS. En la Figura 3.80 se puede observar una imagen de la Winose 5.0.

<sup>38</sup> ZigBee: conjunto de protocolos de comunicación inalámbrica, el cual se basa en el estándar IEEE 802.15 y que se caracteriza por utilizar un bajo consumo de energía en el proceso de comunicación [498].

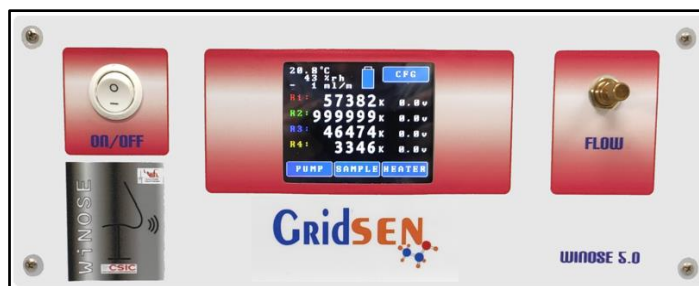


Figura 3.80. Imagen de la Winose 5.0

### Descripción del Software

Para controlar el funcionamiento de este equipo y el proceso de medida a realizar se utiliza un programa realizado en Labview, el cual se ha optimizado y actualizado durante la tesis, para adaptarlo a las necesidades y particularidades de este proyecto. En la Figura 3.81 se puede observar la interfaz gráfica del programa realizado para controlar esta nariz electrónica. En este caso el software se ha programado utilizando un modelo de máquina de estados. Se puede observar que la interfaz tiene una estructura similar a la mostrada en la Figura 3.76 para la línea de gases.

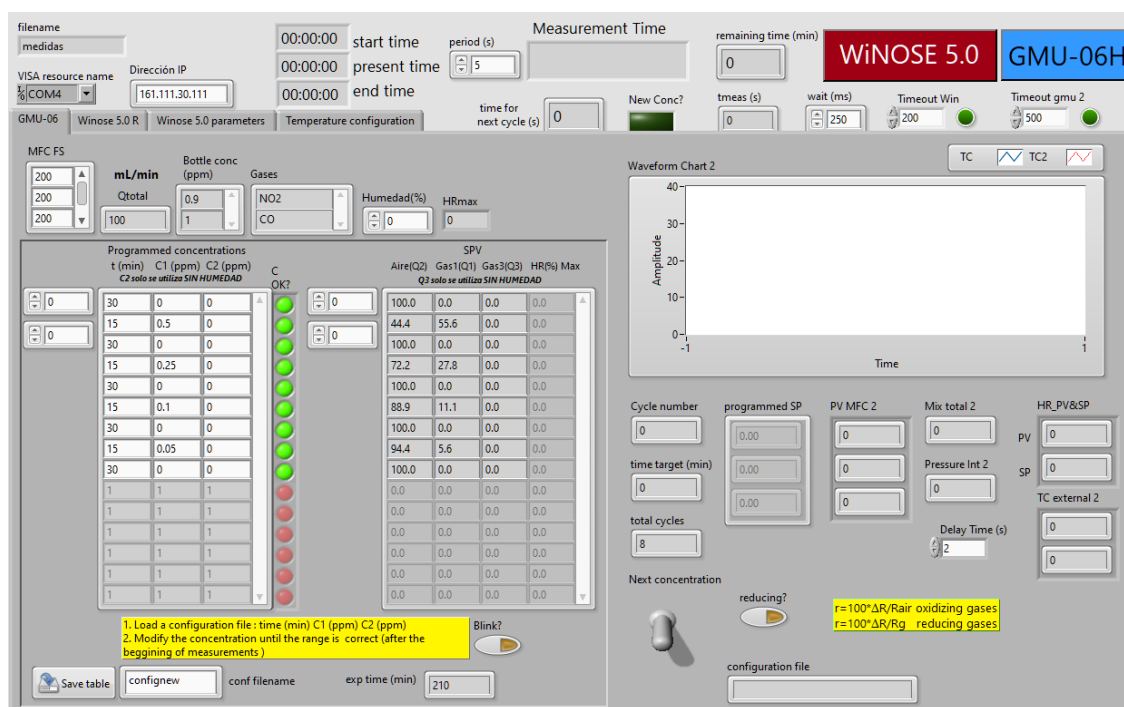
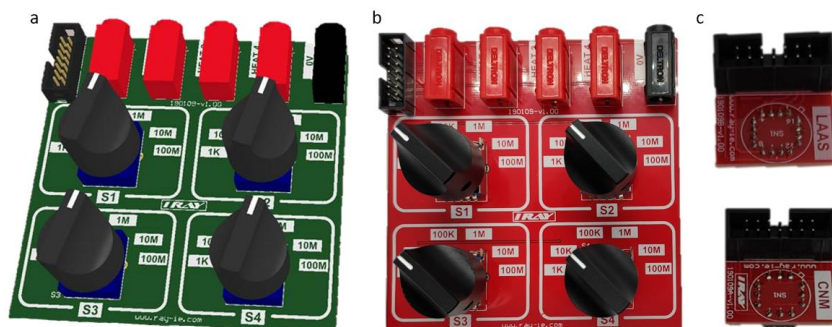


Figura 3.81. Interfaz gráfica para controlar el programa de Labview del proceso de medida con la Winose 5.0

### Placa de calibración

Para calibrar la Winose 5.0 y poder comparar los resultados con respecto a los obtenidos con la línea de gases se utiliza una placa de calibración (iRay Ingeniería Electrónica), la cual se puede observar en la Figura 3.82. Está compuesta de una placa selectora de diferentes valores de resistencia con cuatro canales, los cuales sustituyen a cada una de las cuatro membranas que componen cada sensor. Esta placa incorpora conectores hembra de banana (para cada canal) y un conector de 16 pines para cable

plano. A través de este pueden conectarse dos PCB que sustituyen al sensor, en función de la placa de medida utilizada (si es para los sensores del CNRS–LAAS y CNM/UEX).



**Figura 3.82.** Placa de calibración. (a) Diseño 3D de la placa selectora de resistencias. (b) Placa selectora de resistencias. (c) PCB para conectar a las placas de medida para los sensores de LAAS–CNRS y del CNM/UEX

Mediante esta placa se puede seleccionar un valor de resistencia para cada canal y determinar si se corresponde con el valor medido por este equipo. De esta forma poder calibrar el equipo y comparar la respuesta con los valores obtenidos de la línea de gases.

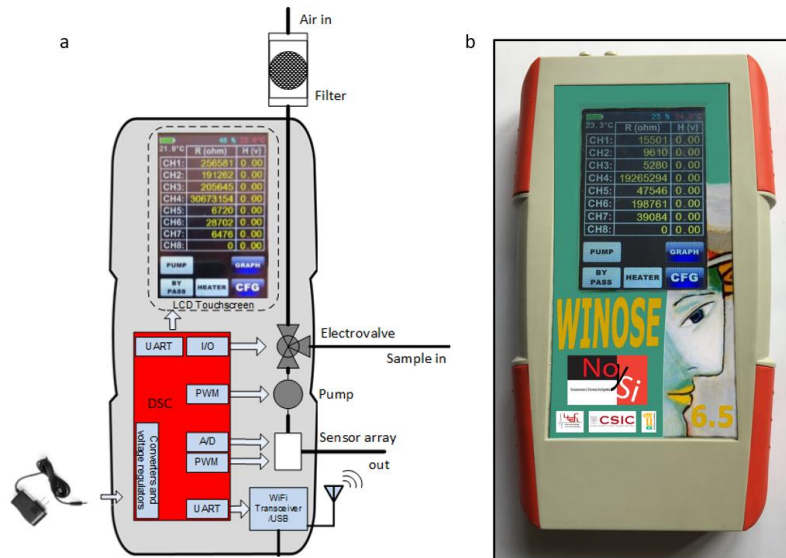
### 3.8.2. Winose 6.5

La Winose 6.5 ha sido diseñada en colaboración entre el grupo NOySI, PSI y la empresa iRay. Este dispositivo tiene una estructura similar al mostrado en el apartado anterior (Winose 5.0). El equipo se controla por medio del microcontrolador (DSC) modelo ATmega (*Microchip Technology Inc.*). Incorpora una pantalla táctil modelo NX4832T035 (*Nextion, Shenzhen, China*) de 3.5”.

Se puede comunicar por medio de un módulo de comunicación inalámbrica modelo ESP8265 que emplea el estándar IEEE 802.11 o bien a través de bluetooth 4.0 utilizando el módulo CC2541. Este dispositivo está provisto de una batería recargable, que unido a unas dimensiones mucho más reducidas que la Winose 5.0, le confiere la capacidad de ser un equipo mucho más versátil que su predecesor. Otra de las principales diferencias entre ambos, es el empleo de 8 sensores comerciales en lugar de sensores propios, esto también permitió reducir el tamaño del dispositivo ya que los sensores comerciales son más pequeños que los empleados en la Winose 5.0.

La Winose 6.5 permite realizar medidas de forma autónoma o conectándose a la línea de gases. Para ello incorpora una microbomba modelo Thomas 2002 Series (*Gardner Denver, Illinois, EE. UU.*), con la que forzar al aire de la muestra a que pase a través de la celda de medida, la cual permite caudales de hasta 550 mL/min y presiones de hasta 0.6 bar.

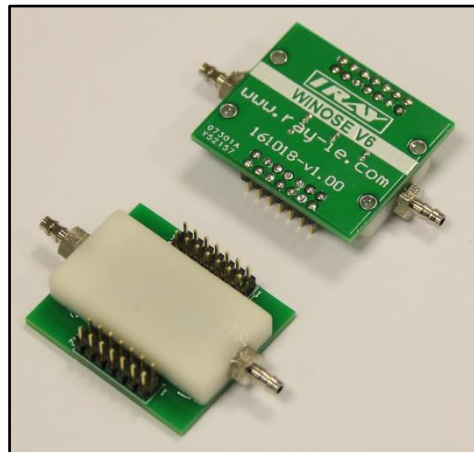
Está provista de dos entradas, entre las cuales conmuta la electroválvula, modelo S070C–SAG–32 (*SMC, Tokio, Japón*), y una salida. Si se desea medir de forma independiente con la nariz electrónica a una entrada se conecta un filtro y a la otra la muestra y así la bomba extraerá el aire de cada una de las entradas en función de la fase en la que se encuentre de medida (adsorción o desorción). Por el contrario, si se desea conectar a la línea de gases se inutiliza la bomba y se fija la posición de la electroválvula a una de las entradas.



Ref:[465]

**Figura 3.83.** Winose 6.5. (a) Esquema. (b) Imagen frontal del dispositivo

En este caso la celda de medida es de un tamaño menor (30x16.5 mm<sup>2</sup>) y se ha fabricado en PTFE mediante técnicas de micromecanizado. La nariz electrónica también incorpora un sensor de humedad y temperatura, los cuales se encuentra en el interior de la celda de medida junto con los sensores de gases. Para facilitar la utilización de diferentes configuraciones de sensores, se han diseñado diferentes PCBs intercambiables (*Ray Ingeniería Electrónica, Cáceres, España*), como los que se muestran en la Figura 3.84. Como se observa en la imagen incorporan racores metálicos roscados de 1/8", permitiendo conexión a tubos en el extremo, y pines a ambos lados para poder realizar la lectura de los datos medidos por los sensores.



**Figura 3.84.** Celda de medida y PCB donde se encuentran los sensores de gases, humedad y temperatura de la Winose 6.5

### Sensores comerciales

Para este dispositivo se han diseñado dos placas con configuraciones diferentes de sensores de gases, las cuales se observan en la Tabla 3.10. Como se describirán a continuación en este apartado, algunos de los encapsulados integran dos o tres

membranas sensibles para la detección de diferentes compuestos: gases reductores (RED), gases oxidantes (OX) o para la detección de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ).

**Tabla 3.10.** Configuraciones de sensores utilizadas en la Winose 6.5

Configuración 1	Sensores	Configuración 2	Sensores
1	MICS-2714	1	CCS801
2	MICS-5524	2	CCS803
3	MICS-4514-OX	3	MICS-4514-OX
4	MICS-4514-RED	4	MICS-4514-RED
5	MICS-5914	5	TGS8100
6	MICS-6814-OX	6	MICS-6814-OX
7	MICS-6814-RED	7	MICS-6814-RED
8	MICS-6814- $\text{NH}_3$	8	MICS-6814- $\text{NH}_3$




Estos sensores al igual que los fabricados durante el proyecto, incorporan calefacciones para favorecer la limpieza. Todos ellos tienen en común que son sensores de gases de bajo coste. A continuación, se describen los diferentes sensores de gases empleados en las dos configuraciones.

- CCS801 (AMS, Premstaetten, Austria): es un sensor de gas MOS, de bajo coste y ultra baja potencia. Con este dispositivo se pueden medir distintos gases como el monóxido de carbono, etanol u otros VOCs, variando su voltaje de operación ( $V_H$ ) o voltaje de los *heaters*. Está fabricado utilizando una combinación de película delgada, película gruesa y otras tecnologías. El  $V_H$  se puede configurar aplicando un PWM de manera continua o pulsada, en función de si se desea reducir su consumo. Este sensor es muy utilizado en aplicaciones de monitorización de calidad del aire.
- CCS803 (AMS): es un sensor de gas MOS de ultra baja potencia, el cual está diseñado para monitorizar el etanol. El parámetro de  $V_H$  óptimo puede ajustarse para maximizar la detección de este compuesto. El resto de las características son similares al sensor anterior.
- TGS8100 (Figaro Engineering Inc, Osaka, Japón): es un sensor MOS compuesto por una capa semiconductor, con calentadores integrados sobre un sustrato de silicio. Este sensor se ha fabricado empleando tecnología MEMS. Se caracteriza por tener una alta sensibilidad a bajas concentraciones y se emplea en aplicaciones de monitorización de contaminantes atmosféricos, por lo que es capaz de detectar un amplio abanico de compuestos gaseosos.
- MICS-2714 (SGX Sensortech, Berna, Suiza): sensor MOS fabricado empleando tecnologías MEMS para medir  $\text{NO}_2$  y  $\text{H}_2$ . Sensor empleado en aplicaciones de monitorización de la calidad del aire y contaminantes.
- MICS-4514 (SGX Sensortech): sensor MOS con calentadores integrados fabricado empleando tecnologías MEMS. En el encapsulado se incluyen dos membranas sensoras, una de ellas orientada a la detección de compuestos reductores y la otra a la detección de compuestos oxidantes. Este sensor es muy utilizado en la automoción para la monitorización de la calidad de aire interior, siendo capaz de detectar diferentes gases como  $\text{CO}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (etanol),  $\text{H}_2$ ,  $\text{NH}_3$  (amoníaco) o  $\text{CH}_4$  (metano).

- MICS-5524 (SGX Sensortech): sensor de gases con una estructura similar al anterior. En este caso este sensor incluye únicamente una membrana de medida, siendo capaz de detectar diferentes gases como el CO, H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> o CH<sub>4</sub>. Este sensor se emplea para la monitorización de la calidad del aire en interiores, como la detección de fugas de monóxido de carbono o gas natural en interiores.
- MICS-5914 (SGX Sensortech): sensor de gases MOS con una sola membrana sensible capaz de detectar diferentes gases como NH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> (propano) o C<sub>4</sub>H<sub>10</sub> (metilpropano). Este sensor se emplea para la detección del amoníaco, así como en aplicaciones de calidad del aire ya sea interiores o exteriores.
- MICS-6814 (SGX Sensortech): sensor de gases MOS el cual también se fabrica sobre un sustrato de silicio. Este integrado se compone de tres membranas sensibles, una para la detección de compuestos oxidantes, otra para compuestos reductores y una tercera para la detección del amoníaco. Este sensor es capaz de detectar una amplia gama de compuestos gaseosos como CO, NO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> o C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>. Se puede emplear en aplicaciones agroalimentarias o en monitorización de contaminantes.

En la Tabla 3.11 se pueden observar las características de los sensores de gases que forman las dos configuraciones descritas anteriormente para la Winose 6.5, donde se indica el número de membranas sensibles que se incluyen en cada encapsulado, dimensiones y consumo. Los encapsulados son iguales para los sensores de la misma marca comercial, como se observa en las imágenes incluidas.

**Tabla 3.11.** Características de los sensores de gases que forman las dos configuraciones para la Winose 6.5

Sensor	Membranas por encapsulado	Dimensiones (mm)	Consumo (mW) min/max	Imagen
CCS801	1	2x3x1	1.3/37	
CCS803	1	2x3x1	10/41	
TGS8100	1	2.5x3.2x1	15 (típico)	
MICS-2714	1	5x7x1.55	43/50	
MICS-4514	2 (RED y OX)	5x7x1.55	RED: 71/81 OX: 30/50	
MICS-5524	1	5x7x1.55	71/81	
MICS-5914	1	5x7x1.55	60/73	
MICS-6814	3 (RED, OX y NH <sub>3</sub> )	5x7x1.55	RED: 71/81 OX: 30/50 NH <sub>3</sub> : 60/73	

Software

Para programar diferentes medidas, configurar el dispositivo y registrar las medidas realizadas con la Winose 6.5 se utiliza un programa realizado con Labview, el cual se ha optimizado y actualizado para esta aplicación, cómo sucedía en el caso de la Winose 5.0. En la Figura 3.85 se puede observar la interfaz gráfica realizada en Labview donde se muestra la pantalla inicial de configuración de temperaturas de los sensores, configuración de la microbomba, electroválvula o lectura de los diferentes parámetros de humedad y temperatura, entre otros.

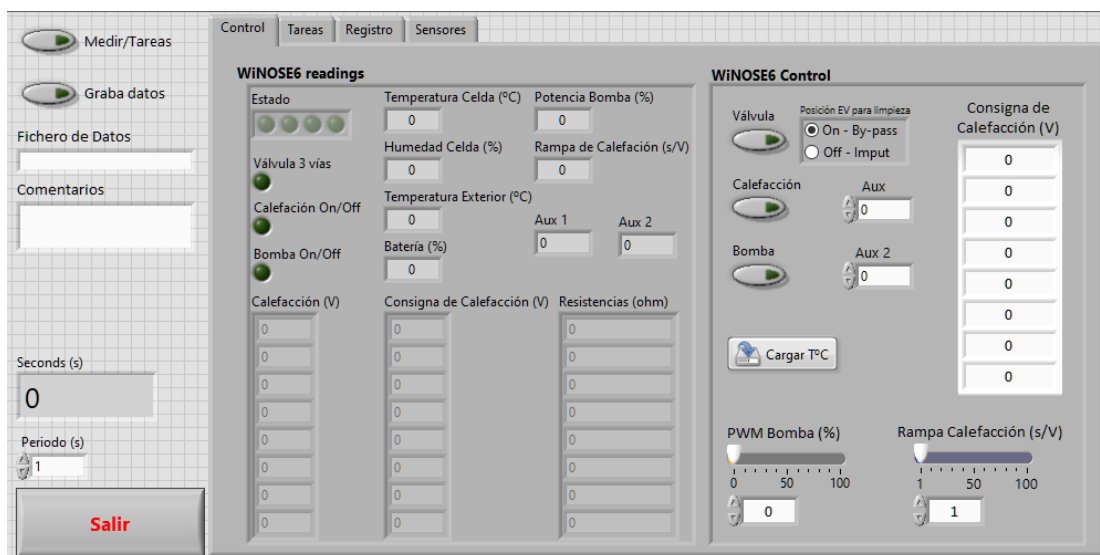


Figura 3.85. Interfaz de usuario realizada con Labview para controlar la Winose 6.5

3.8.3. Nariz electrónica inalámbrica bNoseFX V.0

Es una nariz electrónica miniaturizada la cual ha sido desarrollada por el grupo de investigación PSI. En la Figura 3.86 se muestra el circuito impreso (PCB) de este dispositivo (dimensiones de 39 x 33 mm), donde se pueden observar los principales componentes y sensores de gas empleados.

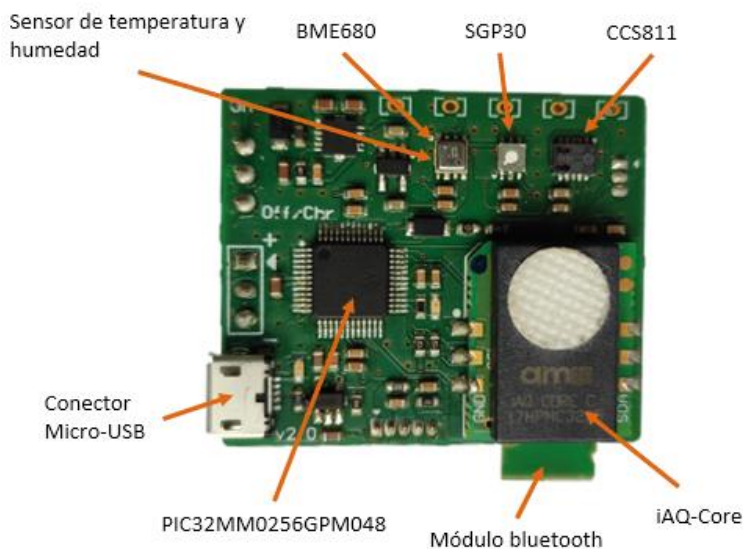
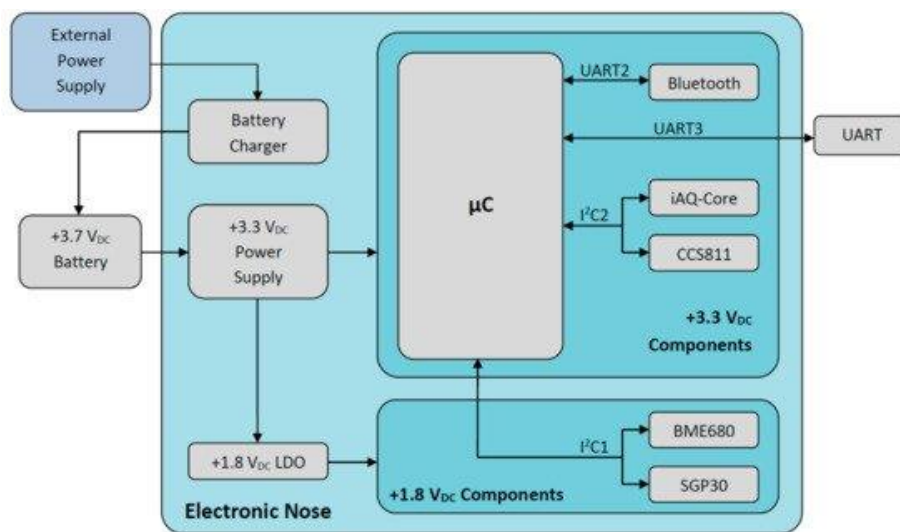


Figura 3.86. Circuito electrónico de la bNoseFX

El dispositivo está controlado por el microcontrolador con arquitectura de 32 bits y 246 KB de memoria, modelo PIC32MM0256GPM048 (*Microchip Technology Inc.*). Este microcontrolador se caracteriza por tener un bajo consumo, gracias a su baja frecuencia de funcionamiento (24 MHz), sin que ello repercuta en una disminución de su capacidad de procesamiento o memoria. Emplea el protocolo de comunicación I<sup>2</sup>C para llevar a cabo la lectura/envío de datos y gestionar la comunicación con los diferentes componentes que integran la nariz electrónica. Utiliza un módulo bluetooth de bajo consumo modelo RN4871 (*Microchip Technology Inc.*) con el que poder enviar los datos leídos por los sensores de gases a un dispositivo externo. Como se puede observar en el diagrama de bloques de la Figura 3.87 la bNoseFX utiliza dos tensiones de alimentación distintas y por ello se utilizan dos interfaces de I<sup>2</sup>C independientes para simplificar el diseño del circuito. Para la comunicación con otros equipos utiliza un puerto UART<sup>39</sup>. Se puede alimentar con una batería Li-Ion (de iones de litio) de +3.7 V [466].



Ref:[466]

Figura 3.87. Diagrama de bloques de la bNoseFX

Con este dispositivo se ha podido disminuir considerablemente el tamaño de narices electrónicas previas al miniaturizar la electrónica y eliminar componentes como la bomba, electroválvula y sobre todo la pantalla.

Por ello, el grupo PSI ha diseñado una aplicación móvil para Android con la que poder interactuar con la nariz electrónica, configurar el proceso de medida y almacenar los datos medidos. En la Figura 3.88 se pueden observar dos capturas de la interfaz de la aplicación, donde se observa el menú principal y el menú de muestreo de datos procedentes de los sensores de gases.

Los sensores que se integran en esta nariz electrónica pertenecen a la última generación de microsensores de gas MOS, los cuales se caracterizan por la integración de la electrónica analógica y digital combinadas. Además, incorporan un microcontrolador programable a través del cual configurar diferentes modos de operación de los sensores.

<sup>39</sup> UART: *Universal Asynchronous Receiver-Transmitter*, protocolo de comunicación empleado por puertos y dispositivos serie. Se diferencia de la comunicación I<sup>2</sup>C en que este tiene tres hilos de conexión uno de masa y los dos restantes de comunicación correspondientes al envío y recepción de datos [499].

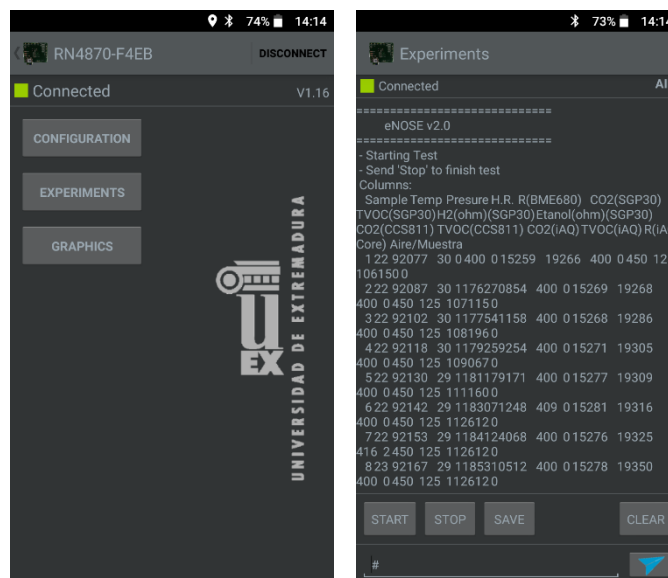





Figura 3.88. Aplicación móvil para controlar la bNoseFX

Estos integrados, a diferencia de los que se integran en la Winose 6.5 permiten comunicarse con la bNoseFX por medio de un protocolo I<sup>2</sup>C, lo cual evita ruidos y simplifica la comunicación entre ellos.

- BME680 (*Bosch*, Gerlingen, Alemania): se emplea en aplicaciones de medidas de calidad de aire, internet de las cosas (IoT) o domótica entre otras.
- SPG30 (*AMS*): es un sensor que se puede utilizar en aplicaciones de calidad de aire, IoT o control, permitiendo la detección de CO<sub>2</sub>, VOCs, H<sub>2</sub> y etanol.
- CCS811 (*SGX Sensortech*): es un sensor MOS que se emplea en teléfonos inteligentes y automatización de viviendas y edificios. Con este se puede detectar compuestos como el CO<sub>2</sub> y diferentes VOCs.
- iAQ-Core (*AMS*): sensor empleado en aplicaciones de domótica, IoT o termostatos. Puede emplearse en la detección de CO<sub>2</sub> y diferentes VOCs.

En la Tabla 3.12 se indican algunas de las características de los sensores en cuanto a dimensiones y consumo.

Tabla 3.12. Características de los sensores de gases que forman las dos configuraciones para la

Sensor	Dimensiones (mm)	Consumo (mW) min/max	Imagen
BME680	3x3x0.93		
SPG30	2.45x2.45x0.9	77/95	
CCS811	2.7x4x1.1	46/60	

---

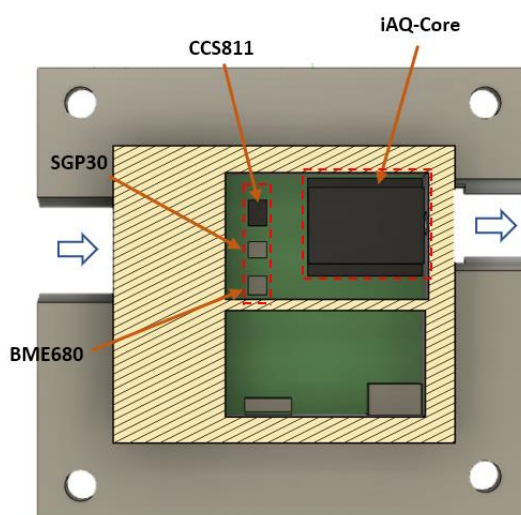
iAQ-Core	15.24x17.78x4.3	9 (modo pulsado)/66
----------	-----------------	---------------------

---



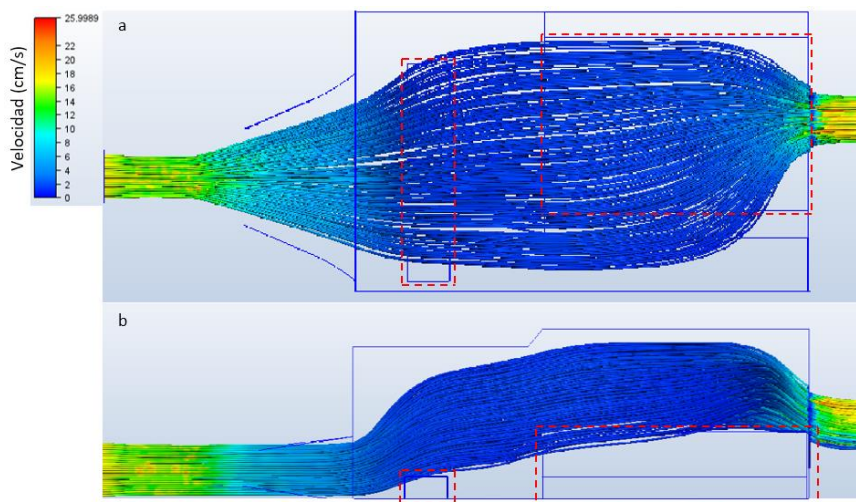
### Celda de medida

Para realizar las medidas durante este proyecto se ha diseñado una celda específica en la que se coloca la bNoseFX y se puede conectar a la salida de la línea de gases. La celda se ha diseñado utilizando Fusion 360. Puesto que el sensor iAQ-Core tiene unas dimensiones mucho mayores que el resto de los sensores comerciales, obliga a que el interior de la celda para esta nariz sea de mayores dimensiones que la diseñada para la Winose 6.5 (Figura 3.84). En la Figura 3.89 se muestra la parte superior de la carcasa de la nariz electrónica donde se realiza un corte longitudinal para observar cómo se disponen los sensores en el interior de la celda. Se muestra un modelo simplificado de la bNoseFX en el interior de la celda, donde se pueden ver los componentes básicos de la nariz electrónica.



**Figura 3.89.** Modelo 3D del diseño realizado en Fusion 360 de la carcasa donde se ha realizado un corte longitudinal para ver cómo se coloca la bNoseFX en el interior de la cámara

Se ha llevado a cabo un análisis del comportamiento del fluido empleando para ello el software de simulación CFD (dinámica de fluidos computacional) Ansys (Pensilvania, EE. UU.). Para poder realizar esta simulación se obtuvo el sólido complementario de la cámara donde se encuentran los sensores (indicada en la Figura 3.89). En la Figura 3.90 se muestra el resultado del análisis desde dos vistas diferentes. La línea discontinua (en rojo) marca las zonas donde se encuentran los sensores mientras que las líneas continuas (en azul) corresponden a la morfología de la cámara. Estas zonas pueden observarse también en la Figura 3.89, para poder entender de una forma más clara el análisis posterior.



**Figura 3.90.** Simulación del paso del aire por la cámara donde se encuentran los sensores de la bNoseFX. (a) Vista en planta. (b) Vista de perfil

Se observa como el fluido al entrar y al salir de la cámara tiene valores similares de velocidades. En el interior se mantienen velocidades más bajas y constantes, además de que no se muestra la aparición de flujo turbulento ni de caídas de presión que puedan introducir variabilidad en la medida de los sensores y modificar su respuesta en función del comportamiento del gas al atravesar la celda. Esta se ha fabricado en PLA mediante impresión 3D se puede observar en la Figura 3.91. Se han utilizado racores de tipo recto-tubo roscado con junta tórica para que la unión con el PLA sea segura y evitar fugas.



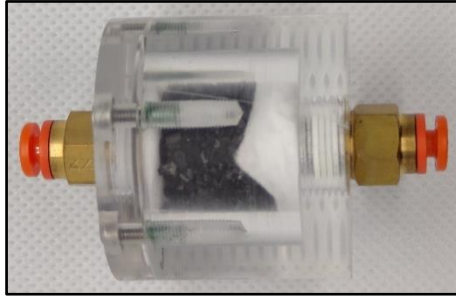
**Figura 3.91.** Celda diseñada para realizar las medidas con la bNoseFX V.0

#### 3.8.4. Otros componentes

Debido a la complejidad del aliento de una persona que incorpora una gran cantidad de VOCs y elevados porcentajes de humedad, se han utilizado diferentes tipos de filtros para comprobar por un lado si este sirve como selector para alguno de los gases en la fase de adsorción, por otro lado, para determinar si es capaz de atrapar la mayor cantidad de humedad posible en la fase de desorción, para que la limpieza sea lo más efectiva posible entre las diferentes medidas. Para ello se han empleado diferentes filtros comerciales suministrados por *Headline Filters* (Reino Unido)

Por otro lado, también se han realizado pruebas con filtros no comerciales empleando diferentes tipos de carbón activo suministrados por *AlphaChem* (Madrid, España). Con ello se evaluarán las diferencias con respecto a los filtros comerciales. Para

utilizar estos materiales se ha diseñado una carcasa con Fusion 360 y se ha fabricado en metacrilato mediante mecanizado.



**Figura 3.92.** Filtro diseñado y carbón activo en el interior

Las dos piezas que forman la carcasa del filtro se unen entre sí mediante tornillos y se incluye una junta tórica en la unión entre ambas para asegurar la estanqueidad. Puesto que los tornillos son metálicos y la carcasa es de metacrilato, en las roscas se han introducido *helicoils*<sup>40</sup> para alargar la vida de la rosca. Se han utilizado racores rectos a tubo roscado con junta tórica para evitar fugas. En el interior de la carcasa se han colocado dos membranas de algodón para evitar que con el flujo de aire el material del interior pueda acabar taponando el orificio.

### 3.9. Preprocesamiento de datos y extracción de características

Para llevar a cabo el preprocesamiento y tratamiento inicial de los datos, así como la extracción de diferentes características que definen la señal se ha realizado un programa en Matlab. Este proceso consta de varias fases principales las cuales se describen a continuación.

#### Lectura de archivos

Como ya se ha descrito en el apartado 3.7.4, el control del funcionamiento de la línea de gases y almacenamiento de los datos medidos se lleva a cabo por un programa desarrollado con Labview. Este software almacena los diferentes datos procedentes de las medidas en un archivo con extensión “tdms”.

El programa de Matlab permite seleccionar un solo archivo para su preprocesamiento o seleccionar una o varias carpetas anidadas y así realizar esta tarea de forma automática. Si se selecciona una carpeta raíz con varias subcarpetas en su interior la cual contiene diferentes archivos, el programa va abriendo todas las sucesivas subcarpetas que encuentre en la dirección seleccionada y almacena en un registro temporal el nombre de los archivos y direcciones de cada uno de ellos.

Una vez se ha realizado este proceso, el programa se posiciona en la dirección del primer archivo, importando los datos procedentes de Labview y seleccionando las columnas en las que se encuentran:

- Vector tiempo.
- Matriz de las lecturas de los diferentes sensores.

<sup>40</sup> Helicoil: son piezas de metal con forma de rosca, generalmente de bronce y se emplean para fijar un tornillo, evitar fricción u holgura o aumentar la durabilidad [500].

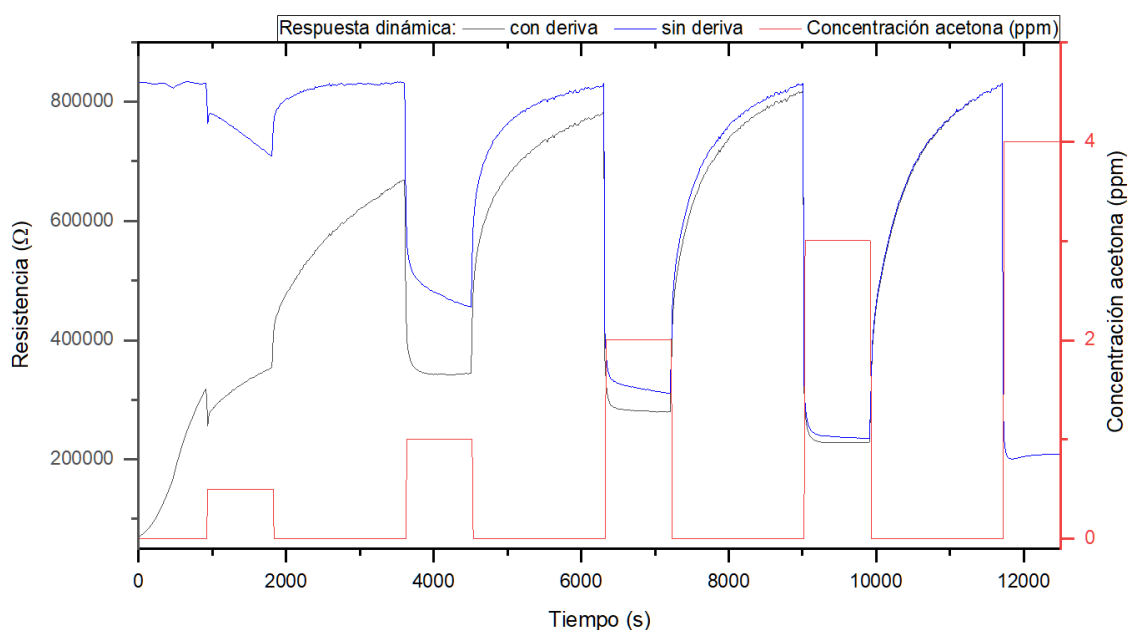
- Vector que indica la fase (adsorción o desorción) en la que se encuentra.
- Vector que indica si el LED UV se encuentra encendido o apagado (si procede).

El programa se ha hecho para distinguir de forma automática si se tratan archivos medidos con la línea de gases (electrómetro), Winose 6 o bNoseFX. Para esta última el archivo de datos se encuentra en “txt”.

### Corrección de deriva

Generalmente los sensores tienen una deriva al inicio del proceso de medida la cual debe ser corregida, como se observa en la Figura 3.93. Si el período inicial fuera mucho más largo los periodos de medida podrían tener una duración muy alta, además de que hay sensores donde esta deriva se mantiene durante casi todo el análisis.

Para eliminar la deriva se realiza una aproximación de la respuesta del sensor al aire a una curva del menor orden posible. Para paliar las pequeñas modificaciones que pueda provocar la corrección de deriva en la morfología de la señal en la fase de adsorción se realiza la media de los últimos 10 datos medidos en esta fase.



**Figura 3.93.** Corrección de deriva de la señal dinámica obtenida por un sensor

### Extracción de características

Las diferentes características extraídas en este apartado se enumeran y describen en el apartado 2.11.1. La primera característica extraída es el espectro en frecuencia para determinar cuál es la potencia del ruido tanto en las fases de adsorción como desorción. Generalmente no es necesario, pero si el ruido fuera demasiado elevado, se realiza el filtrado de la señal empleando un filtro paso bajo.

Posteriormente se extraen el resto de las características: respuesta del sensor, pendientes, tiempos de respuesta y de desorción.

### Visualización de los datos

Una vez se han extraído todos los parámetros se muestran las gráficas del sensor medido. Esta gráfica se almacena de forma automática en formato “jpg” y “fig” en la dirección donde se encuentra el archivo. En esta figura se pueden observar:

- Gráfica inicial del sensor y la curva empleada para la corrección de la deriva.
- Señal una vez realizada la corrección con la concentración del compuesto.
- Evolución de la resistencia del sensor cuando se expone al aire.
- Representación del espectro en frecuencia.
- Representación de la respuesta del sensor.

### Almacenamiento de resultados

Para terminar, se construye una estructura en Matlab en la que se incluyen todas las características extraídas, así como los vectores y matrices iniciales de los datos. Esta estructura se almacena en una base de datos de tipo deductiva creada en Matlab.

En esta los archivos de cada sensor se almacenan incluyendo el nombre y algunos parámetros descriptivos (temperatura de medida, humedad, gas medido) de la medida para poder realizar después una búsqueda o selección de varios archivos. Cuando se realiza el preprocesamiento de un archivo, el programa antes de almacenar la estructura en la base de datos realiza un chequeo para determinar si este se almacenó anteriormente. Si es así se sobrescribe si no, se guarda al final.

### 3.10. Reducción dimensional y clasificación

Una vez se obtiene una matriz con diferentes características descriptivas de las medidas de un sensor frente a diferentes gases, se puede reducir dimensionalmente y determinar si alguna de estas características no aporta información y puede ser eliminada.



Figura 3.94. Panel de control inicial de la GUI de Matlab

Posteriormente poder clasificar esta matriz reducida dimensionalmente. Para ello se ha empleado una interfaz gráfica de usuario (GUI) desarrollada en Matlab durante el

trabajo de TFM realizado previo a esta tesis, y que se ha mejorado y optimizado. En la Figura 3.94 se puede observar el panel principal de la GUI. A través de este se puede acceder al programa de preprocesamiento descrito en el apartado anterior, así como a diferentes opciones de reducción dimensional y clasificación.

A través del panel inicial se puede acceder a la representación gráfica del PCA (Figura 3.95), donde además puede iniciarse los centroides de cada una de las elipses. En este panel se puede observar varias opciones, como el cálculo de los centroides de las elipses, distancias entre centroides, PCA 2D y 3D, además de poder seleccionar qué sensores o características se quieren ver en cada una de las medidas representadas. La estructura inicial de datos y es la que se emplea en la interfaz se representa en la Tabla 3.13, donde se indican el número de medidas realizadas en cada muestra diferente y las características extraídas para cada caso.

Tabla 3.13. Estructura de la matriz de datos empleada para la reducción dimensional

Repetición de cada muestra	Muestra medida	Sensores o características				
M1	M1	C1	C2	C3	...	
M2	M1	C1	C2	C3	...	
M3	M1	C1	C2	C3	...	
M4	M1	C1	C2	C3	...	
M1	M2	C1	C2	C3	...	
M2	M2	C1	C2	C3	...	
M3	M2	C1	C2	C3	...	
M4	M2	C1	C2	C3	...	
...	...	...	...	...	...	

El gráfico se actualiza en tiempo real y de esta forma se puede observar si alguna de las medidas es errónea. En las leyendas del gráfico se indica a qué muestra corresponde cada uno de los puntos y las medidas representados en cada caso.

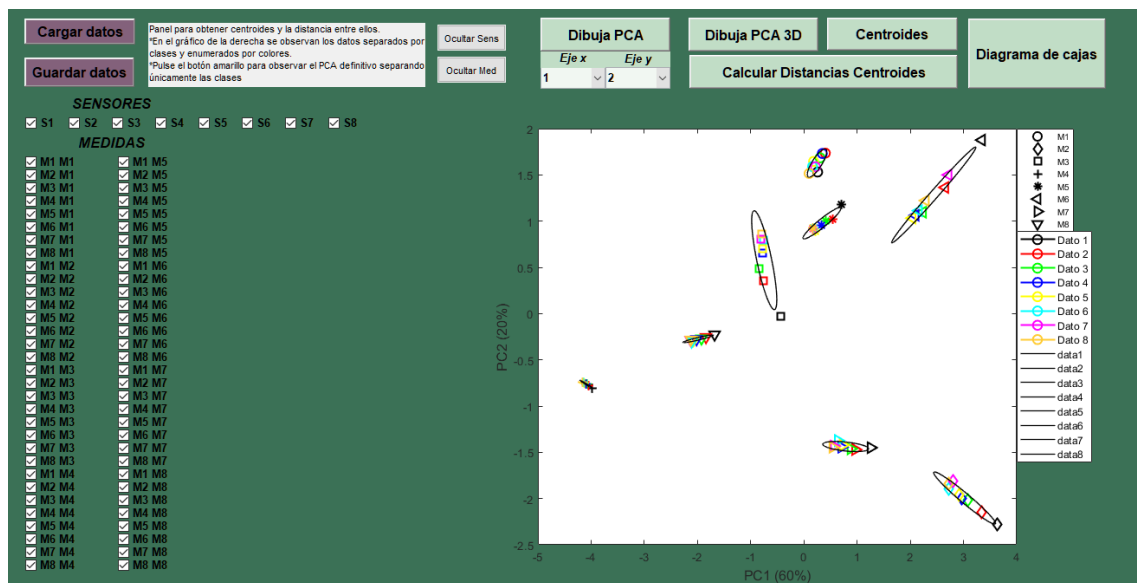


Figura 3.95. Interfaz gráfica para la realizar la reducción dimensional con PCA y representación de centroides

Por último, la interfaz gráfica permite diferentes métodos de clasificación y predicción como como los que se observan en la Figura 3.96. A través de este panel se puede seleccionar qué clasificador se desea emplear y configurar el número de capas y neuronas a emplear. Como resultado se obtiene la matriz de confusión y la tasa de éxito de la clasificación.

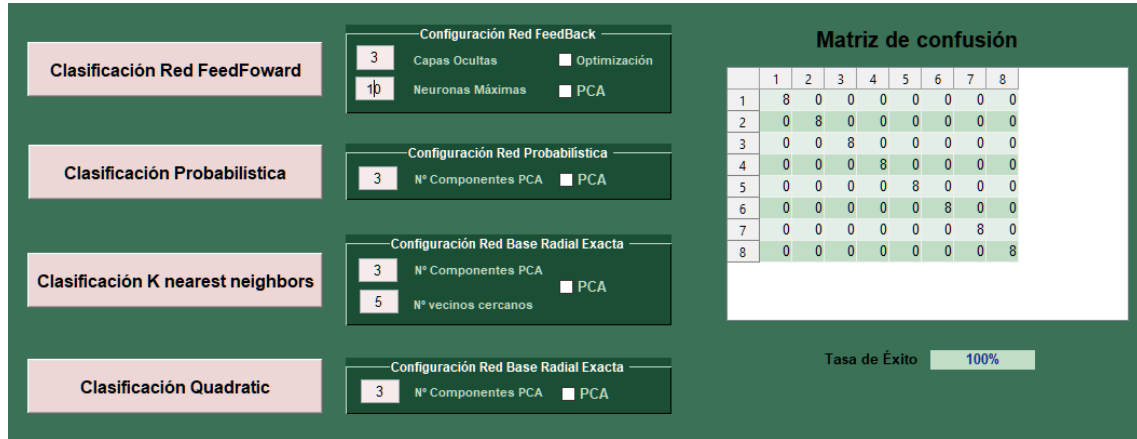


Figura 3.96. Interfaz gráfica para la clasificación de los datos medidos

# Capítulo 4

## Experimentación y resultados

---



## 4.1. Introducción

Este capítulo tiene como objetivo la descripción de los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis doctoral. En primer lugar, se realiza una comparación entre los diferentes métodos de preparación, destacando las ventajas e inconvenientes entre ellos a partir de la caracterización de las diferentes muestras preparadas.

A continuación, se describen los experimentos realizados para determinar cómo afectan diferentes parámetros como la humedad, temperatura o la radiación mediante luz (ultravioleta o infrarroja) sobre los distintos nanomateriales preparados.

Por último, se muestran las medidas y experimentos realizados con las diferentes narices electrónicas y sensores comerciales seleccionados. Para posteriormente comparar estas con las medidas realizadas con los diferentes sensores de fabricación propia elaborados durante la tesis. Así como comparar las respuestas de los sensores fabricados con diferentes nanoestructuras con los cuatro métodos de fabricación empleados, entre los distintos materiales utilizados o la influencia de la utilización de dopantes en cada caso.

## 4.2. Técnicas de fabricación

En este apartado se describen los resultados obtenidos con cada una de las técnicas de fabricación caracterizando las diferentes muestras preparadas descritas en el apartado 3.6. A partir de estos resultados obtenidos con cada método, conociendo las ventajas e inconvenientes que han presentado cada uno, se podrá determinar qué técnicas se emplearán para fabricar los sensores que se utilizarán en el dispositivo final. Cabe destacar que algunas de las condiciones empleadas en el proceso fabricación que se emplean en este apartado, no aparecen en los apartados correspondientes a cada una de las técnicas que se encuentran en el apartado 3.4. En este apartado se muestran algunos de los ejemplos de pruebas realizadas para determinar morfológicamente cuales son las mejores condiciones de cada técnica, y en el apartado 3.4 se muestran las empleadas en la fabricación de sensores.

### 4.2.1. Electrohilado

Como se ha descrito previamente en el apartado 3.4.1.4 se han depositado nanofibras de  $\text{SnO}_2$ , añadiendo PG como dopante (a distintas concentraciones) para determinar la influencia que tiene con respecto a los sensores con NFs de  $\text{SnO}_2$  sin dopar. Se han ajustado los parámetros del electrohilado para que este fuera lo más homogéneo posible, tratando de mantener el proceso en un régimen estable en el que se forme el cono de Taylor de forma constante sin que este sea pulsado, evitando así el depósito de gotas.

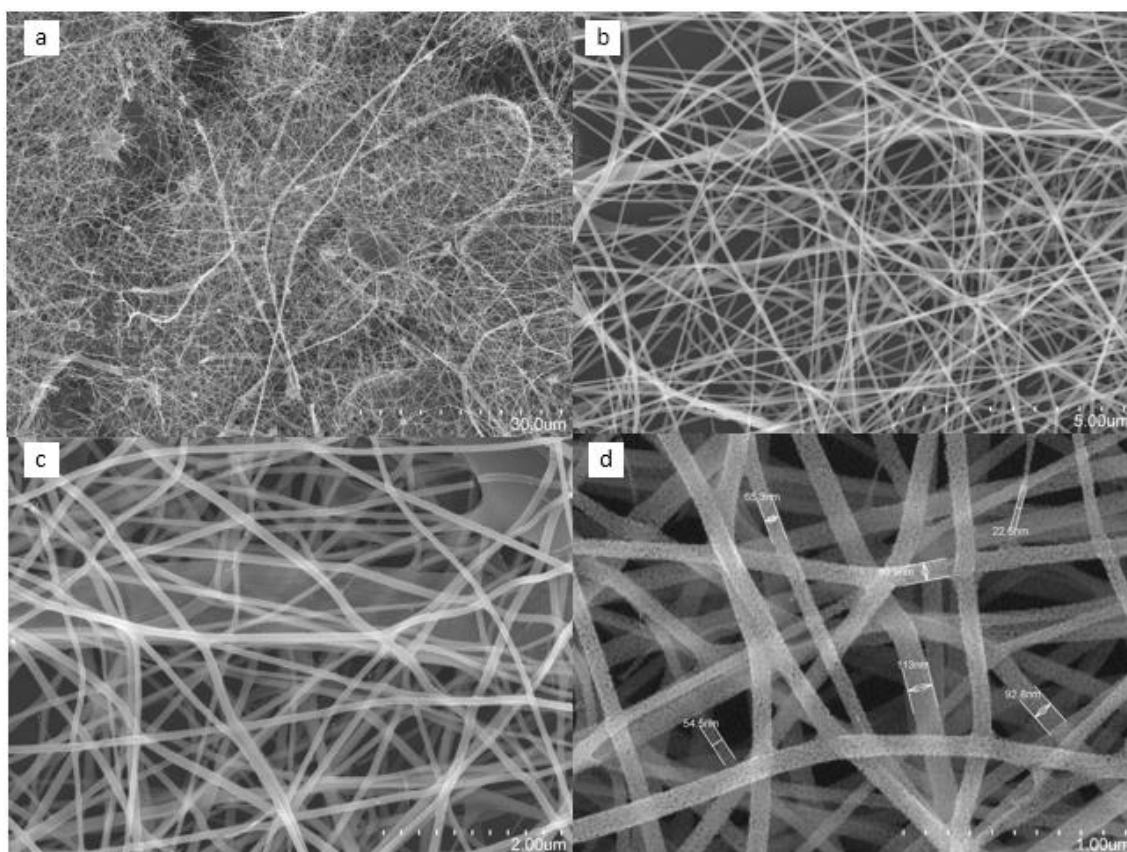
A continuación, se muestran algunos de los resultados obtenidos con electrohilado, donde se han modificado diferentes parámetros en el proceso de generación de las nanofibras, para determinar qué configuración es la óptima. Las pruebas realizadas para la optimización del electrohilado han sido partiendo del trabajo previo realizado por el grupo NOySI en base a sus resultados y experiencia.

El valor del voltaje es el único parámetro que ha permanecido constante, ya que con este es con el que se obtiene un régimen estable en el proceso de depósito, según la experiencia adquirida en trabajos previos. Esto podría variar sensiblemente para

muestras diferentes o con concentraciones diferentes de dopante. Para comparar los resultados obtenidos, se han depositado nanofibras (dopadas con grafeno) con diferentes parámetros sobre sustratos de silicio. Una vez realizado el depósito se ha llevado a cabo el tratamiento térmico, siguiendo el mismo proceso detallado en el apartado 3.6, para posteriormente caracterizar dichos depósitos con diferentes métodos analíticos.

#### Modificaciones de caudal

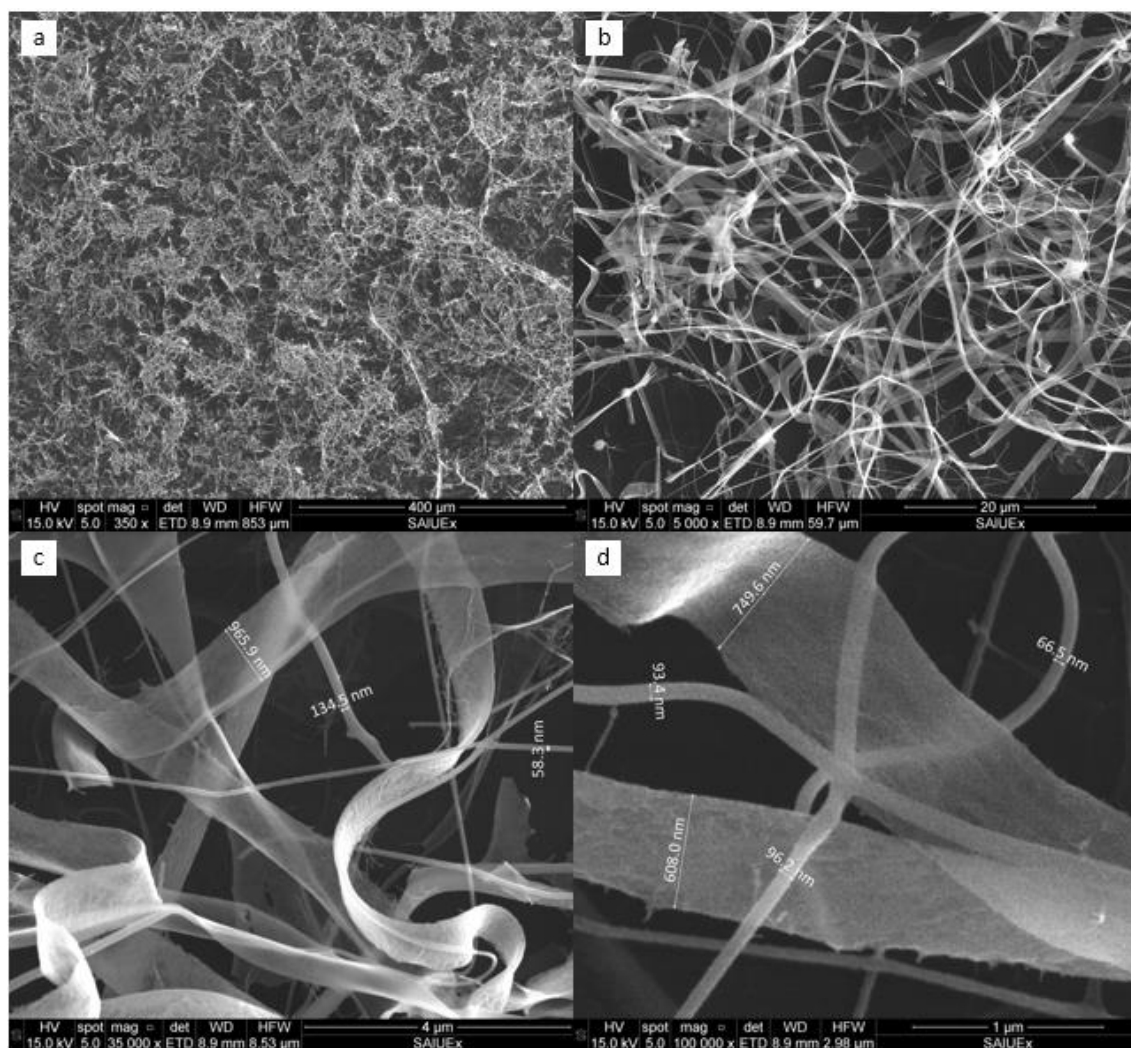
En la Figura 4.1 se observan cuatro imágenes con diferentes magnificaciones obtenidas con SEM del depósito de nanofibras de SnO<sub>2</sub> con grafeno prístino (100 ppm) por electrohilado (parámetros: 19 kV, 6 cm, 1.5 μL/min y 20 min de duración). En las Figura 4.1. a y b se puede observar que se han generado fibras de una considerable longitud (entre 100 y 200 μm) y mayor grosor (entre 5 y 10 μm) que el resto. Probablemente estas fibras están huecas. En las Figura 4.1. c y d se pueden observar imágenes con mayor aumento, donde se muestran las dimensiones de la mayor parte de las fibras, siendo estas de aproximadamente de entre 10–50 μm de longitud y 20–100 nm.



**Figura 4.1.** Imágenes SEM de nanofibras de SnO<sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 1.5 μL/min y 20 min. (a) 1500x. (b) 10,000x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)

Con pequeñas variaciones en los parámetros del proceso de electrohilado, se pueden obtener nanofibras de mayor grosor o longitud, o incluso obtener nanocintas. En la Figura 4.2 se pueden observar imágenes con diferentes magnificaciones del depósito de nanofibras de SnO<sub>2</sub> con grafeno prístino (100 ppm). Se puede observar como un aumento

del caudal suministrado por la bomba, ha provocado la aparición de nanocintas con un grosor de 600 a 900 nm. Los parámetros empleados para este depósito han sido: 19 kV, 6 cm, 2  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 20 min. Aunque en este caso también se obtienen cintas de una considerable longitud en general no son como las del caso anterior.



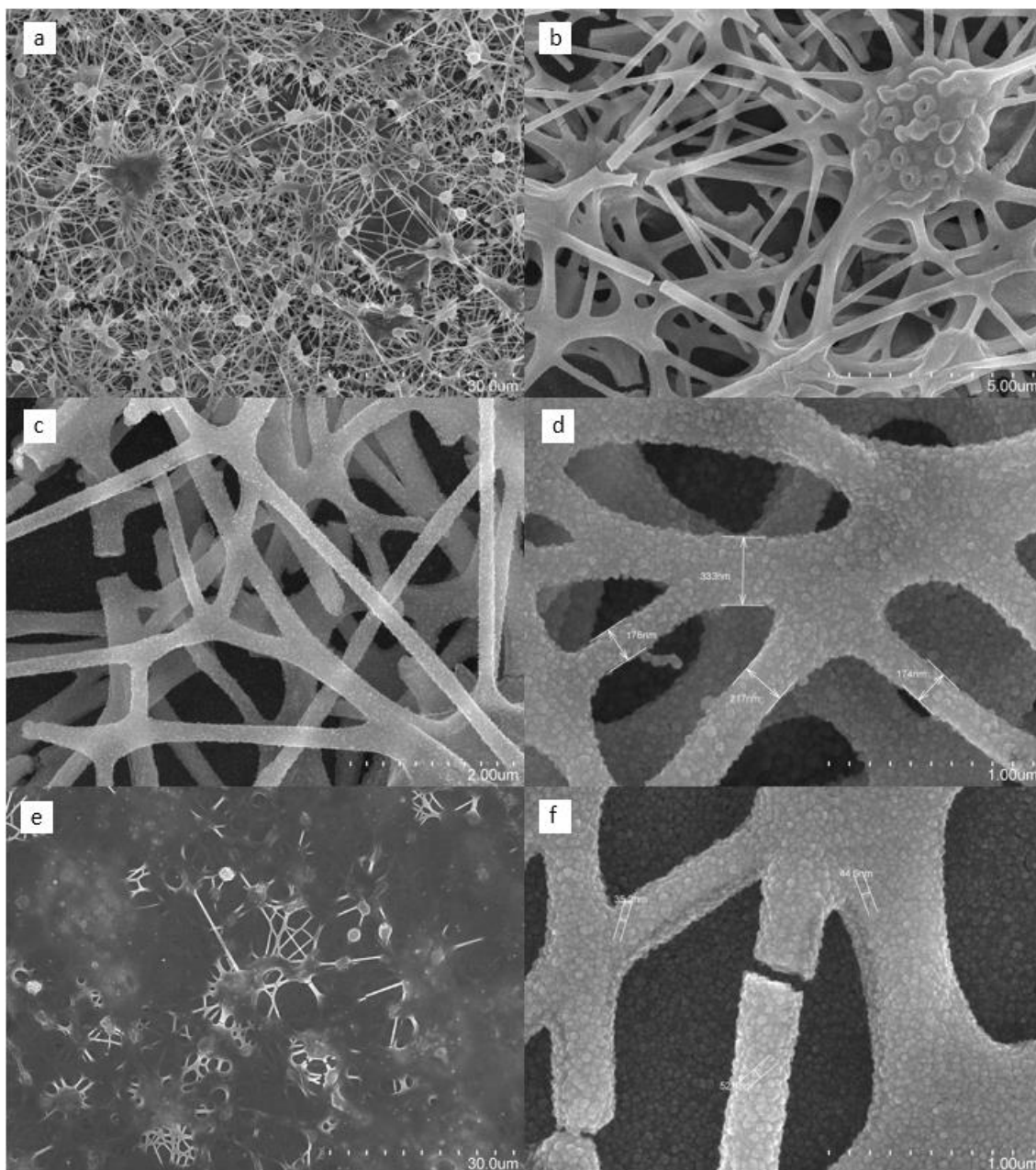
**Figura 4.2.** Imágenes SEM de nanofibras de  $\text{SnO}_2$  + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 2  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 20 min. (a) 350x. (b) 5000x. (c) 35,000x. (d) 100,000x (imágenes realizadas por la UEx)

Modificaciones más drásticas en el caudal, generan la formación de estructuras reticulares con nodos uniéndose entre ellos. Se observa claramente cómo para estas dos situaciones el proceso de electrohilado deja de estar en un régimen estable. En la Figura 4.3 se muestran imágenes con diferentes magnificaciones de dos depósitos diferentes. Las cuatro primeras (a–d) en el proceso de electrohilado se empleó un caudal de 3  $\mu\text{L}/\text{min}$ , mientras que para las dos restantes (e y f) se utilizó un caudal de 0.5  $\mu\text{L}/\text{min}$ . En el primero de los casos, se observa también la aparición de algunos nódulos grandes desde los que parten diferentes nanoestructuras.

Por otro lado, para un caudal más bajo, se intuye una red reticular donde se observan las uniones entre nodos tapadas por gotas de disolución que se han depositado encima. Parece ser que en ambos casos el grosor de la red pueda estar en un orden de

dimensiones similares, en torno a los 200 nm para los fragmentos más finos y sobre los 350–400 nm para los más gruesos, aunque en el segundo depósito la aparición de gotas impide ver la mayoría de la estructura.

Para los dos depósitos las muestras aparecen fragmentadas, en el primero de los casos puede ser por una mayor cantidad de material que se está depositando sobre el colector, ya que al generar estructuras de mayor grosor puedan romper las que ya se encuentran depositadas. En el segundo, por la aparición de una gran cantidad de gotas, lo que puede indicar que esta configuración se aleja más de un proceso estable que la primera, aunque en ninguno de los dos casos se obtiene el resultado que se desea.

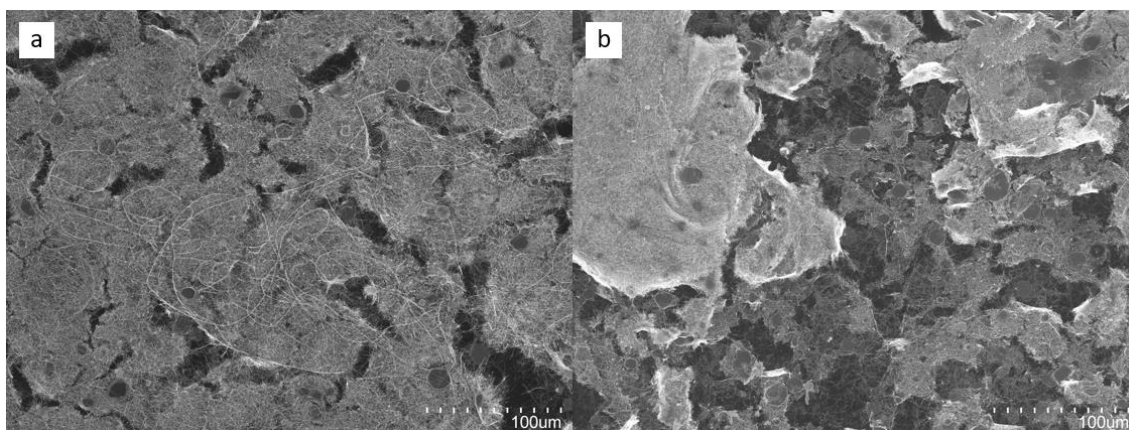


**Figura 4.3.** Imágenes SEM de nanoestructuras reticulares de SnO<sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm y 20 min. (a) 1500x, 3 µL/min. (b) 10,000x, 3 µL/min. (c) 20,000x, 3 µL/min. (d) 50,000x, 3 µL/min. (e) 1500x, 0.5 µL/min. (f) 50,000x, 0.5 µL/min (imágenes realizadas por la UEx)

### Modificaciones de tiempo de depósito

Para determinar cómo influye el tiempo de depósito en el resultado obtenido después del proceso se comparan en la Figura 4.4 dos depósitos de material de 20 y 30 min respectivamente. Puesto que no se ha podido medir el espesor de la muestra con el perfilómetro ya que la punta arrastraba el material se muestran dos imágenes con una magnificación pequeña, ya que de forma macroscópica se observan mejor las diferencias en este caso.

Se puede ver como en la muestra en la que el depósito ha tenido una duración de 30 min se forman cúmulos en ciertos puntos y escamas que se levantan una vez hecho el tratamiento térmico, mientras que, en el otro caso, aunque se observa una red porosa con huecos, no se han formado estas escamas.

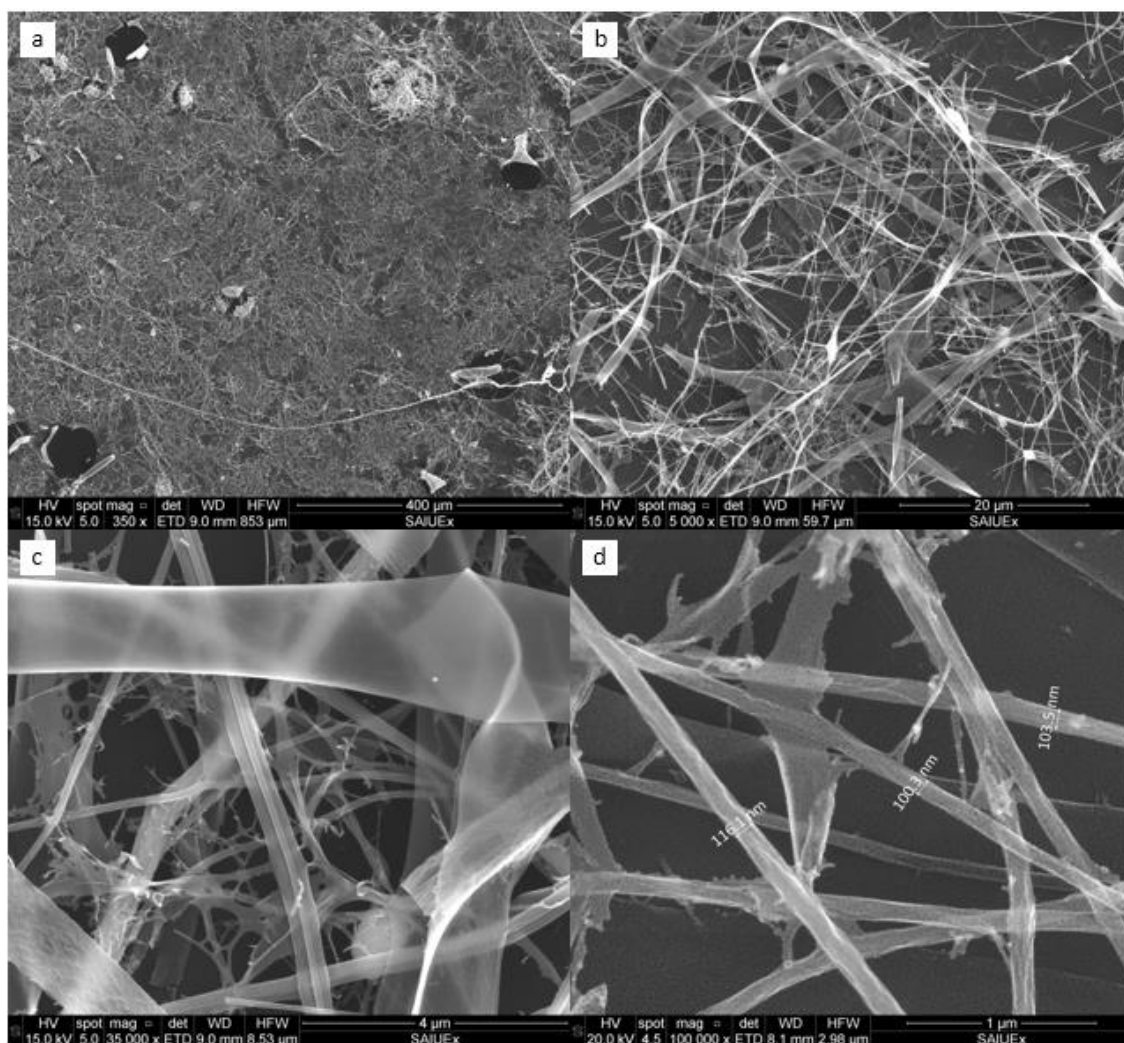


**Figura 4.4.** Imágenes SEM de nanofibras de SnO<sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, a 300x. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm y 1.5 μL/min. (a) 20 min (b) 30 min (imágenes realizadas por la UEx)

### Modificación de la distancia emisor–colector

En este proyecto se han tomado generalmente distancias entre emisor–colector ya determinadas de forma experimental en investigaciones previas realizadas, como las que se mostraban en el apartado 3.4.1.4. Se probó a disminuir la distancia 1 cm, disminuyendo también para ello el caudal a 1 μL/min. El resultado obtenido puede observarse en la Figura 4.5, donde se representan cuatro imágenes de la muestra con diferentes magnificaciones, en las cuales se puede visualizar la formación de nanofibras y nanocintas al igual que sucedía en la Figura 4.2, pero en este caso la estructura general no es tan clara y se aprecian una gran cantidad de imperfecciones en las NFs, así como NRs desiguales.

En conclusión, los mejores resultados morfológicos obtenidos han sido con la configuración de 19 kV, 6 cm y un caudal de entre 1.5 y 2 μL/min. Cómo ya se comentaba con anterioridad estos parámetros están sujetos a ajustes experimentales a la hora de realizar el depósito, debido a parámetros ambientales durante el proceso (humedad o temperatura), pequeñas variaciones en la preparación de la muestra o la utilización de un dopante y su proporción, los cuales influyen en la conductividad de la muestra. Debido a la baja concentración a la que se encuentra el grafeno con respecto al SnO<sub>2</sub> no ha sido posible ver las láminas con el SEM.

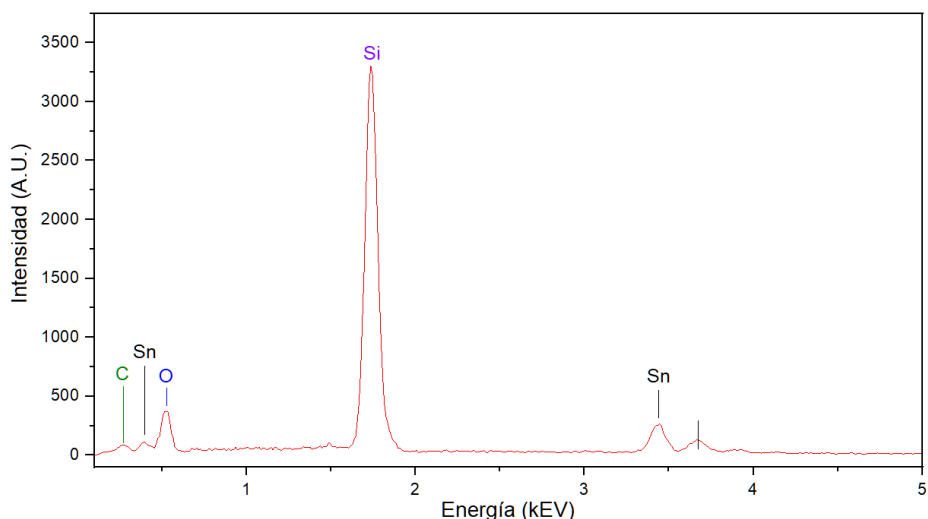


**Figura 4.5.** Imágenes SEM de nanofibras de SnO<sub>2</sub> + grafeno prístino (100 ppm) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 5 cm, 1  $\mu$ L/min y 20 min. (a) 350x. (b) 5000x. (c) 35,000x. (d) 100,000x (imágenes realizadas por la UEx)

Se ha llevado a cabo un análisis a través de EDX para determinar la composición química de la muestra. En este caso se ha utilizado una muestra de SnO<sub>2</sub> con un 1% de grafeno prístino (Sn/Pg) como dopante, debido a que esta es la mayor concentración que se ha utilizado en las diferentes muestras fabricadas, con la intención de comprobar si se puede ver el carbono del grafeno con esta técnica.

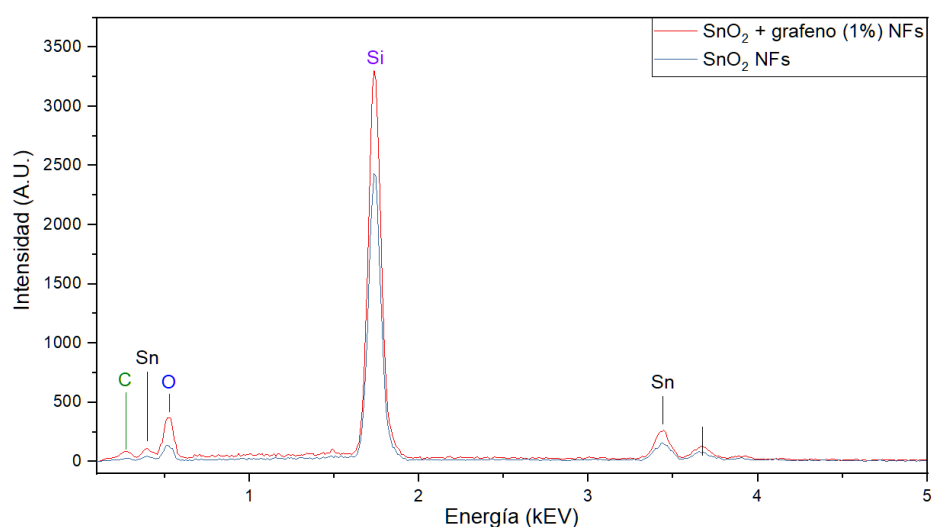
En la imagen que se muestra se ha utilizado un voltaje de excitación de 10 kV. En la Figura 4.6 se muestra el espectro obtenido del análisis donde los compuestos mayoritarios son el Sn y el O, además del Si debido a que las nanofibras se han depositado sobre un sustrato de silicio.

El pico de carbono que aparece en la Figura 4.6 puede deberse al grafeno con el que se dopan las nanoestructuras o también a contaminaciones de la superficie, ya que el proceso de fabricación no se realiza en alto vacío y como se puede observar en otros EDX, también aparece pequeñas concentraciones de C sin que este esté presente en el material precursor.



**Figura 4.6.** EDX (10 kV) de nanofibras de SnO<sub>2</sub>+ PG (1% PG/Sn) obtenidas mediante electrohilado, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 19 kV, 6 cm, 2 μL/min y 20 min (análisis realizado en la UEx)

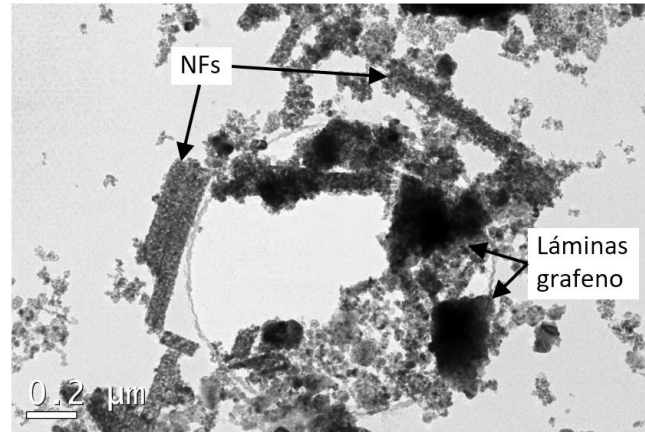
A continuación, en la Figura 4.7 se compara el análisis realizado con EDX de dos muestras de NFs de SnO<sub>2</sub>, donde en una de ellas se incluye un 1% de grafeno como dopante (Sn/PG). Se puede observar como en la muestra sin grafeno no aparece ningún pico correspondiente al carbono, aunque en la detección del resto de materiales, la intensidad es algo superior.



**Figura 4.7.** Comparativa del análisis realizado por EDX de una muestra de NFs de SnO<sub>2</sub> sin grafeno con otra de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (1% PG/Sn) (análisis realizado en la UEx)

Por ello para determinar con seguridad que el grafeno se integra en la red y como se dispone este con las diferentes nanoestructuras, sería necesario realizar TEM de las muestras. Como se describió en el apartado 3.4.1.1, las muestras depositadas con electrohilado deben someterse a un tratamiento térmico para eliminar el PVA y el Cl que forma parte del precursor. Las rejillas para el TEM no han soportado el tratamiento a 450 °C. Por ello, se ha probado a depositar las NFs sobre un sustrato de silicio, llevar a cabo el tratamiento térmico y posteriormente desprender las nanoestructuras para

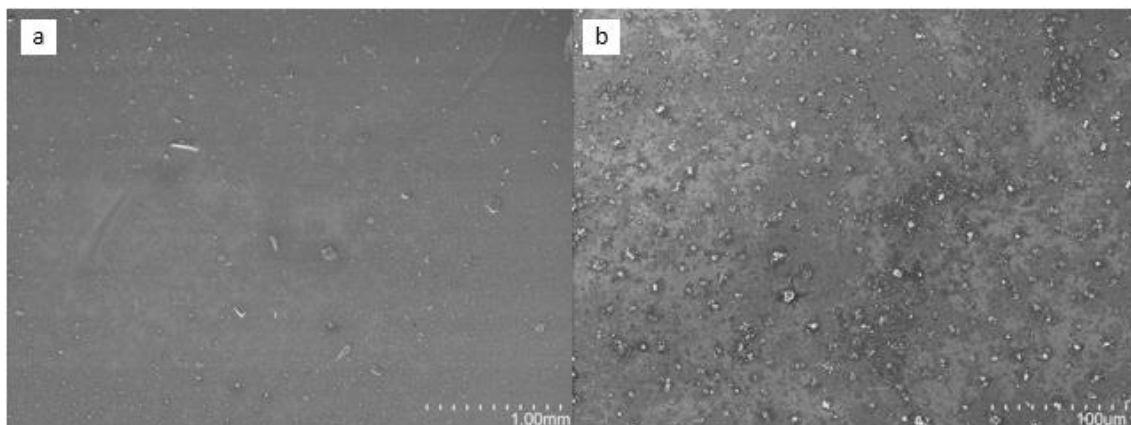
depositarlas con el *dropcaster* sobre una rejilla. En la Figura 4.8 se puede observar una imagen TEM realizada de la muestra depositada con el *dropcaster* sobre una rejilla, donde se distinguen claramente las NFs y las láminas de grafeno. Aunque tanto las NFs como el PG aparezcan rotas (debido al proceso de desprendimiento) se puede justificar de esta forma que las láminas se encuentran en el material. Se observa una menor dispersión de nanoestructuras sobre la rejilla debido a que hubo que depositar poco material para que las muestras no fueran opacas al microscopio, o no se apreciase prácticamente nada.

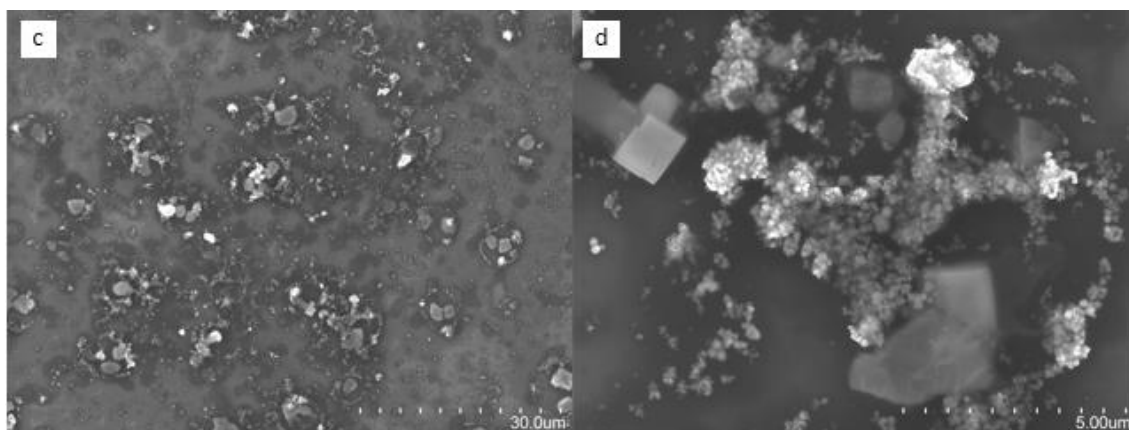


**Figura 4.8.** Imagen TEM de nanofibras de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) fabricadas mediante *electrospray*, desprendidas utilizando ultrasonidos y posteriormente depositadas empleando el *dropcaster* (imagen realizada por el CNME)

#### 4.2.2. *Electrospray*

Con esta técnica de fabricación se han depositado suspensiones de SnO<sub>2</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> e ITO, como se describe en el apartado 3.4.1.4. Las muestras se depositaron en sustratos de silicio para ser caracterizadas con SEM y EDX. A continuación, se muestran dos ejemplos de las deposiciones realizadas con *electrospray*. En la Figura 4.9 se pueden observar imágenes obtenidas con SEM con diferentes magnificaciones de una suspensión de ITO (con un tamaño <30 nm).

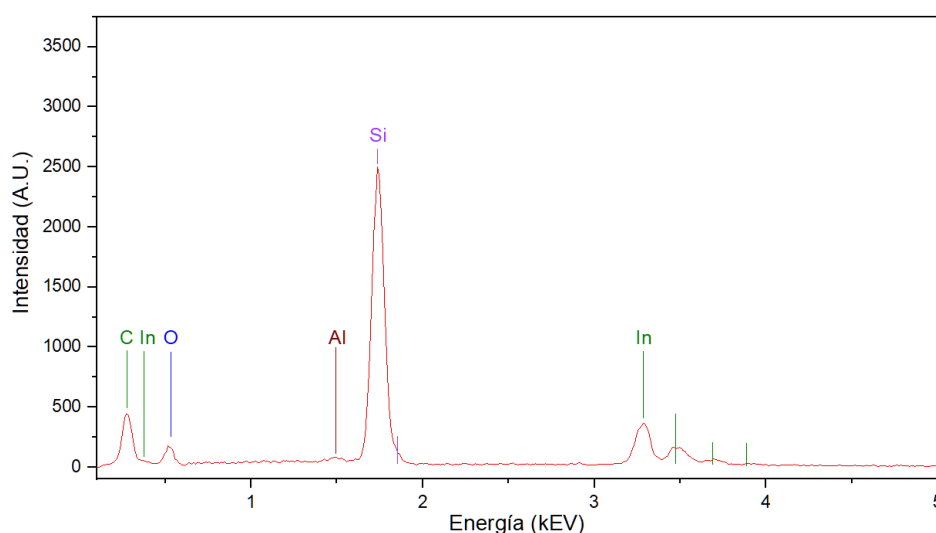




**Figura 4.9.** Imágenes SEM de nanopartículas de ITO depositadas mediante *electrospray*, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 4.4 kV, 1 cm, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 30 min. (a) 30x. (b) 300x. (c) 1500x. (d) 10,000x (imágenes realizadas por la UEx)

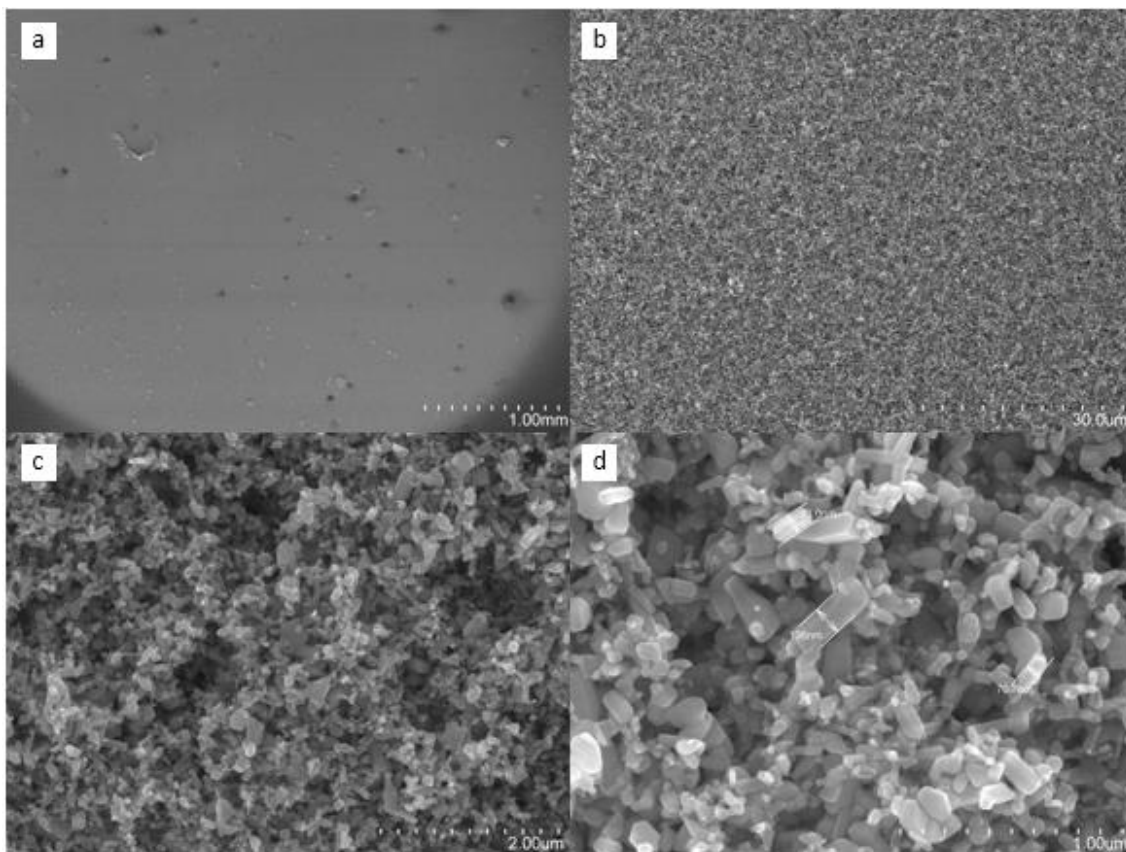
El depósito se ha realizado empleando los siguientes parámetros: voltaje de la fuente de 4.4 kV, 1 cm de distancia entre emisor y colector, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  de caudal proporcionados por la microbomba y 30 min de duración del proceso. En la Figura 4.9.a se puede observar cómo, aunque la distribución es buena se han creado algunos cristales y cúmulos de nanopartículas. Estos últimos son más patentes en la imagen con la mayor magnificación, aunque es cierto que se aprecia que las NPs en general están disgregadas.

El análisis realizado con EDX de esta muestra revela un resultado esperado, como se observa en la Figura 4.10 donde aparecen picos correspondientes al In, O y Si (del sustrato). El carbono y aluminio que se observan puede corresponder a contaminaciones de la muestra durante el proceso. El estaño no se observa en este análisis, cómo ya se ha descrito la proporción entre  $\text{In}_2\text{O}_3/\text{SnO}_2$  es de 9:1, por lo que al encontrarse a una concentración mucho menor puede que en el punto en el que se haya analizado no se encuentre.



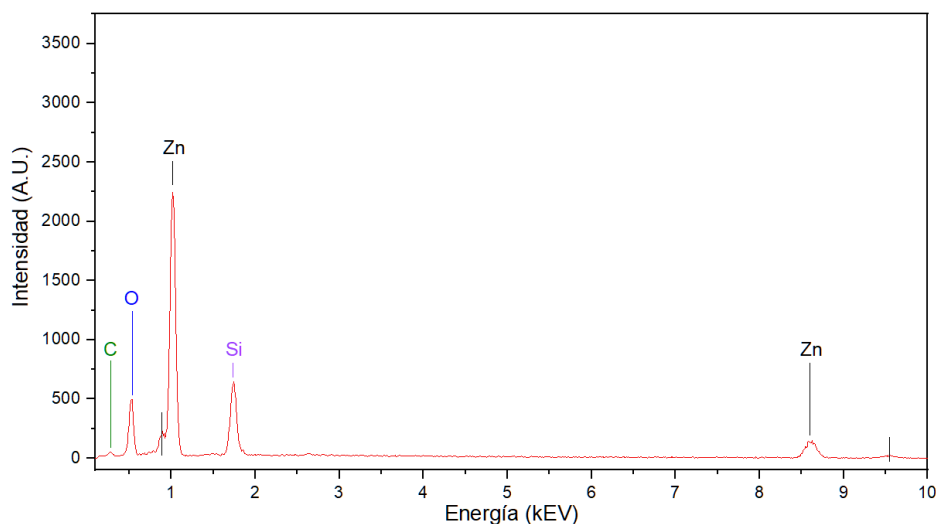
**Figura 4.10.** EDX (15 kV) de nanopartículas de ITO depositadas mediante *electrospray*. Parámetros empleados: 4.4 kV, 1 cm, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 30 min (análisis realizado en la UEx)

Por otra parte, en la Figura 4.11 se puede observar el depósito realizada por *electrospray* con una suspensión de nanopartículas de ZnO (con un tamaño  $<100$  nm), donde la distribución parece más uniforme que en el caso anterior, mostrando menos imperfecciones para la imagen con menos magnificación. En la Figura 4.11.d se indican las dimensiones de las nanopartículas, observándose en algunos casos cristales de un tamaño algo superior al esperado, pero que en general se encuentra en los valores cercanos al tamaño de nanopartícula.



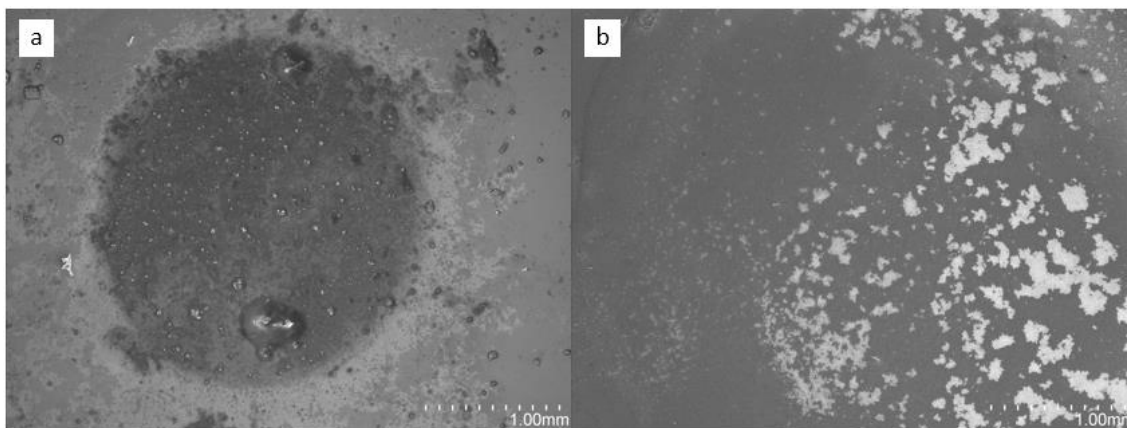
**Figura 4.11.** Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas mediante *electrospray*, con diferentes magnificaciones. Parámetros empleados: 4.1 kV, 1 cm, 2.5  $\mu$ L/min y 30 min. (a) 30x. (b) 1500x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)

En el análisis de EDX realizado para esta muestra (Figura 4.12) se observa la composición de la suspensión depositada, donde aparecen picos correspondientes al Zn, O y Si (del sustrato). Como en otras ocasiones también aparece un pico correspondiente al carbono, probablemente por la contaminación de la superficie.



**Figura 4.12.** EDX (15 kV) de nanopartículas de ZnO depositadas mediante *electrospray*. Parámetros empleados: 4.1 kV, 1 cm, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 30 min (análisis realizado en la UEx)

En resumen, mediante esta técnica se ha conseguido una buena distribución del material sobre la superficie del sustrato y no se observan elevadas contaminaciones de esta en la caracterización obtenida mediante EDX. Aunque es cierto que se han observado distribuciones desiguales en el caso del depósito realizado con NPs de  $\text{SnO}_2$  (<100 nm de tamaño), los cuales se pueden observar en la Figura 4.13.



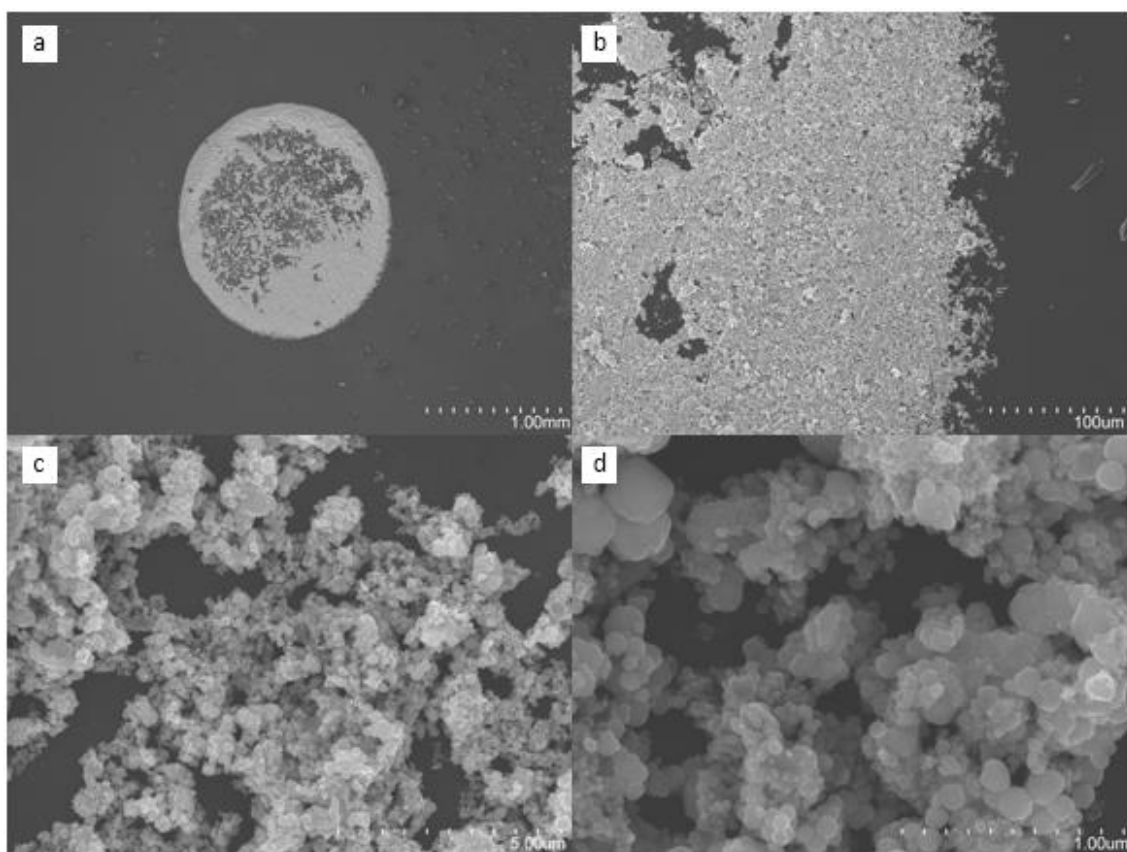
**Figura 4.13.** Imágenes SEM de suspensiones de nanopartículas depositadas mediante *electrospray*, con una magnificación de 30x. (a) NPs de  $\text{TiO}_2$  utilizando como parámetros: 3.75 kV, 1 cm, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 30 min. (b) NPs de  $\text{SnO}_2$  utilizando como parámetros: 4.1 kV, 1 cm, 2.5  $\mu\text{L}/\text{min}$  y 30 min. (imágenes realizadas por la UEx)

Con esta técnica se plantea el problema de no poder depositar las preparaciones de los óxidos utilizando algunos de los dopantes seleccionados. Esto se debe a que las nanopartículas seleccionadas como dopantes, las cuales tienen un tamaño menor (4 o 5 nm) el fabricante las proporciona dispersas en una solución de agua y citrato. Aunque se ha intentado evaporar parte del solvente, no es suficiente para que el proceso de *electrospray* se realice de forma estable y por tanto el resultado obtenido no ha sido óptimo, ya que se depositan gran cantidad de gotas de solvente en la superficie del sensor.

### 4.2.3. Drop-casting

Utilizando el *dropcaster*, se han depositado muestras con los cuatro óxidos (ZnO, TiO<sub>2</sub>, SnO<sub>2</sub> e ITO) y diferentes dopantes (Au, Pd, Pt y Rh) seleccionados. En este apartado se presentan los resultados de las deposiciones de ZnO y de ITO, para poderlos comparar con el *electrospray*. En Figura 4.14 se muestra el depósito realizado de la suspensión con ITO (<30 nm)

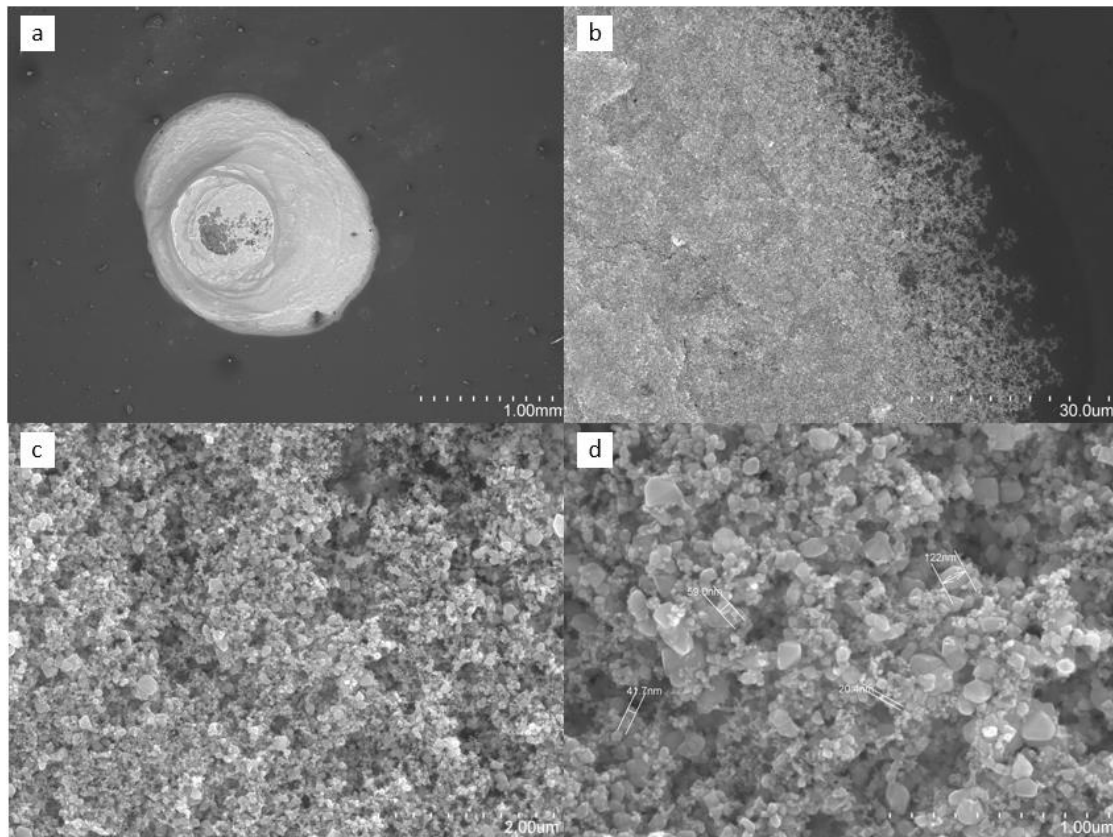
En este caso se han depositado 14  $\mu$ L de volumen de suspensión. Aunque sea un volumen menor al depositado mediante el *electrospray*, se ha seleccionado este valor para determinar la distribución y comportamiento de las nanopartículas en esta situación. Se observa como la distribución de las nanopartículas no ha sido del todo uniforme, ya que en algunas partes se encuentran zonas sin nanopartículas. Se puede observar como para una cantidad pequeña de material depositado (75  $\mu$ L) las nanopartículas de óxidos metálicos de tamaño menor como el ITO o TiO<sub>2</sub> (<30 y 25 nm respectivamente) tienen a acumularse más cantidad en el perímetro de la gota. Mientras que esto ocurre en menor medida para las NPs de mayor tamaño. Aun así, se puede observar cómo en general se produce una buena distribución de las nanopartículas sin formar agregados de gran tamaño.



**Figura 4.14.** Imágenes SEM de nanopartículas de ITO depositadas empleando el *dropcaster*. (a) 30x. (b) 300x. (c) 10,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)

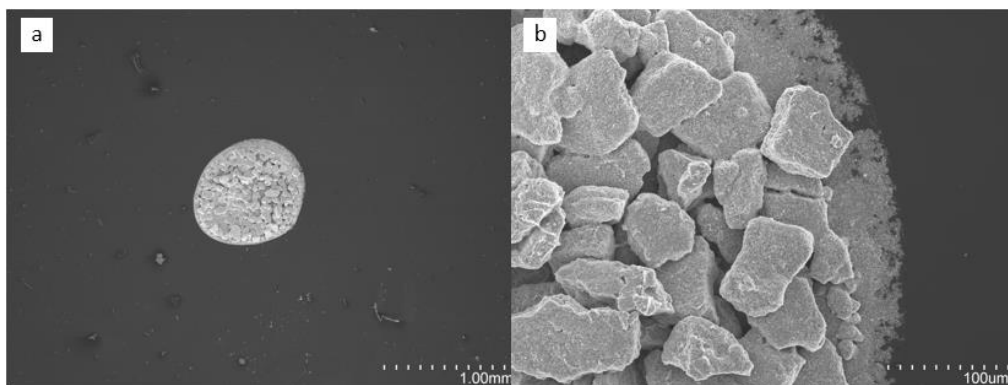
Por otro lado, en la Figura 4.15 se han depositado 75  $\mu$ L de suspensión de ZnO (<100 nm) donde se observa una mejor distribución de las nanopartículas. En la imagen de mayor magnificación, se muestra que el tamaño de las partículas es aproximado al valor

máximo que indica el fabricante, y por tanto indica que en general se han dispersado bien y no se encuentran agregadas entre sí.



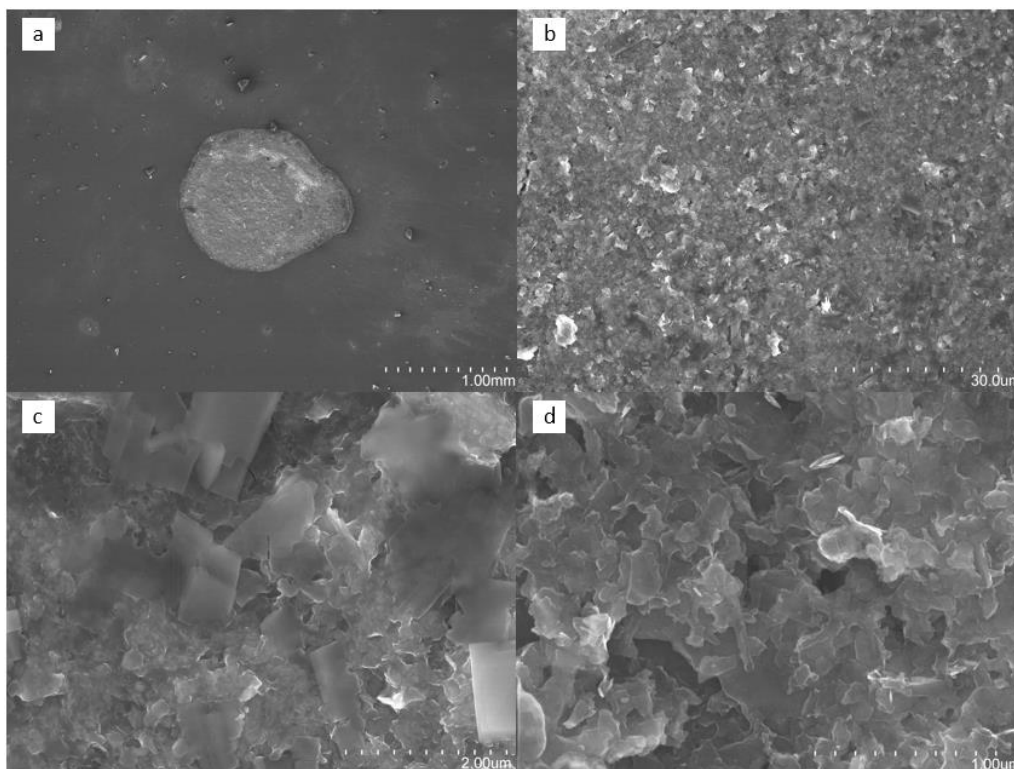
**Figura 4.15.** Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas empleando el *dropcaster*. (a) 30x. (b) 300x. (c) 10,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)

Por otro lado, se ha observado que durante el proceso de depósito si no se utiliza algún método para favorecer una rápida evaporación del disolvente éstas tiende a formar agregados mucho mayores, que además de que el proceso es mucho más lento, empeorará la respuesta frente a los diferentes gases expuestos. En la Figura 4.16 se muestra una imagen obtenida con SEM de una suspensión de NPs de ZnO depositadas con *dropcaster*, durante cuyo proceso no se ha utilizado la lámpara infrarroja (Figura 3.49).



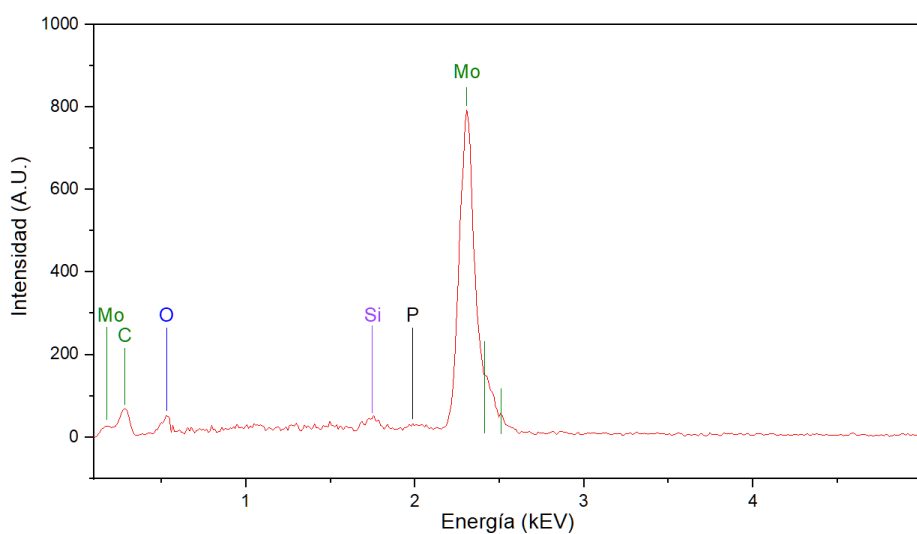
**Figura 4.16.** Imágenes SEM de nanopartículas de ZnO depositadas empleando el *dropcaster*. (a) 30x. (b) 300x. (imágenes realizadas por la UEx)

Como ya se indicó en el capítulo anterior, el *dropcaster* se ha utilizado para depositar suspensiones de NPs y también de materiales 2D. En la Figura 4.17 se muestra el depósito realizado de disulfuro de molibdeno. La distribución de las láminas sobre la superficie ha sido uniforme, donde se puede observar que se ensamblan formando morfologías porosas. Las redes de escamas están orientadas aleatoriamente, aunque hay numerosos bordes activos que puede favorecer la adsorción de gases.



**Figura 4.17.** Imágenes SEM de MoS<sub>2</sub> depositado empleando el *dropcaster* (14  $\mu$ L). (a) 30x. (b) 1500x. (c) 20,000x. (d) 50,000x (imágenes realizadas por la UEx)

El análisis realizado mediante EDX, nos indica que la composición es la esperada por esta muestra, como se observa en la Figura 4.18.



**Figura 4.18.** EDX (10 kV) de MoS<sub>2</sub> depositado empleando el *dropcaster* (14  $\mu$ L) (análisis realizado en la UEx)

En resumen, con respecto al depósito con este dispositivo la distribución para NPs de mayor tamaño ha sido mejor que para NPs inferiores, por lo tanto, será necesaria el depósito de una mayor cantidad de material. Aunque este parámetro se ha controlado, como se indicó en el apartado 3.4.3.1, con el multímetro, hasta alcanzar un valor de resistencia determinado, como se indicará en este apartado más adelante. No se han caracterizado muestras con dopantes, ya que al tener un tamaño de NPs tan pequeño y una proporción tan baja no se verían.

#### 4.2.4. Comparación *electrospray* vs *drop-casting*

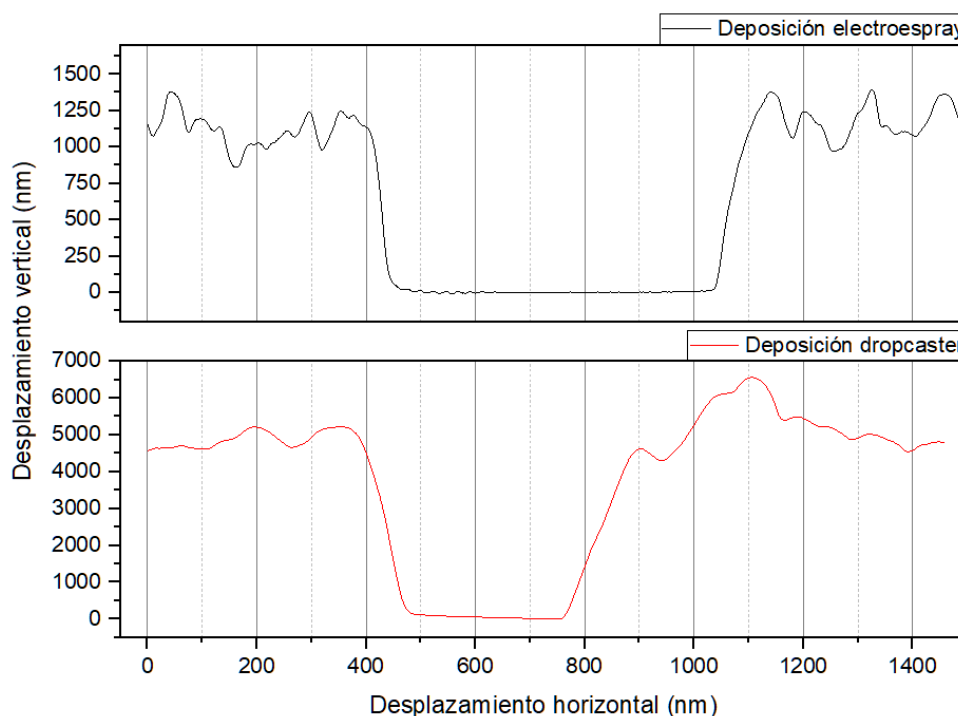
Ya se han indicado algunas de las ventajas e inconvenientes de cada uno de los procesos. El *electrospray* es un proceso más rápido que el depósito por *drop-casting* (utilizando el *dropcaster*), aunque este es más versátil permitiendo el depósito con diferentes solventes y dopantes.

Además, en el proceso de depósito por *dropcaster* influyen menos los parámetros ambientales que en el *electrospray*, donde se ha observado una mayor variabilidad. El *dropcaster* también deposita el material de una forma mucho más focalizada y concentrada, lo cual es una ventaja en el caso de los sensores del CNM/CNRS, pero no tanto para los sensores de la UEx, ya que tienen una superficie activa más grande.

Para comparar ambos métodos de fabricación, además de los resultados ya mostrados mediante SEM y EDX, se ha medido la rugosidad y el grosor de la capa depositada en cada caso con el perfilómetro mostrado en la Figura 3.60. Para ello se han realizado dos deposiciones de ZnO utilizando *electrospray* y el *drop-casting*. Ambos depósitos se han realizado bajo las mismas condiciones y empleando los mismos parámetros que las muestras caracterizadas mediante SEM y EDX que se muestran en la Figura 4.11 y en la Figura 4.15, depositadas empleando el *electrospray* y *drop-casting* respectivamente.

Para determinar el espesor de la capa depositada en cada caso, se realiza una muesca en el centro de la muestra y así poder medir con el perfilómetro-rugosímetro el grosor de la capa sensible. En la Figura 4.19 se observa el perfil obtenido con este equipo para cada una de las muestras depositadas empleando esta técnica. Se observa que en el caso del *dropcaster* se depositan capas más gruesas, puesto que el material está mucho más concentrado en una región, que en el caso del *electrospray*, donde la superficie sobre la que se proyecta el material es mucho mayor.

Se ha observado en el proceso de medida que las NPs depositadas con el *dropcaster* se mantienen más compactas en la superficie del sensor que las depositadas con el *electrospray*. Con este equipo se ha comprobado que la adhesión entre las partículas y a su vez al sustrato donde se han depositado es mayor para la muestra preparada utilizando el *dropcaster*, debido a que se puede utilizar una mayor rigidez en la punta de medida sin arrastrar material. Por otro lado, con este equipo se puede determinar la rugosidad media de la superficie del material, para la muestra preparada utilizando *dropcaster* la rugosidad media ha sido de 357.8 nm mientras que para la preparada con el *electrospray* ha sido de 93.6 nm.



**Figura 4.19.** Perfil obtenido mediante el perfilómetro-rugosímetro de las muestras depositadas con *electrospray* y *dropcaster* respectivamente, para determinar el grosor de la capa depositada.

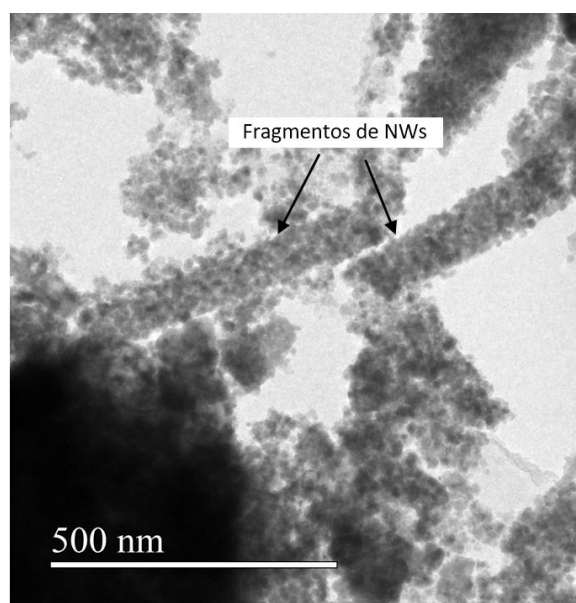
#### 4.2.5. CVD

Esta técnica se utilizó al inicio del proyecto para la fabricación de nanohilos, pero posteriormente se ha descartado como método de preparación de sensores en este proyecto por los problemas encontrados en la generación de la capa sensible. Por un lado, puesto que el reactor utiliza altas temperaturas, los sensores de la UEx no se puede utilizar para crecer directamente los nanohilos sobre las membranas del sustrato, ya que el polímero no resiste estas temperaturas.

Por otro lado, sí que se podrían crecer sobre los sustratos del CNM/CNRS. Pero para este proceso deben ser sustratos sin los contactos, los cuales se sueldan posteriormente ya al proceso de fabricación de los nanohilos, ya que estos podrían dañarse o romperse durante el proceso. El catalizador al depositarse por *spin-coating* se extiende de forma uniforme por todo el sustrato, tanto en las membranas como fuera de ellas. En este punto, se han utilizado dos configuraciones:

- Se ha introducido el sustrato con el catalizador en el reactor y los nanohilos han crecido por toda su superficie. El problema que plantea esta configuración es que los nanohilos crecen también sobre los puntos de soldadura de los contactos, impidiendo en la mayoría de los casos que se puedan colocar después de este proceso.
- Se ha colocado una máscara que tape toda la membrana dejando libre únicamente los espacios correspondientes a las 4 membranas. El problema que plantea esta configuración es que los nanohilos no crecen de forma totalmente perpendicular a la membrana si no que lo hacen en diferentes direcciones. Lo cual provoca que cuando se retire la máscara, una vez terminado el proceso, se levante parte o la totalidad del material depositado, ya que se solapa con la propia máscara.

Una vez, se realizaron diferentes pruebas utilizando estos mecanismos y observando que el resultado no fue satisfactorio, se probó a fabricar los nanohilos sobre un sustrato de silicio, mediante el cual se evitan estas dificultades. Una vez se fabricó la capa sensible sobre el sustrato de Si, se desprendieron los nanohilos utilizando ultrasonidos en una suspensión, para posteriormente depositarla empleando el *dropcaster*. El problema encontrado con este procedimiento es que, puesto que los NWs crecen fuertemente adheridos a la superficie del sustrato, se necesita un mayor tiempo de sonicado para desprender el material, pero esto a su vez genera que los nanohilos se rompan. Por ello, los sensores fabricados con esta técnica no responden a los gases objetivos, incluso ni a altas concentraciones. En la Figura 4.20 se observa una imagen obtenida con TEM donde se muestra el resultado obtenido con este proceso, donde se muestran fragmentos de NWs como resultado del desprendimiento posterior a baño de ultrasonidos.



**Figura 4.20.** Imagen TEM de nanohilos fabricados mediante CVD, desprendidos utilizando ultrasonidos y posteriormente depositados empleando el *dropcaster* (imagen realizada por el CNME)

### 4.3. Experimentos iniciales

Una vez se realizó el montaje de la línea de gases y se realizaron diferentes pruebas para verificar su correcto funcionamiento, se llevaron a cabo diferentes experimentos para determinar en qué condiciones se obtienen los mejores resultados. Determinando el caudal a utilizar, temperaturas idóneas de funcionamiento o la utilización de diferentes lámparas con el objetivo de obtener las condiciones en las que se maximizan las respuestas de los sensores, se mejora la limpieza de estos o se consigue un ahorro en el consumo de gases.

Para clarificar los conceptos que se utilizarán en el resto del texto, cuando se hace referencia a una medida se habla del conjunto de una única fase de desorción + adsorción (cómo se ha indicado ya en la Figura 3.74). Por otro lado, si se hace referencia a un experimento o análisis se habla del conjunto de medidas realizadas de forma continuada, las medidas que aparecen en dicha imagen corresponden a un solo análisis.

### 4.3.1. Protocolo de medidas

Como ya se describió en el apartado anterior cada medida está compuesta de un proceso de desorción, necesario para que se limpie el sensor, y otro de adsorción donde se expone el sensor al gas que se pretende medir. Los tiempos de ambas fases varían en función del tipo de sensor empleado. Para los sensores de fabricación propia se han elegido tiempos mayores, aunque esto suponga análisis mucho más largos, pero necesarios para determinar cómo es la respuesta del sensor, tiempos de respuesta, tiempos de recuperación, etc. Por otro lado, para los sensores comerciales se emplean tiempos menores, puesto que son sensores que se han utilizado ampliamente y se conocen ya los tiempos de respuesta y recuperación aproximados. En la Tabla 4.1 se observan los tiempos de adsorción y desorción utilizados en cada caso. También se especifica el tiempo de establecimiento, que es el periodo que necesitan los sensores para estabilizar su señal antes de empezar a medir. Como ya se describió en el apartado 3.7.1 si se realizan medidas con tubos de permeación, el tiempo de establecimiento al inicio de la medida es de 90 min para que la ratio de permeación del tubo se estabilice, manteniendo constantes durante toda la medida las condiciones de temperatura y caudal de aire. Este valor viene dado por el fabricante (Owlstone) del módulo de permeación.

**Tabla 4.1.** Tiempos de establecimiento, desorción y adsorción empleados en los sensores comerciales y de fabricación propia

Sensores	Tiempo establecimiento (min)	Tiempo desorción (min)	Tiempo adsorción (min)
Comerciales	19	9	1
Fabricación propia	45	30	15

Una vez se han realizado medidas con los diferentes materiales y se ha observado cómo se comportan, se podrían reducir los tiempos de adsorción y desorción para acortar los procesos de medidas.

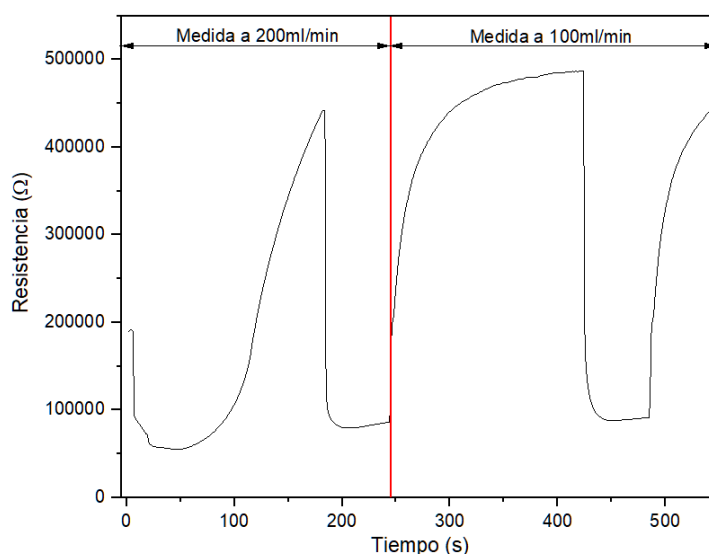
Típicamente se venía utilizando un caudal total de 200 ml/min en el proceso de medida. Un caudal mayor implica un consumo mayor de gases y también puede contribuir a una disminución en la temperatura de funcionamiento del sensor (para sensores del CNM/CNRS). Aunque esto no se ha podido probar debido a que no se puede medir la temperatura exacta de funcionamiento del sensor, sino que se realizan aproximaciones teóricas en función de curvas de calibración que proporciona el fabricante, con un caudal menor se consigue un ahorro sustancial en las botellas de gases calibradas. Según las características de los caudalímetros empleados, los cuales tienen un fondo de escala del 1%, se podría controlar de forma precisa hasta 1 ml/min si se utiliza un caudal total de 100 ml/min. Con estos parámetros se pueden alcanzar las concentraciones que corresponden a personas sanas o pacientes enfermos seleccionadas para este trabajo.

Para determinar si se puede disminuir el caudal de medida, se ha realizado un experimento con un sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> en el cual se han hecho dos medidas de NO<sub>2</sub> a una concentración de 250 ppb. La primera de ellas con un caudal total de 100 ml/min

y la segunda con un caudal total de 200 ml/min. En la Figura 3 se puede observar la representación dinámica de dicho experimento.

Con dicho experimento se pretende observar cuál es la variación del tiempo de respuesta del sensor frente a los dos caudales. Y si no se observa una gran diferencia elegir el caudal menor, ya que a 200 ml/min es probable que disminuya la temperatura del sensor, además de que se consume más aire de la botella.

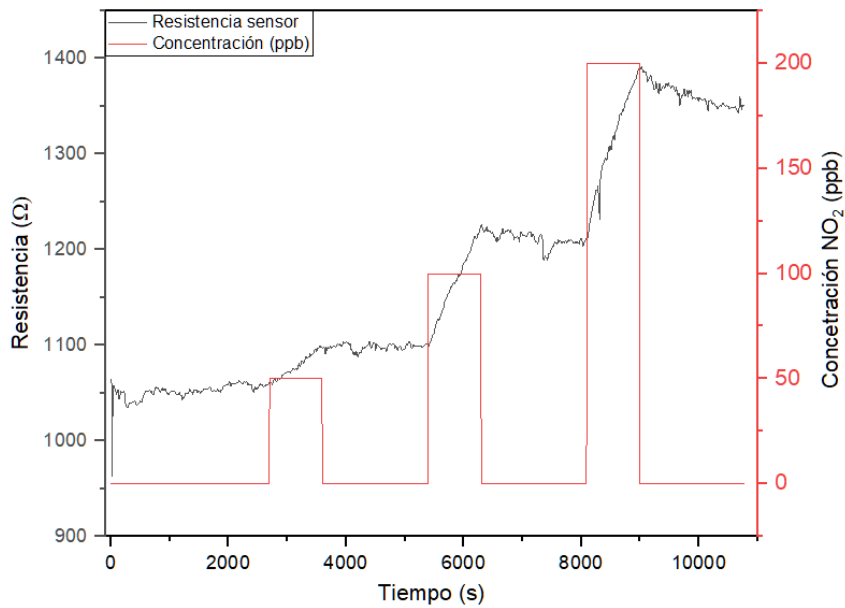
Para la medida de 100 ml/min el tiempo de respuesta es de 80 s mientras que para la medida de 200 ml/min la respuesta es de 45 s. Para la primera medida el tiempo de respuesta es casi el doble pero puesto que la medida tiene una duración de 15 min, es una diferencia no significativa y también se puede considerar una respuesta rápida.



**Figura 4.21.** Medidas realizadas con sensor NFs de SnO<sub>2</sub> (sustrato CNM) a 300°C cuando se expone a 250 ppb de NO<sub>2</sub> para comparar la respuesta con la variación del caudal total (100 y 200 ml/min)

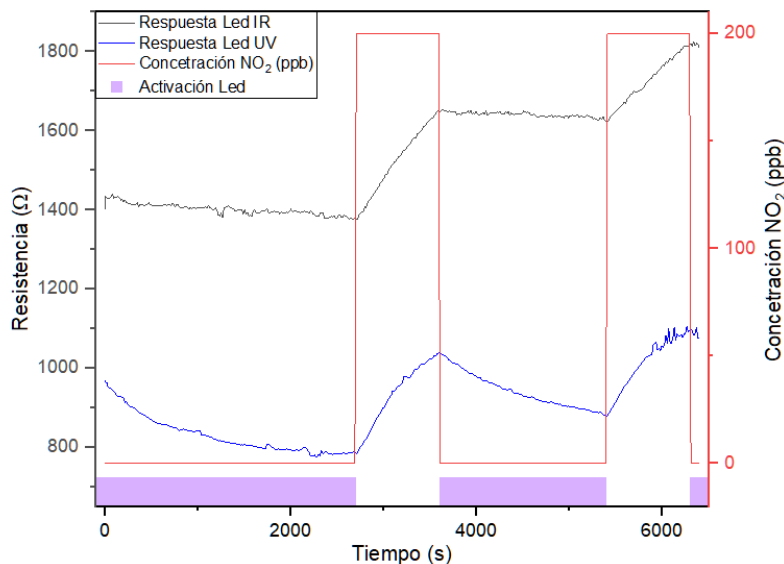
#### 4.3.2. Influencia de LEDs UV e IR sobre sustratos no calefactados

Los sensores sobre sustratos de la UEx no incorporan resistencias de calefacción y por ello se irradian con luz de diferentes longitudes de onda (ultravioleta e infrarroja) para conseguir que, una vez ha terminado el periodo de adsorción, el sensor recupere su estado inicial. En la Figura 4.22 se muestra como ejemplo la respuesta de un sensor de nanopartículas de ITO depositadas sobre un sustrato de la UEx, donde se puede ver que sin la estimulación de alguna fuente energética externa el sensor responde a la concentración de gas que se ha expuesto en cada caso, pero por si solo no desorbe prácticamente nada. Además, también se ha observado en sucesivas pruebas realizadas como esta, que conforme va avanzando el análisis tiene a aparecer más ruido en la señal, probablemente debido a que la superficie del sensor se acumulan moléculas de diferentes gases sin eliminarse posteriormente, o tardando un tiempo mucho mayor en eliminarse que si el sensor se excitara térmicamente o mediante irradiación de luz UV.



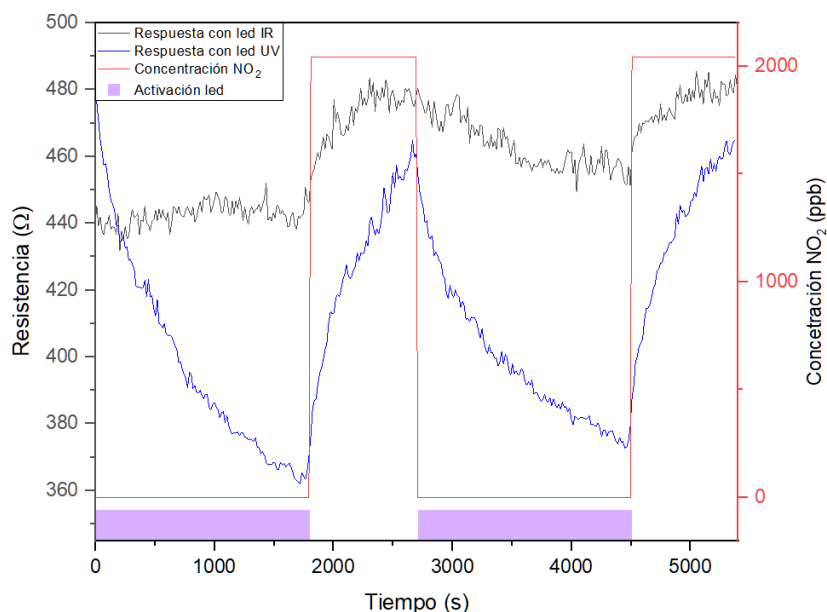
**Figura 4.22.** Respuesta de un sensor de nanopartículas de ITO sobre un sustrato de la UEx cuando se expone a diferentes concentraciones de NO<sub>2</sub> sin la utilización de ningún LED en la fase de desorción

Para comprobar la eficacia de ambas lámparas elegidas en el capítulo anterior y la influencia que tienen sobre un sensor de óxido metálico, se han empleado ambas en las mismas condiciones de medida. Se muestra como ejemplo, en la Figura 4.23, al igual que en el caso anterior, la respuesta de un sensor de ITO. Se puede observar como la irradiación con luz UV disminuye la resistencia de la línea base, además de que se consigue que el sensor desorba una vez ha finalizado el primer ciclo de medidas. Por el contrario, en el caso del LED IR, no se consigue que el sensor desorba y el nivel de la resistencia después de la fase de adsorción permanece igual.



**Figura 4.23.** Respuestas de sensor de nanopartículas de ITO (sustrato de la UEx) cuando este se expone a 200 ppb de NO<sub>2</sub>, utilizando en un caso un LED UV y en el otro un LED IR. La región violeta indica los periodos en los que el LED permanece encendido

Cabe destacar que en ambos casos la potencia empleada fue de 0.114 mW y de esta forma se comprueba que la irradiación con una lámpara IR no tiene ningún efecto sobre la desorción del sensor. Por otro lado, se ha realizado el mismo análisis, pero utilizando una potencia muy superior en el LED UV, ya que el rango de potencia del LED IR es también superior al del LED UV. Y para determinar si al aumentar la potencia del LED y por tanto el calor irradiado sobre el sensor se puede conseguir un efecto similar. En la Figura 4.24 se muestra la respuesta del LED UV a una potencia similar a la de la Figura 4.23 mientras que en el LED IR se ha triplicado la potencia llegando a un valor de 0.392 mW.

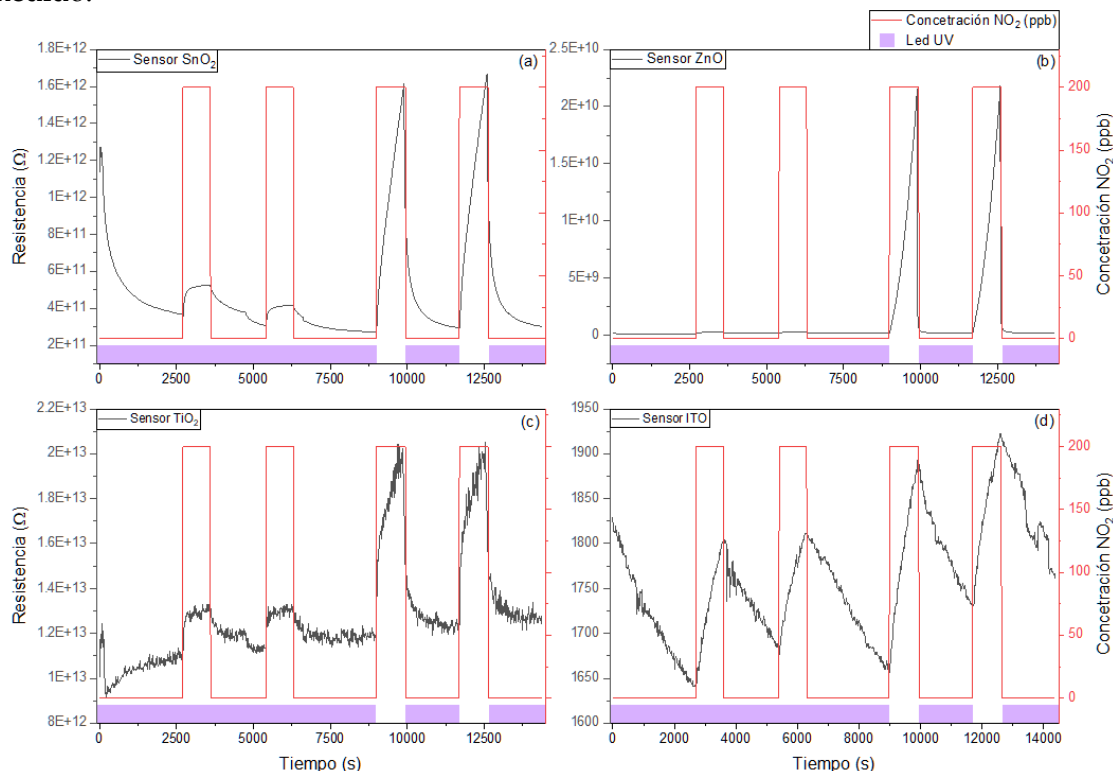


**Figura 4.24.** Respuestas de sensor de nanopartículas de ITO (sustrato de la UEx) cuando este se expone a 200 ppb de  $\text{NO}_2$ , utilizando en un caso un LED UV y en el otro un LED IR con una potencia mayor (3 veces superior). La región violeta indica los periodos en los que el LED permanece encendido

Se puede observar como por un lado la respuesta del sensor cuando se irradia con luz UV tiene un tiempo de respuesta y recuperación menor, que para el mismo sensor irradiado con el LED IR a diferentes potencias o sin irradiación. Se observa cómo la potencia calorífica que pueda generar el LED UV sobre el sensor no influye de forma significativa sobre su respuesta, debido a que con el LED IR la desorción es inexistente para el mismo valor de potencia. Por otro lado, empleando el triple de potencia con el LED IR que con el UV, se puede observar una mejora en cierta medida con el primero, pero aun así no alcanza el mismo resultado que el obtenido con el segundo.

En la bibliografía, algunos autores irradian el sensor con luz UV durante todo el proceso de medida, tanto en las fases de adsorción como desorción [221,223]. Durante la tesis se han realizado experimentos replicando la metodología observada en otros autores y también apagando el LED durante la etapa de adsorción. En la Figura 4.25 se muestra un ejemplo de cuatro sensores desarrollados empleando el *dropcaster* con los óxidos seleccionados como materiales ( $\text{SnO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{TiO}_2$  e ITO). Se han realizado inicialmente dos medidas en las cuales el LED ha permanecido encendido durante todo el proceso, y posteriormente otras dos medidas en las cuales el LED solo ha estado

encendido en la fase de desorción. Se puede observar como en el sensor de ITO quizás sea en el que menos variación haya, pero para los sensores restantes la respuesta disminuye considerablemente si se mantiene el LED encendido durante la fase de adsorción. Conforme a estos resultados se establece como protocolo de medidas para los sensores sin calefacción, la utilización del led únicamente en la fase de desorción, evitando de esta manera que pueda atenuarse la respuesta del sensor por la influencia que pueda tener la radiación UV sobre el mismo cuando este interacciona con el gas medido.



**Figura 4.25.** Respuesta de sensores de nanopartículas de  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{TiO}_2$  e ITO (todos depositados sobre sustrato de la UEx) comparando el efecto de la radiación UV durante toda la medida (adsorción y desorción) o solo en la fase de desorción cuando este se expone a 200 ppb de  $\text{NO}_2$ . La franja violeta indica los periodos en los que el LED se encuentra activo

#### 4.4. Medidas realizadas

En este apartado se exponen los resultados más relevantes de las medidas realizadas durante toda la tesis empleando para ello los sensores de fabricación propia o las narices electrónicas con sensores comerciales empleadas durante el proyecto. A lo largo de este periodo se han realizado alrededor de 2100 medidas de los distintos gases objetivo, lo que supone aproximadamente 1800 horas de análisis realizado. A continuación, se describirán por separado las medidas realizadas con sensores de fabricación propia y con sensores comerciales, y con los resultados obtenidos, en el siguiente apartado justificar la elección de los materiales con mejor respuesta y que presenten selectividades parciales ante los gases objetivos.

Las concentraciones empleadas durante los experimentos llevados a cabo para cada uno de los gases objetivo se muestran en la Tabla 2.8. La elección de estos valores se basa en la búsqueda bibliográfica realizada. Aunque puede haber estudios donde sean

sensiblemente diferentes, el objetivo es determinar posteriormente la capacidad de detección de los diferentes sensores. En una segunda fase del proyecto se podrían realizar análisis químicos de muestras de pacientes para determinar con mayor exactitud los valores frontera entre personas sanas y enfermas, para la muestra de estudio tomada.

En base a estos rangos y a las concentraciones máximas y mínimas permitidas por las botellas y tubos de permeación fabricados, las concentraciones que se emplearán para realizar las medidas se indican en la Tabla 4.2. En algunos sensores, que no respondieron a bajas concentraciones, se han empleado concentraciones algo superiores, para determinar si respondía a otros valores más elevados (como es el caso de la acetona donde se han podido realizar algunas medidas a 8 ppm).

**Tabla 4.2.** Concentraciones medidas para cada uno de los gases objetivos (concentraciones volumétricas)

Gas	Concentraciones medidas
Acetona	0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm
Etanol	0.5, 1, 1.5 y 2 ppm
NO	10, 20, 50 y 100 ppb
NO <sub>2</sub>	50, 100, 250 y 500 ppb
CO	1, 2, 3, 4 y 5 ppm

Biomarcadores como la acetona o el NO<sub>2</sub> se puede encontrar en cantidades mucho más elevadas en el aire exhalado de los pacientes con sus respectivas patologías, pero en este trabajo se ha centrado en la capacidad de detección y discriminación de los sensores a las concentraciones límites entre personas sanas y pacientes con estas patologías. En algunos casos, las botellas de gases y tubos de permeación no han permitido alcanzar concentraciones superiores o inferiores a las seleccionadas, ya sea porque el fabricante no dispensa botellas de concentraciones mucho mayores o menores a esta, o bien porque la temperatura de funcionamiento del horno del módulo de permeación fuera demasiado baja o elevada. Cada uno de estos gases se han medido por separado con cada uno de los sensores a 0% y 50% de humedad, para determinar la influencia de un porcentaje medio en cada uno de los materiales y gases, así como la respuesta del sensor a las diferentes concentraciones.

Para el cálculo de las respuestas representadas en cada una de las gráficas de este apartado se han empleado las Ec. 10 y Ec. 11 para gases reductores y oxidantes respectivamente, donde R es la resistencia del sensor cuando este se expone al gas objetivo, mientras que R<sub>a</sub> es la resistencia del sensor cuando está en presencia de aire únicamente.

$$\text{Respuesta gas reductor} = R_a/R \quad \text{Ec. 10}$$

$$\text{Respuesta gas oxidante} = R/R_a \quad \text{Ec. 11}$$

#### 4.4.1. Medidas realizadas con sensores de fabricación propia

En este apartado se describen las medidas realizadas con sensores de fabricación propia para determinar con qué materiales se obtiene una mejor respuesta y sobre todo para seleccionar posteriormente aquellos que tengan cierta selectividad, para

posteriormente integrarlos en la matriz de sensores del dispositivo final. En el capítulo anterior ya se ha indicado que materiales se han utilizado para fabricar diferentes sensores y en la Tabla 4.3 se describen los sensores fabricados durante el proyecto con los que se han medido los gases objetivo. A continuación, se compararon las respuestas obtenidas entre los diferentes sensores, comparando a su vez los distintos métodos de fabricación y las dificultades encontradas en cada uno de ellos.

**Tabla 4.3.** Resumen de los sensores fabricados durante esta tesis doctoral (% en peso)

Sensor	Material	Sustrato	Método de fabricación
1–4	NFs de SnO <sub>2</sub>	CNM	Electrohilado*
5–8	NFs de SnO <sub>2</sub>	CNRS	Electrohilado *
9–12	NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (100 ppm; 0.01% PG /Sn)	CNM	Electrohilado *
13–16	NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (1000 ppm; 0.1% PG /Sn)	CNM	Electrohilado *
17–20	NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (1% PG /Sn)	CNM	Electrohilado *
21–24	NFs de SnO <sub>2</sub> + PG (1% PG /Sn)	CNRS	Electrohilado *
25–28	NPs de SnO <sub>2</sub> , ZnO, TiO <sub>2</sub> o ITO**	UEx	<i>Electrospray</i>
29–32	NPs de SnO <sub>2</sub> + NPs de Au, Pd, Rh o Pt **	UEx	<i>Dropcaster</i>
33–36	NPs de ZnO + NPs de Au, Pd, Rh o Pt **	UEx	<i>Dropcaster</i>
37–40	NPs de TiO <sub>2</sub> + NPs de Au, Pd, Rh o Pt **	UEx	<i>Dropcaster</i>
41–44	NPs de ITO + NPs de Au, Pd, Rh o Pt **	UEx	<i>Dropcaster</i>
45	MoS <sub>2</sub>	CNM	<i>Dropcaster</i>
46	MoS <sub>2</sub> + MWCNTs–COOH	CNM	<i>Dropcaster</i>
47	MXenos	CNM	<i>Dropcaster</i>
48	NPs TiO <sub>2</sub> con tratamiento con microondas (10 min)	UEx	<i>Dropcaster</i>
49	NPs TiO <sub>2</sub> con tratamiento con microondas (15 min)	UEx	<i>Dropcaster</i>
50	NPs SnO <sub>2</sub> + PG (1% PG /Sn)	UEx	<i>Dropcaster</i>
51	NPs TiO <sub>2</sub> + PG (1% PG /Ti)	UEx	<i>Dropcaster</i>

\* En esta columna se incluyen los parámetros correspondientes al proceso de fabricación en este orden: voltaje de la fuente (19 kV), distancia emisor–colector (1 cm), flujo (2  $\mu$ L/min), tiempo de depósito (20 min).

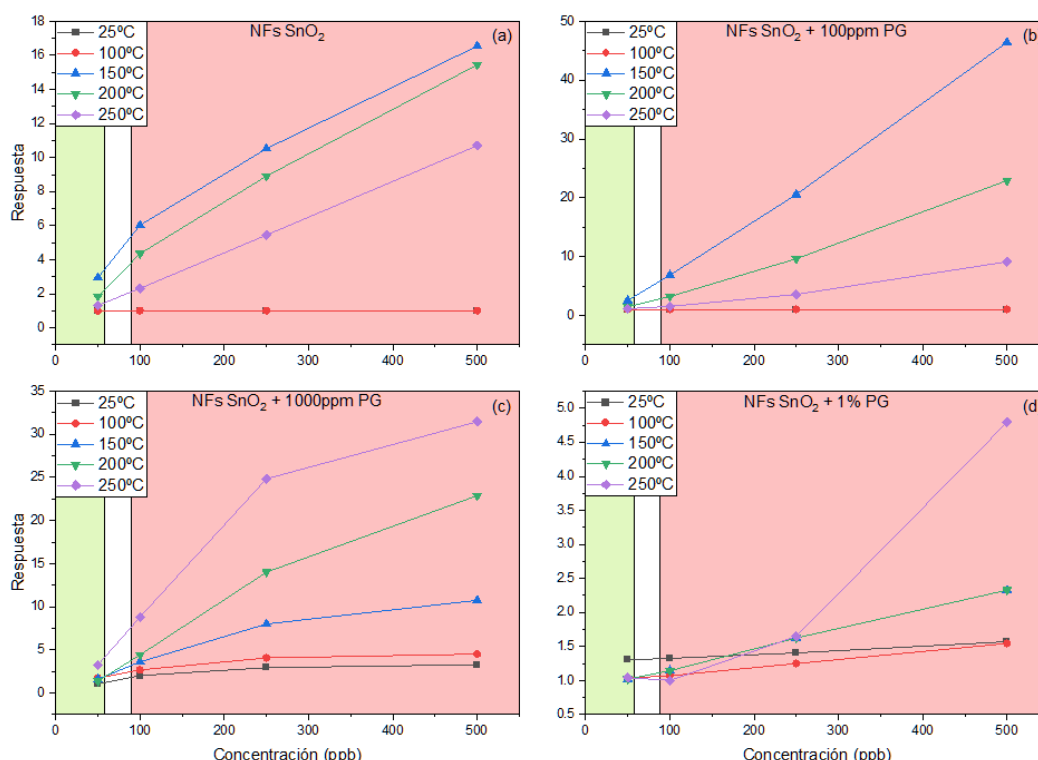
\*\* En cada una de las membranas se ha depositado un material diferente. Cada dopante se encuentra a una concentración de 2% p/p.

#### 4.4.1.1 Sensores de materiales 1D y 2D

En este apartado se muestran los resultados obtenidos con los sensores desarrollados empleando materiales 0D y 2D, cuyos depósitos se han realizado sobre sustratos del CNM o CNRS. En el apartado 3.2.3 se detallaron las diferencias entre ambos, que en cuanto a lo que el funcionamiento se refiere el sustrato del CNRS permite cambios bruscos de temperatura, mientras que el del CNM no. Pero puesto que el protocolo de medidas elegido en este proyecto para los sensores de fabricación propia, las rampas de calentamiento han sido las mismas y no se han encontrado diferencias en cuanto a la respuesta de un sensor fabricado con sustrato u otro.

Sensores de materiales 1D

A continuación, se muestran las respuestas de los sensores realizados con NFs de SnO<sub>2</sub> y NFs de SnO<sub>2</sub> con PG a diferentes concentraciones: 100 ppm, 1000 ppm y 1% (pp. PG /Sn), cuya concentración se refiere a la proporción existente de grafeno con respecto al estaño en la preparación de la disolución precursora (como se indicó en el apartado 3.4.1.1). Puesto que cada sensor tiene cuatro membranas en el encapsulado, en las gráficas se mostrará el sensor que mejor responda a cada uno de los gases. Los sensores fabricados con NFs se han utilizado en todos los casos como material el SnO<sub>2</sub>, por lo que a partir de este punto se indicará únicamente en el texto NFs, haciendo referencia también a que están fabricadas de este material.

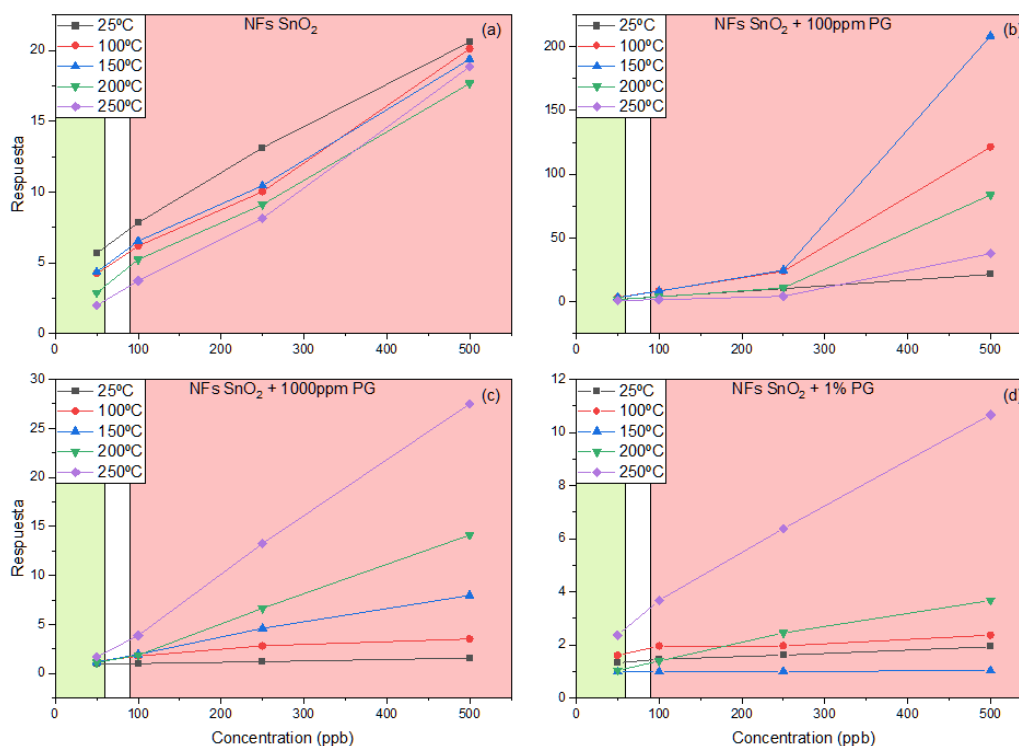


**Figura 4.26.** Medidas de NO<sub>2</sub> a diferentes concentraciones (50, 100, 250 y 500 ppb) y 0% HR de sensores de NFs de SnO<sub>2</sub>. (a) NFs. (b) NFs + PG (100 ppm). (c) NFs + PG (1000 ppm). (d) NFs + PG (1%)

Los experimentos realizados con estos sensores se han llevado a cabo a diferentes temperaturas de funcionamiento (25, 100, 150, 200 y 250 °C) para determinar cuál es la temperatura óptima para cada sensor. Como medidas más representativas para comparar la respuesta de los sensores de NFs con y sin grafeno, se muestran los resultados obtenidos frente al NO<sub>2</sub>, ya que este es el gas más reactivo y frente al que se han observado mejores respuestas en su interacción con los diferentes materiales. En la Figura 4.26 se muestran las respuestas cuando se exponen a las concentraciones seleccionadas para NO<sub>2</sub> y a 0% HR. El rango de concentraciones correspondientes a una persona sana se indica en color verde, mientras que el correspondiente a una enferma se puede ver en rojo. De esta forma se puede determinar de una manera mucho más clara la respuesta del sensor entre la máxima concentración del primer grupo y la mínima del segundo. Esto se emplean en las representaciones de las respuestas para todos los

biomarcadores a excepción del etanol, ya que en este caso el biomarcador indica el nivel de crecimiento de microorganismos en un cultivo.

Cómo ya se ha comentado, los análisis se han realizado también variando la temperatura de funcionamiento en cada uno de los casos en el rango 25–250 °C. Se puede observar cómo sin humedad relativa, el sensor con el que se obtiene una mayor respuesta es el de NFs con PG (100 ppm). Con esta concentración se obtiene mejor respuesta que en las NFs sin dopar, mientras que, para el resto de los sensores dopados, al aumentar la concentración de grafeno disminuye la respuesta del sensor [215]. En los análisis realizados con humedad relativa al 50%, cómo se observa en la Figura 4.27, se mantiene que el sensor que mejor responde es el de NFs + PG (100 ppm). Para estos análisis se mantiene que el sensor sin dopante y con la concentración más baja responden mejor a temperaturas menores, mientras que los otros dos responden mejor a temperaturas altas.

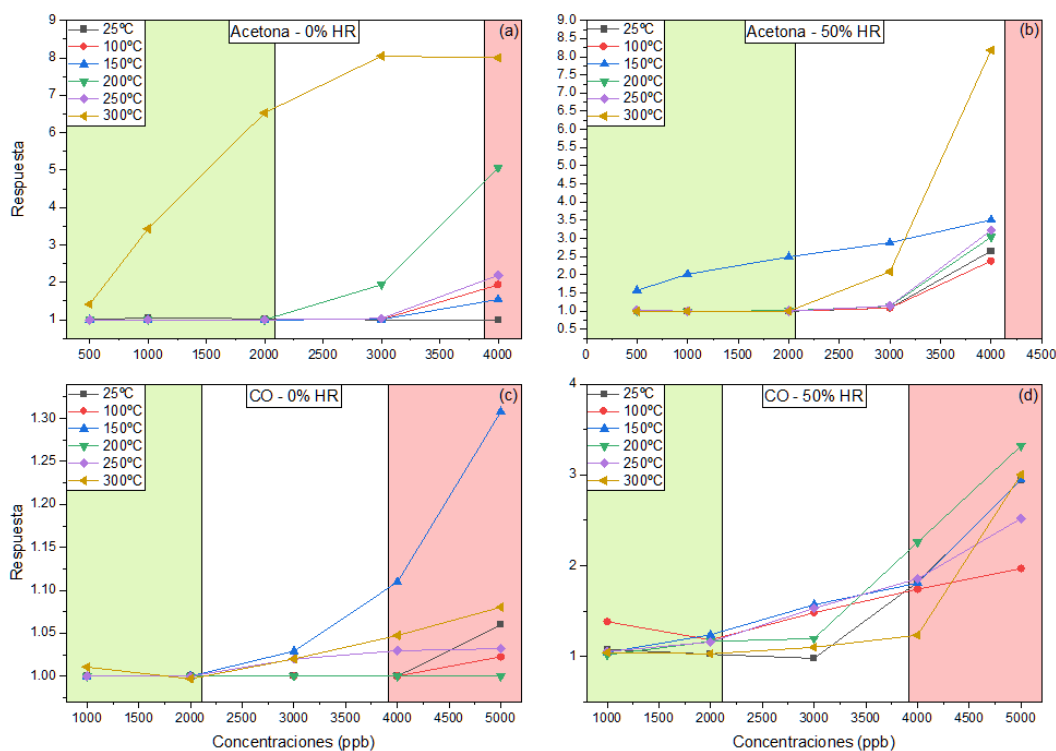


**Figura 4.27.** Medidas de NO<sub>2</sub> a diferentes concentraciones (50, 100, 250 y 500 ppb) y 50% HR de sensores de NFs de SnO<sub>2</sub>. (a) NFs. (b) NFs + PG (100 ppm). (c) NFs + PG (1000 ppm). (d) NFs + PG (1%)

Comparando las respuestas de los sensores de NFs con y sin humedad, se puede observar una mayor influencia de esta en los sensores de NFs sin PG, ya que sin humedad a bajas temperaturas no responde, mientras que con humedad sí. Sin embargo, para las NFs con PG se mantiene que la máxima respuesta se obtiene a la misma temperatura para ambos casos, esto puede deberse al carácter hidrófobo del grafeno [467].

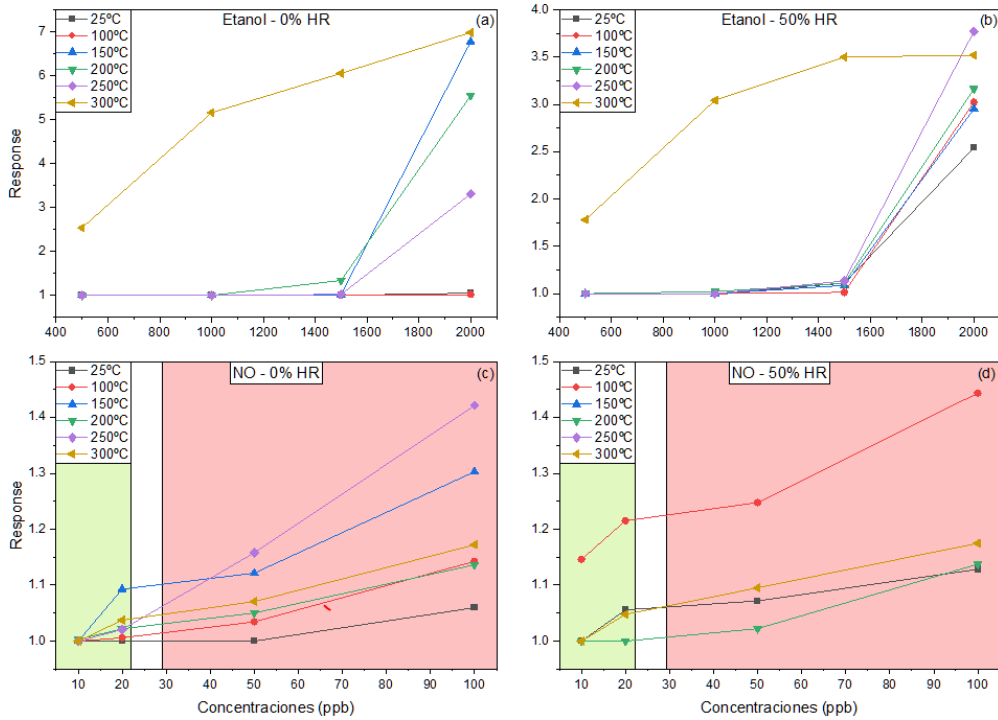
Aunque es cierto que se puede ver que la respuesta (a la temperatura óptima de funcionamiento) aumenta para los sensores de NFs con 100 ppm y 1% de PG, mientras que para los dos restantes se mantiene en valores similares. Para el resto de los gases se han realizado los mismos experimentos a diferentes concentraciones y temperaturas se mantiene que los sensores que mejor responden son el de NFs + PG con 100 y 1000 ppm,

a continuación, se muestran solo las respuestas de estos dos sensores al resto de gases. En la Figura 4.28 se muestra la respuesta del sensor de NFs + PG (100 ppm) cuando se expone a acetona y CO, con y sin humedad en ambos casos. Se puede observar cómo las respuestas del sensor frente a la acetona son similares con y sin humedad. Por otro lado, el CO es el gas con el que peor respuesta se obtiene teniendo en cuenta las concentraciones a las que se encuentra en comparación con otros gases como el NO, aunque cuando se encuentra en presencia de humedad aumenta la respuesta para las concentraciones a partir de 3 ppm.



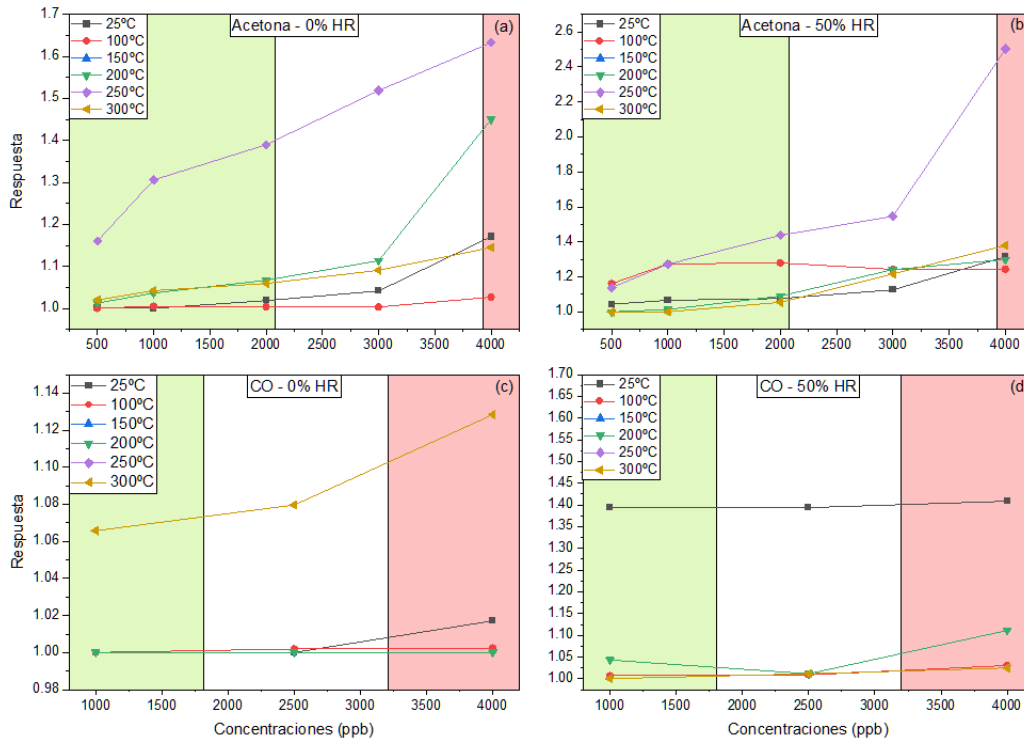
**Figura 4.28.** Medidas con sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR

En la Figura 4.29 se muestran los resultados obtenidos del sensor de NFs + PG (100 ppm) cuando se expone al NO y al etanol. La respuesta al primero de estos gases también es baja y se mantiene en valores similares tanto si se encuentran o no en presencia de humedad. Frente al etanol la respuesta es similar a la de la acetona, aunque en este caso se reduce sensiblemente cuando se expone al sensor al 50% HR. La temperatura óptima de funcionamiento frente al etanol es del 150 °C en ambas condiciones, mientras que para el NO se observan diferencias con la influencia de la humedad, la cual provoca la disminución de la temperatura óptima de 250 a 100 °C.



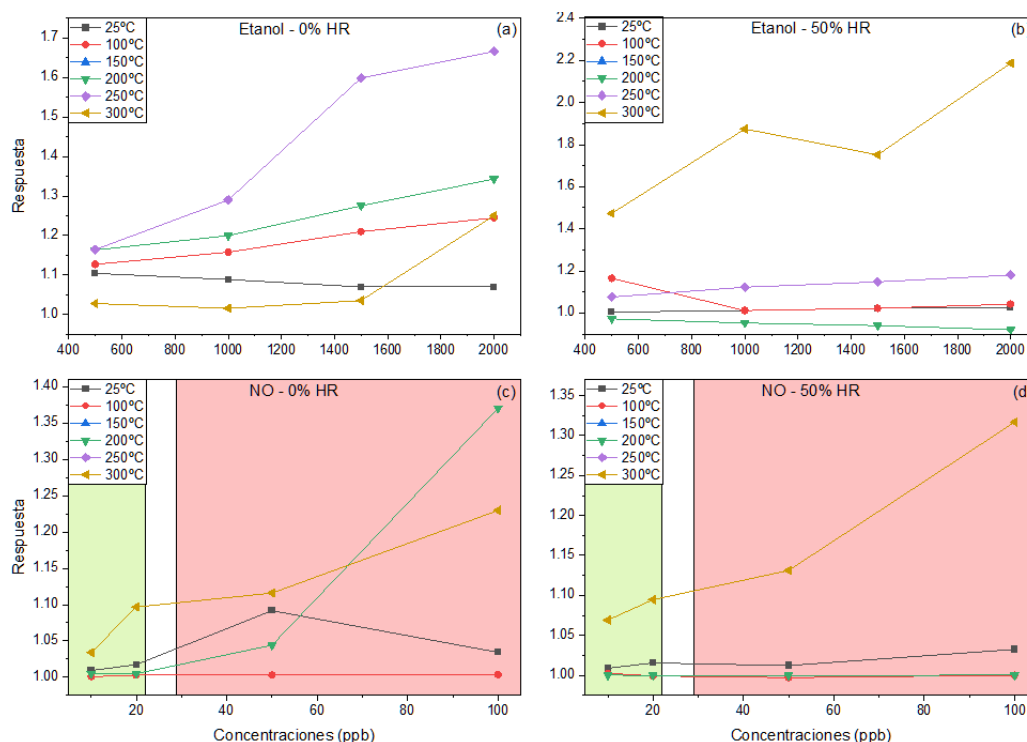
**Figura 4.29.** Medidas con sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) de etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR

A continuación, en la Figura 4.30, se muestran los resultados obtenidos con el sensor de NFs + PG (1000 ppm) en presencia de diferentes concentraciones de acetona y CO.



**Figura 4.30.** Medidas con sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (1000 ppm) de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR

En ambos casos, han sido respuestas bajas en general, tanto sin humedad como con ella, además de que no hay una gran diferencia de respuestas entre distintas temperaturas de funcionamiento. De igual forma con respecto al etanol y al NO, como se observa en la Figura 4.31.

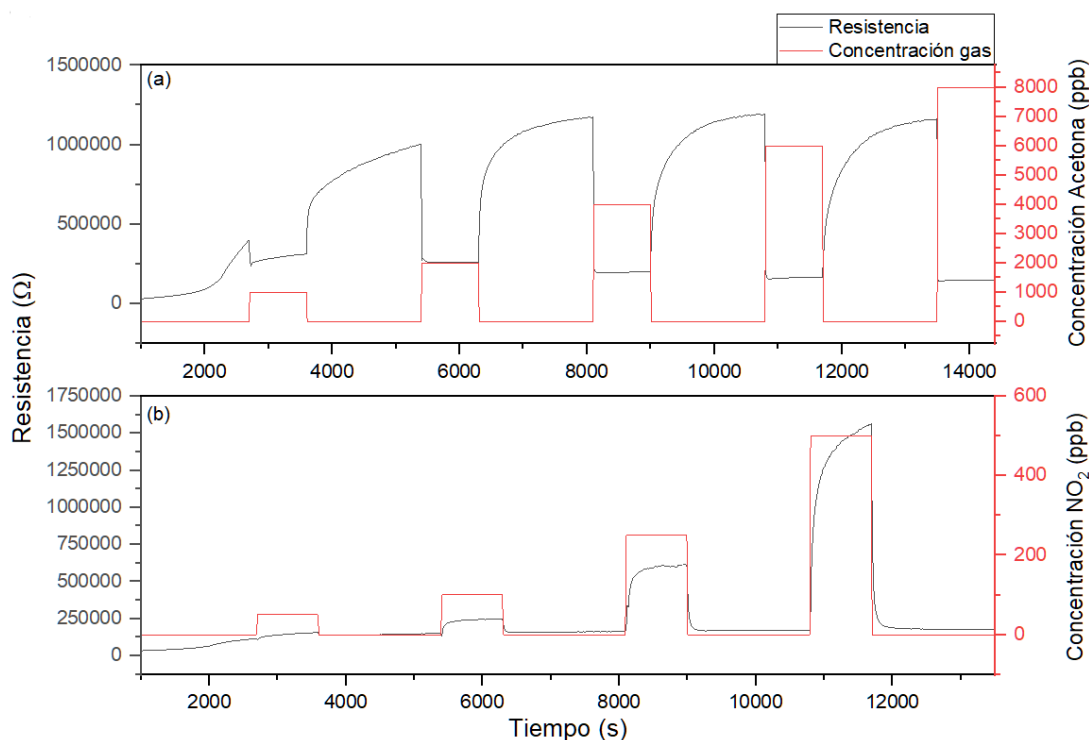


**Figura 4.31.** Medidas con sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) de etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0%HR; (b) 50%HR. Y frente a NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR

Como se ha podido ver en los resultados anteriores, el sensor de NFs + PG (100 ppm) es el que mejor ha respondido cuando se expone a diferentes concentraciones de los gases objetivo. En la Figura 4.32 se pueden observar dos ejemplos de respuesta dinámica (sin corrección de deriva) de este sensor frente a diferentes concentraciones de acetona y NO<sub>2</sub>, respondiendo como cabe esperar como reductor y oxidante respectivamente.

La respuesta y la desorción del sensor es muy rápida en ambos casos y la respuesta del sensor tiende a saturarse y estabilizarse en el periodo de adsorción. Por ello, en las medidas que se realizarán con el dispositivo final, se puede reducir los tiempos de adsorción y desorción para este sensor.

Este comportamiento se repite para el resto de los gases objetivos medidos. El rango de resistencias entre el que oscila este sensor para una temperatura de 300 °C es de 100 KΩ – 2 MΩ. A valores de temperatura de funcionamiento más bajo el valor de resistencia medio se mantiene aproximadamente en el mismo rango de medida.



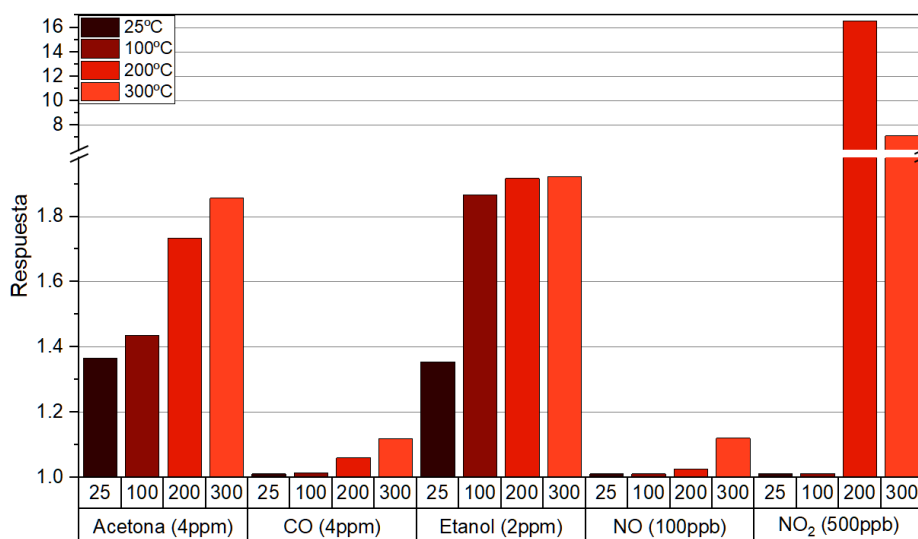
**Figura 4.32.** Respuesta dinámica del sensor de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) a 300 °C y 0% HR. (a) Respuesta en presencia de acetona. (b) Respuesta frente a NO<sub>2</sub>

Puesto que cada uno de estos sensores fabricados mediante electrohilado tiene 4 membranas depositadas con el mismo material se ha utilizado este sensor como una matriz para detectar los diferentes compuestos gaseosos empleando cada uno de ellos a diferentes temperaturas, y de esta manera conseguir cierta selectividad.

Se representan las respuestas a diferentes temperaturas de trabajo (25, 100, 200 y 300 °C) en aire seco y con humedad al 50%. Para determinar la selectividad de este sensor frente a alguno de los compuestos se opta por seleccionar la concentración más alta de cada uno de los biomarcadores, para poder conocer la selectividad del sensor ya que si se utilizasen bajas concentraciones algunos de los sensores podrían no responder.

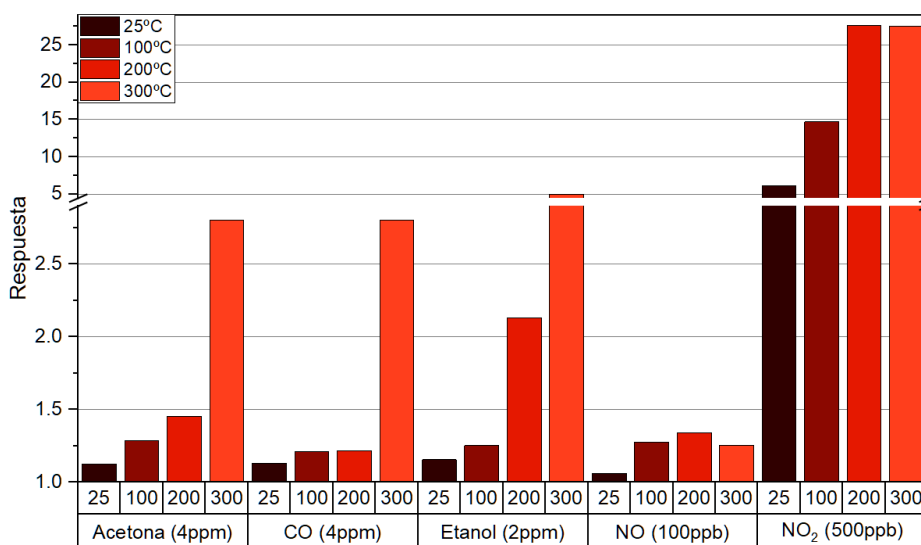
En la Figura 4.33 se muestra la respuesta de este sensor de NFs a atmósferas sin humedad donde la respuesta frente al NO<sub>2</sub> es mucho más elevada que para el resto de los gases. Aunque a bajas temperaturas (25 y 100 °C) la respuesta frente al etanol y acetona es superior al NO<sub>2</sub>.

Para el CO y el NO la respuesta del sensor es significativamente más baja y responden mejor a altas temperaturas. Aunque es cierto que el NO es el gas que se mide a concentraciones más bajas, mientras que el CO se mide a concentraciones iguales o superiores al resto, por lo que queda claro la incapacidad de detección de las NF (ya sea con o sin PG) para detectar el CO en aire seco, independientemente de la temperatura de trabajo.



**Figura 4.33.** Respuesta del sensor de NFs + PG (100 ppm) a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación y 0% HR

Para las medidas en presencia de humedad se han utilizado los mismos sensores seleccionados para el caso anterior, representando en cada caso la respuesta a las diferentes temperaturas. Como se observa en la Figura 4.34, el sensor responde mucho más al NO<sub>2</sub> a todas las temperaturas. Para la acetona, etanol y CO se obtiene una mayor respuesta a 300 °C, aunque para el etanol la respuesta a 200°C sea significativa. En el caso del NO las respuestas son bajas, aunque más elevadas a 100 y 200°C.



**Figura 4.34.** Respuesta del sensor de NFs + PG (100 ppm) a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación y 50% HR

El sensor en presencia de humedad sí que responde a bajas temperaturas al NO<sub>2</sub> mientras que sin humedad no responde. Debido a la alta reactividad de la molécula de NO<sub>2</sub>, esta es más probable que reaccione con los grupos hidroxilos adsorbidos, favoreciendo por tanto la respuesta del sensor [188,244].

## Sensores de materiales 2D

En este apartado se describen las medidas realizadas con sensores con diferentes materiales 2D empleados en este trabajo (grafeno, MXenos y MoS<sub>2</sub>). A excepción del grafeno, que ha sido un material ampliamente estudiado y con el que en el grupo de investigación ya se tenía experiencia sobre su utilización, tanto los MXenos como MoS<sub>2</sub> son materiales mucho más recientes con respecto a su aplicación en el campo de los sensores de gases. Por ello, y por la limitación de tiempo durante el proyecto, no se han realizado todas las pruebas deseadas y este podría ser un buen punto de partida junto con el resto de los resultados una vez terminada la tesis. En este caso se ha tratado más de determinar qué proceso y método de preparación ha resultado óptimo, así como determinar las capacidades de estos materiales.

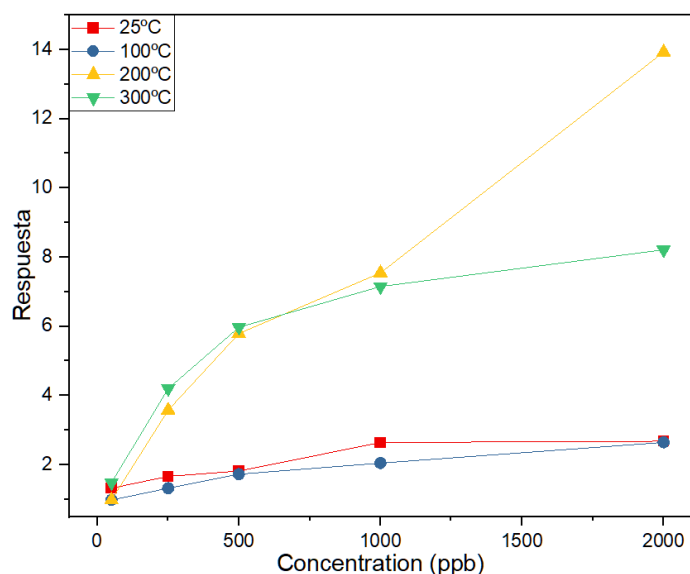
Los MXenos han demostrado tener una alta reactividad entre estos. Las muestras deben permanecer congeladas para mantenerse estables y descongelarse previamente a ser usadas. Puesto que en los métodos de fabricación de sensores utilizados en este proyecto el tiempo de preparación es de entre 20 y 45 min (en función del proceso y tipo de sustrato), es un tiempo demasiado largo para que este material mantenga su estabilidad. Durante el proceso de depósito con el *dropcaster* se podía observar a simple vista como el propio material se agregaba entre sí, obstruyendo la aguja en algunos casos. En proyectos posteriores a este se realizarán pruebas con otros métodos de preparación para comprobar la respuesta de este material, pero los resultados obtenidos hasta el momento no han sido satisfactorios.

El MoS<sub>2</sub> se ha depositado en sustratos del CNM y se han realizado medidas a diferentes temperaturas de trabajo frente a varias concentraciones de NO<sub>2</sub>. Los sensores probados son sensibles al NO<sub>2</sub> con respuestas elevadas incluso a bajas temperaturas. El sensor de MoS<sub>2</sub> presenta una respuesta de detección de gas de tipo-n, aumentando su resistencia cuando se expone a gases oxidantes como el NO<sub>2</sub>. La teoría más extendida sobre el mecanismo de detección del MoS<sub>2</sub> tipo-n se basa en un proceso de transferencia de carga entre las moléculas de gas y la superficie de los materiales sensores [468,469].

En la Figura 4.35 se muestra la respuesta del sensor en función de la concentración de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de funcionamiento. El sensor detecta niveles de concentración por debajo de las ppm donde las curvas de detección muestran una señal clara incluso a niveles de concentración tan bajos como 20 ppb. Cabe destacar que en el rango de temperaturas ensayado no se alcanzó la saturación durante el tiempo de exposición (15 minutos). Los resultados experimentales mostraron cómo los procesos de detección dependían de la temperatura de funcionamiento.

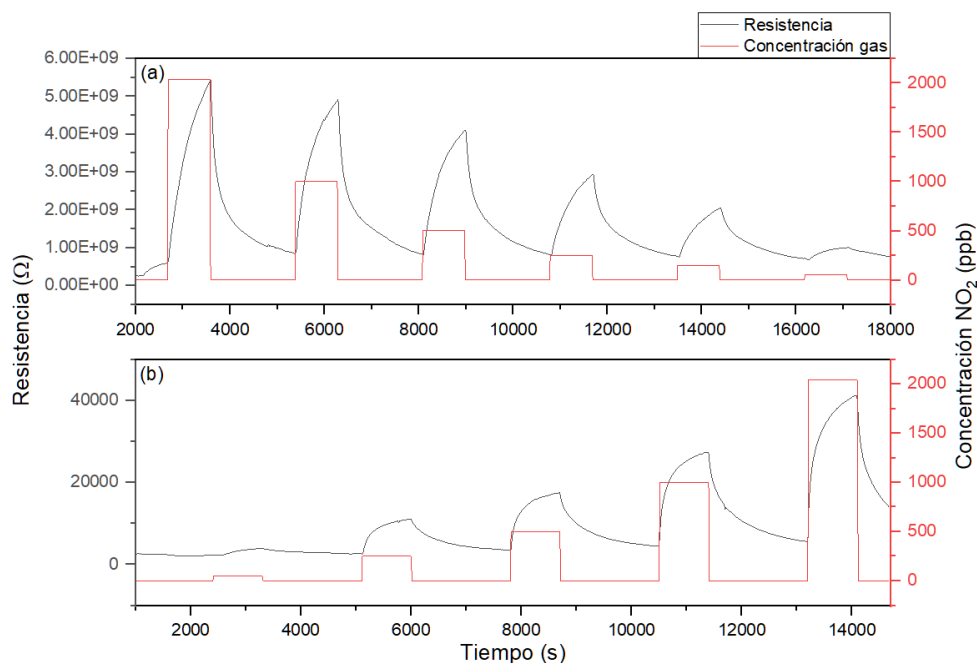
La respuesta del sensor al NO<sub>2</sub> aumenta con la concentración. Las mejores respuestas se obtuvieron a temperaturas moderadas ( $T \geq 200$  °C). A 200 °C se observa un fuerte aumento de la respuesta a partir de 1000 ppb. Las curvas de respuesta son casi lineales a temperaturas de funcionamiento inferiores a 300 °C. Mientras que a 300 °C, hay una tendencia a la saturación para concentraciones muy superiores a las detectadas, como lo demuestra la tendencia asintótica de la curva.

La temperatura de funcionamiento del sensor tiene una influencia evidente en la respuesta y la cinética del proceso de detección. Teniendo en cuenta la intensidad de la respuesta y la dinámica de los procesos de detección, la temperatura óptima del sensor sería de 300 °C, ya que a esta temperatura la respuesta es alta, pero sobre todo la recuperación es rápida.



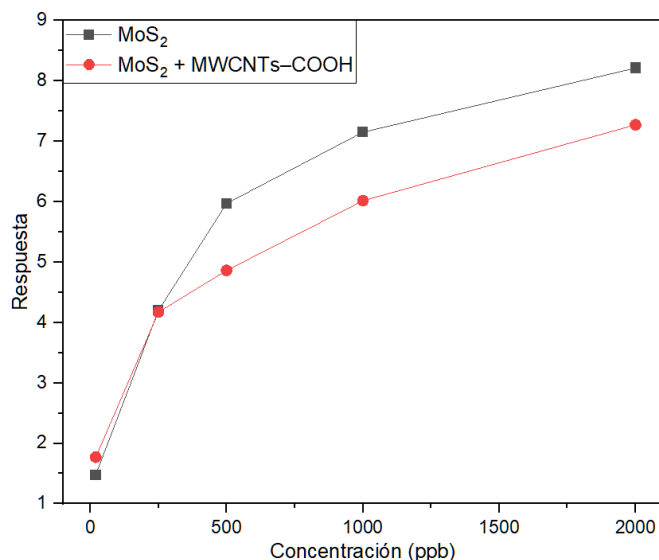
**Figura 4.35.** Respuesta del sensor de MoS<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de funcionamiento (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de NO<sub>2</sub> (20, 250, 500, 1000, 2000 ppb)

Puesto que el valor de resistencia de la línea base medido para el MoS<sub>2</sub> es del orden de los GΩ, incluso llegando a tener valores un poco superiores en algunos sensores fabricados con este material de entre GΩ–TΩ, se ha dopado con nanotubos de carbono con los que se pretende disminuir el valor de la línea base. En la Figura 4.42 se observa la comparativa entre las respuestas de un sensor de MoS<sub>2</sub> con y sin dopado de MWCNTs–COOH. Se puede observar como el dopado con estas nanoestructuras disminuye drásticamente el valor de la línea base del sensor hasta el orden de los KΩ.



**Figura 4.36.** Respuesta dinámica de sensores de MoS<sub>2</sub> a 300 °C y 0% HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de NO<sub>2</sub> a diferentes concentraciones (20, 250, 500, 1000, 2000 ppb). (a) Sensor sin dopado. (b) Sensor dopado con MWCNTs–COOH

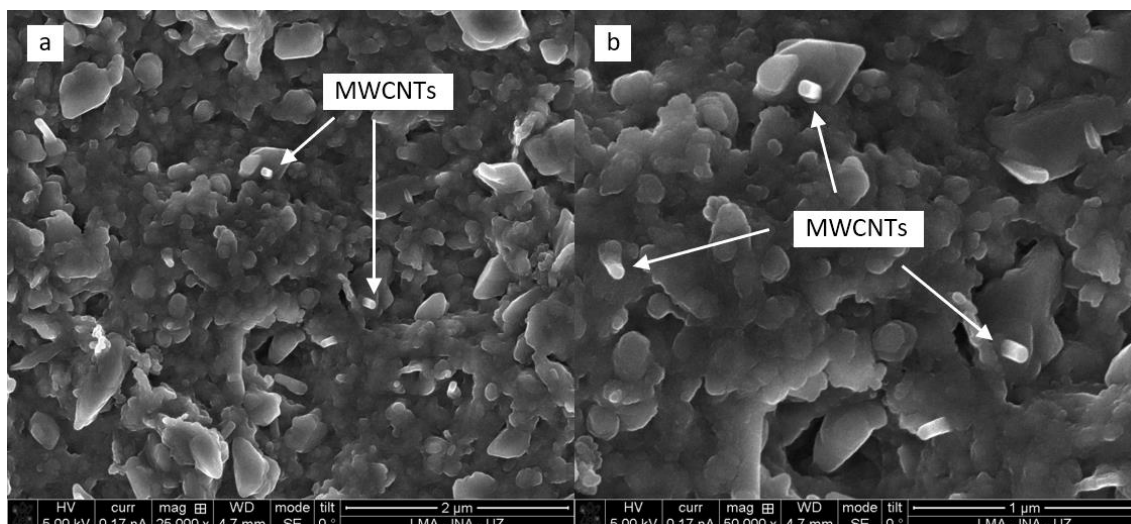
En ambos casos la morfología de la respuesta frente al  $\text{NO}_2$  es muy similar, quizás un poco más rápida para el caso del sensor de  $\text{MoS}_2 + \text{MWCNTs-COOH}$ , aunque parece que la desorción es un poco más lenta que para el sensor sin dopado. Por otro lado, la respuesta es muy similar en ambos casos, aunque algo superior para el sensor sin  $\text{MWCNTs-COOH}$ , como se observa en la Figura 4.37. Aunque la influencia de estos suponga una respuesta sensiblemente menor, a bajas concentraciones la respuesta es prácticamente igual y el hecho de reducir el valor medio de la resistencia medida es importante para la utilización del sensor en narices electrónicas que miden en rangos menores al electrómetro integrado en la línea de gases.



**Figura 4.37.** Comparativa de las respuestas de los sensores de  $\text{MoS}_2$  y  $\text{MoS}_2 + \text{MWCNTs-COOH}$  a  $300\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\%$  HR, cuando este se expone a diferentes concentraciones de  $\text{NO}_2$

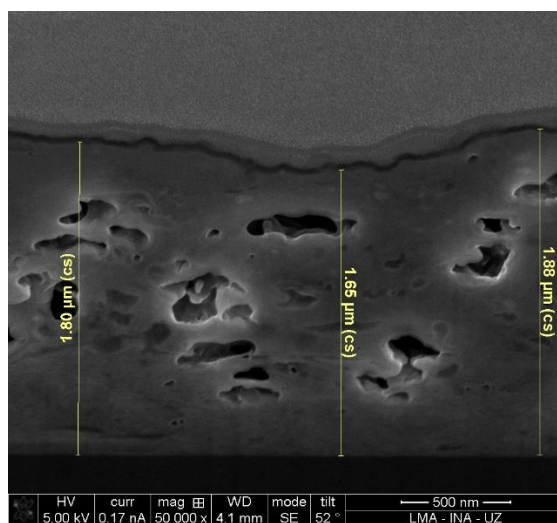
Los resultados presentados aquí del sensor de  $\text{MoS}_2$  mostraron una alta respuesta a concentraciones muy bajas, alcanzando niveles de detección de  $\text{NO}_2$  de sub-ppb superiores a los encontrados en trabajos anteriores de diferentes nanoestructuras de  $\text{MoS}_2$  [470,471]. La presencia de sitios de borde activos en el  $\text{MoS}_2$  puede mejorar el intercambio y el transporte tanto de gas como de portadores, contribuyendo a mejorar el rendimiento de la detección. Trabajos anteriores han demostrado que los sitios de borde de  $\text{MoS}_2$  son altamente activos químicamente sobre los planos basales inertes de  $\text{MoS}_2$  [472].

Se ha realizado la caracterización por SEM de muestras de  $\text{MoS}_2 + \text{MWCNTs-COOH}$  para observar cómo se distribuyen estos en el entramado de láminas del  $\text{MoS}_2$ . En la Figura 4.38 se pueden observar dos imágenes con diferentes magnificaciones (realizadas por el Instituto de Nanociencia de Aragón de la Universidad de Zaragoza, INA-UZ) donde se puede observar diferentes nanotubos en la matriz de  $\text{MoS}_2$ . Estos se encuentran muy entremezclados y dispersos.



**Figura 4.38.** Imágenes SEM del depósito de  $\text{MoS}_2$  + MWCNTs-COOH con diferentes magnificaciones. (a) 25,000x. (b) 50,000x (Imágenes obtenidas en la Universidad de Zaragoza)

También se han realizado imágenes SEM del corte realizado a una muestra de  $\text{MoS}_2$  (Figura 4.39) mediante la cual se puede observar el espesor que tiene la capa depositada sobre el sensor, así como la estructura interna, donde se observan que las láminas se han depositado formando una matriz porosa.



**Figura 4.39.** Imagen SEM de un corte realizado en una muestra de  $\text{MoS}_2$  donde se indica el espesor de la capa depositada con una magnificación de 50,000x (Imágenes obtenidas en la Universidad de Zaragoza)

#### 4.4.1.2 Sensores de materiales OD

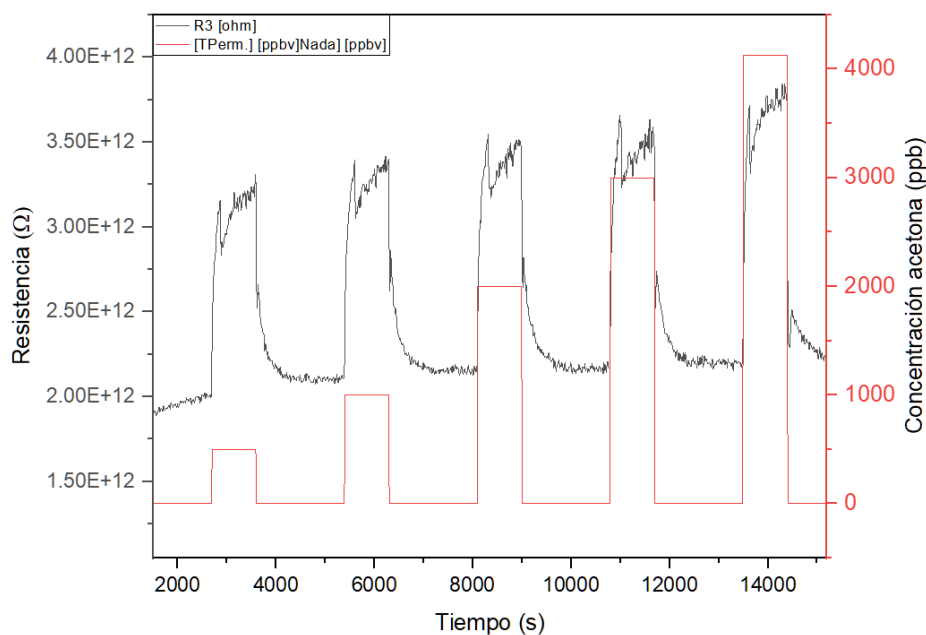
En este apartado se describen las medidas llevadas a cabo con los sensores fabricados con materiales OD, empleando sustratos de la UEx. Los depósitos se han hecho utilizando como técnicas de fabricación el *drop-casting* y *electrospray*. Durante el desarrollo del proyecto este tipo de sustrato ha sido el más empleado para la fabricación de sensores que los sustratos calefactables, debido a que uno de los objetivos de la tesis es profundizar en las medidas a temperatura ambiente por las diferentes ventajas que

aportan. Además de que este tipo de sustratos al estar fabricados en FR4 son más robustos a lo largo del tiempo que los del CNM/CNRS.

Se compararán los resultados obtenidos con cada una de las dos técnicas empleadas, las respuestas de estos sensores al depositarse diferentes tipos de materiales 2D o con diferentes suspensiones de nanopartículas de óxidos metálicos tipo-n, así como la influencia que tienen estos compuestos la funcionalización con diferentes dopantes como metales nobles o PG.

Durante este apartado para la descripción de los resultados obtenidos con sensores de NPs de diferentes materiales, se hayan funcionalizado con dopantes o no, se utilizarán representaciones similares a la observada en la Figura 4.34. Se ha podido comprobar que los sensores de NPs de óxidos metálicos en general son menos sensibles a diferencias entre las concentraciones de los gases seleccionados como biomarcadores para este trabajo (como se observa en el ejemplo de la Figura 4.40), a diferencia de los sensores fabricados con materiales 1D o 2D. Por otro lado, con los sensores de NPs se obtienen ciertas selectividades, con las que se podría diferenciar entre compuestos.

Por ello durante este apartado se hará un mayor hincapié en este último aspecto y se utilizarán representaciones para poder determinar con qué sensores se podría llegar a discriminar entre gases diferentes. Además, se representarán los sensores con NPs que mejor responden para cada gas y que si son capaces de diferenciar entre concentraciones, y de esta forma justificar que con este tipo de sensores se puede diferenciar entre las concentraciones correspondientes a personas sanas y a pacientes con una patología.



**Figura 4.40.** Respuesta dinámica del sensor de  $\text{TiO}_2$  frente a diferentes concentraciones de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) y 0% HR, depositado con el *dropcaster*

En la Figura 4.40 se puede observar como la acetona responde como un gas oxidante frente a un sensor con NPs de  $\text{TiO}_2$  a temperatura ambiente, siendo éste un semiconductor que se comporta como tipo-n, aunque en este caso ha cambiado su funcionamiento comportándose como un semiconductor tipo-p.

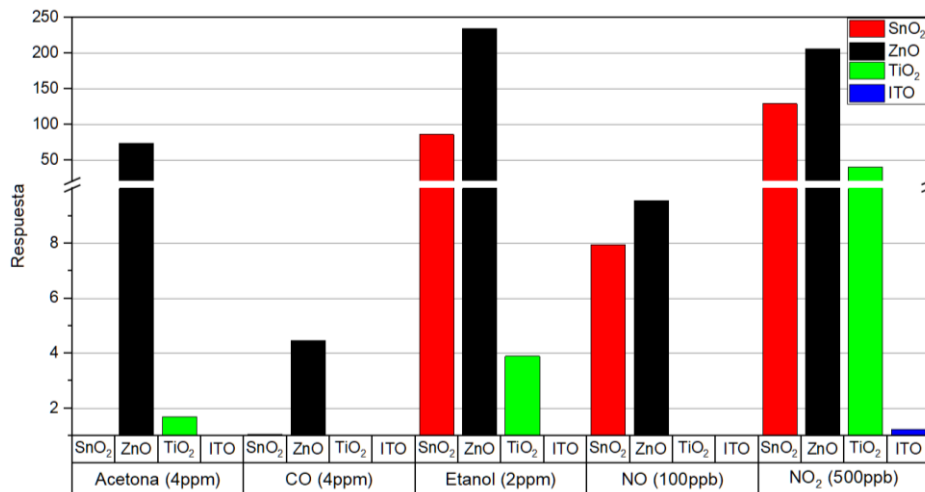
Durante el proceso de medida se han observado, en algunos casos, comportamientos de este tipo con los sensores a temperatura ambiente, los cuales distan

completamente del funcionamiento que tienen en las mismas condiciones los sensores a temperaturas más altas. No se ha conseguido encontrar una explicación satisfactoria, pero se ha visto en la bibliografía como otros autores tienen comportamientos similares para gases reductores medidos con semiconductores típicamente tipo-n [473].

**Comparativa *drop-casting* vs *electrospray***

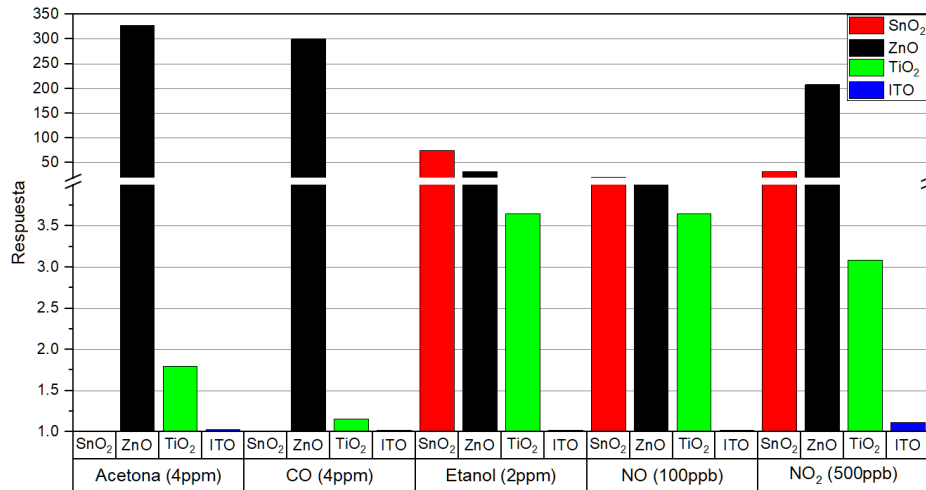
En primer lugar, se muestra la comparativa de los resultados obtenidos con sensores fabricados mediante el *drop-casting* (utilizando el *dropcaster*) y el *electrospray*, utilizando los mismos materiales. En la Figura 4.41 se pueden observar las respuestas de los sensores fabricados con los cuatro óxidos metálicos (SnO<sub>2</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> e ITO) utilizando el *dropcaster* cuando se exponen a las máximas concentraciones de los gases objetivos sin humedad. De los cuatro óxidos empleados los tres primeros son materiales muy resistivos, tienen un valor de resistencia medio superior al ITO, los dos primeros del orden de los GΩ, mientras que el TiO<sub>2</sub> algo superior, del orden de los TΩ. Por otro lado, el ITO tiene valores medios de resistencia de KΩ, muy inferiores al resto.

Se puede observar cómo el sensor de ZnO responde a todos los gases y el SnO<sub>2</sub> responde a etanol, NO y NO<sub>2</sub>. Por otro lado, el sensor de TiO<sub>2</sub> ofrece una respuesta más pobre a todos los compuestos a excepción del NO<sub>2</sub>, mientras que el sensor de ITO responde sólo débilmente al NO<sub>2</sub>.



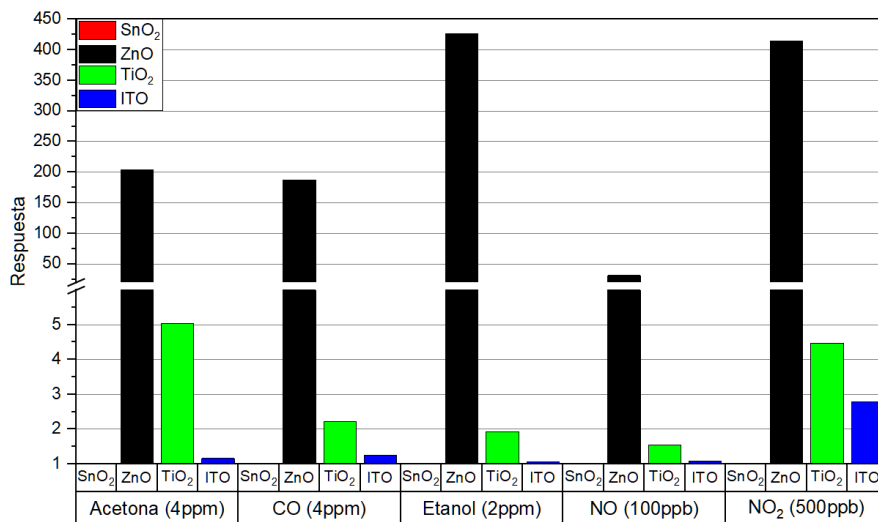
**Figura 4.41.** Respuesta de los sensores de SnO<sub>2</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> e ITO a 4 ppm fabricados con el *dropcaster* a 4 ppm de acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 0% HR

Para las muestras con humedad, el sensor de ITO únicamente responde al NO<sub>2</sub>, pero no se observa ninguna respuesta al resto de gases. Los sensores de ZnO y de SnO<sub>2</sub> mantienen un comportamiento similar al de las muestras sin humedad. Por último, el sensor de TiO<sub>2</sub> responde cuando se expone a NO y al CO en las muestras con humedad, mientras que en el caso anterior no lo hacía.



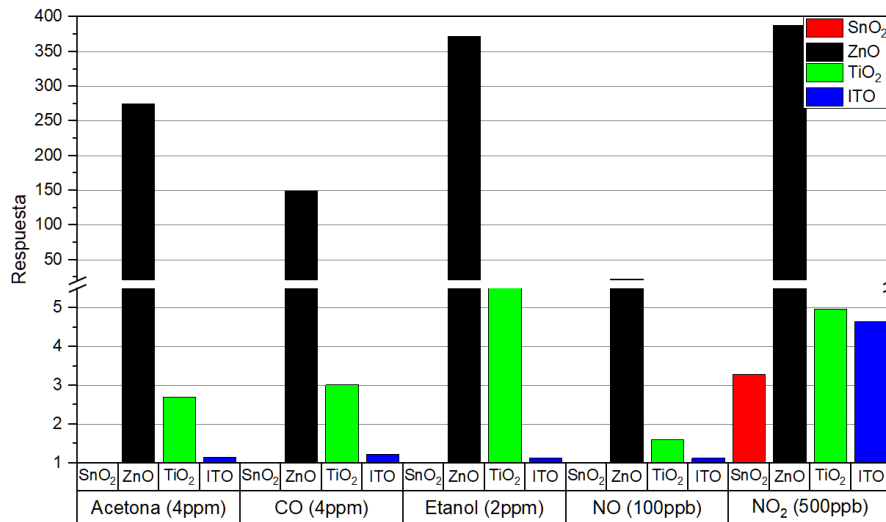
**Figura 4.42.** Respuesta de los sensores de SnO<sub>2</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> e ITO a 4 ppm fabricados con el *dropcaster* a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 50% HR

Por otra parte, se muestran los resultados obtenidos con los mismos materiales depositados con *electrospray*. En la Figura 4.43, se pueden observar las respuestas de cada uno de estos sensores a los gases objetivos. Comparándolos con los resultados obtenidos en el depósito con *dropcaster*, llama la atención que el sensor de SnO<sub>2</sub> no responde a ninguno de los gases. Por el contrario, el sensor de ZnO responde a todos los compuestos gaseosos de forma notable con respecto al resto, como sucedía en el caso anterior. La respuesta del sensor de ITO es aproximadamente similar a la anterior, donde mejora sensiblemente frente al NO<sub>2</sub>. Por último, mediante esta técnica se consigue que el sensor de TiO<sub>2</sub> responda frente al CO y al NO.



**Figura 4.43.** Respuesta de los sensores de TiO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm fabricados *electrospray* a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 0% HR

Para el caso de las muestras con un 50% de HR (Figura 4.42) también se mantiene que los sensores de ZnO y TiO<sub>2</sub> responden a todos los gases, mientras que el sensor de ITO mejora su respuesta sensiblemente frente al NO<sub>2</sub>. En este escenario es en el que el sensor de SnO<sub>2</sub> responde, aunque sea únicamente al NO<sub>2</sub>.



**Figura 4.44.** Respuesta de los sensores de TiO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm fabricados *electrospray* a acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 50% HR

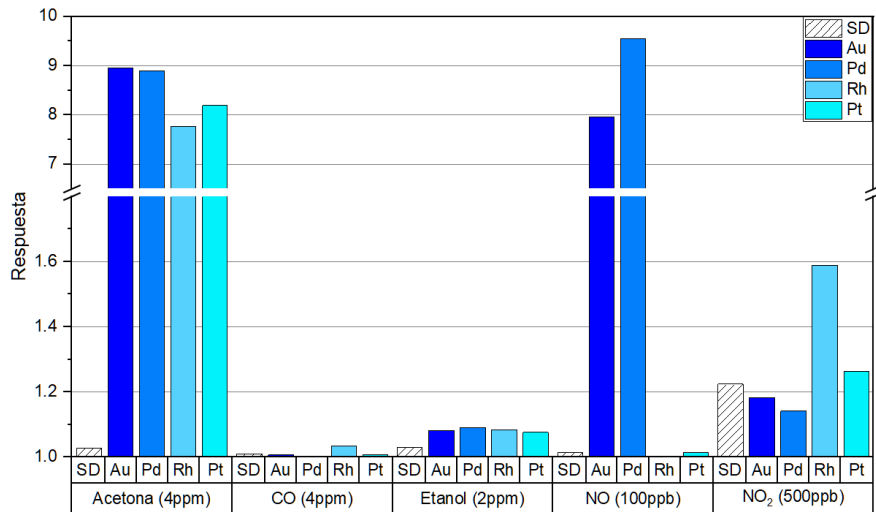
Se ha podido comprobar que mediante la técnica de *electrospray* no se ha conseguido una buena distribución de las nanopartículas con el SnO<sub>2</sub> pudiendo ser esta la razón de no obtener respuesta ante los diferentes biomarcadores (a excepción del NO<sub>2</sub> con 50%HR). Se han repetido en varias ocasiones los sensores y deposiciones con este material, variando los parámetros empleados en el depósito, pero no se han conseguido mejorar los resultados. En la Figura 4.13 se podía observar una imagen SEM de la distribución de NPs de SnO<sub>2</sub> como tienen una peor distribución en comparación con el resto de los materiales. Puesto que tanto en el proceso de depósito por *dropcaster* como el de *electrospray*, es un proceso que dura aproximadamente 50 y 30 min respectivamente, mientras permanece la suspensión en la jeringa durante el proceso puede que se formen agregados de estas NPs, dificultando posteriormente una buena distribución sobre la superficie del sensor. Es cierto que en el caso del *electrospray* se utiliza el agitador magnético desarrollado para mantener en suspensión la muestra, pero puede que este método no sea efectivo para este material.

#### Sensores de NPs con dopantes metálicos

En este apartado se describe cómo responde cada uno de los óxidos metálicos empleados en el apartado anterior añadiendo diferentes metales nobles como dopantes (Au, Pd, Rh y Pt). Añadiendo estos compuestos se pretende mejorar la respuesta y selectividad frente a los diferentes compuestos. Como ya se utilizó en el apartado anterior, se seguirá el mismo código de colores para cada uno de los materiales asociando el rojo, negro, verde y azul a SnO<sub>2</sub>, ZnO, TiO<sub>2</sub> e ITO respectivamente. Además, para poder comparar de una forma mucho más rápida la respuesta de uno de los materiales con el dopado frente a la misma concentración sin este, se añade en cada caso las respuestas obtenidas en el apartado anterior de los sensores depositados con *dropcaster*, representándose mediante una barra rallada y el acrónimo SD (sin dopante).

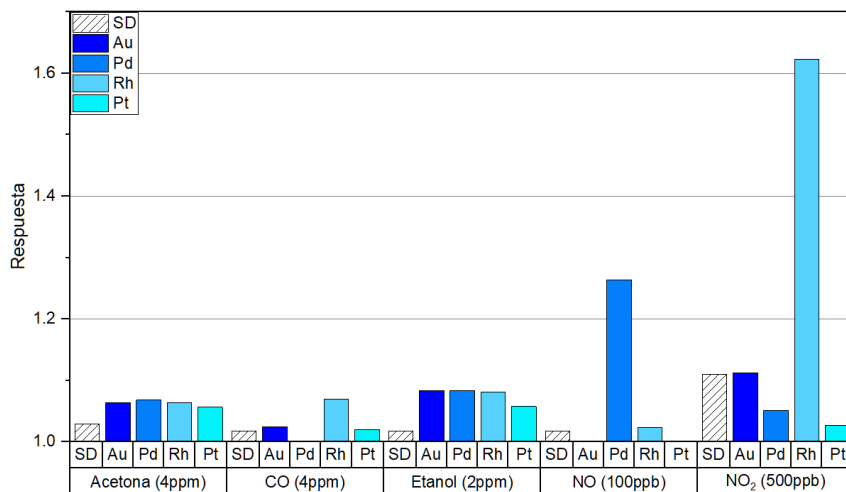
En primer lugar, se representa la respuesta de los sensores de ITO (Figura 4.45) con los diferentes dopantes a los diferentes gases objetivos. Para una atmósfera sin humedad relativa se observa como la mejora es notable con el dopado para la detección de acetona

(con todos los dopantes) y NO (Au, Pd). La respuesta frente al CO sigue siendo prácticamente inexistente y al etanol mejora sensiblemente, aunque es más baja que para los dos primeros gases descritos. Por último, frente al NO<sub>2</sub> las respuestas son similares, mejorando algo con el dopaje mediante rodio.



**Figura 4.45.** Respuesta de los sensores de ITO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR

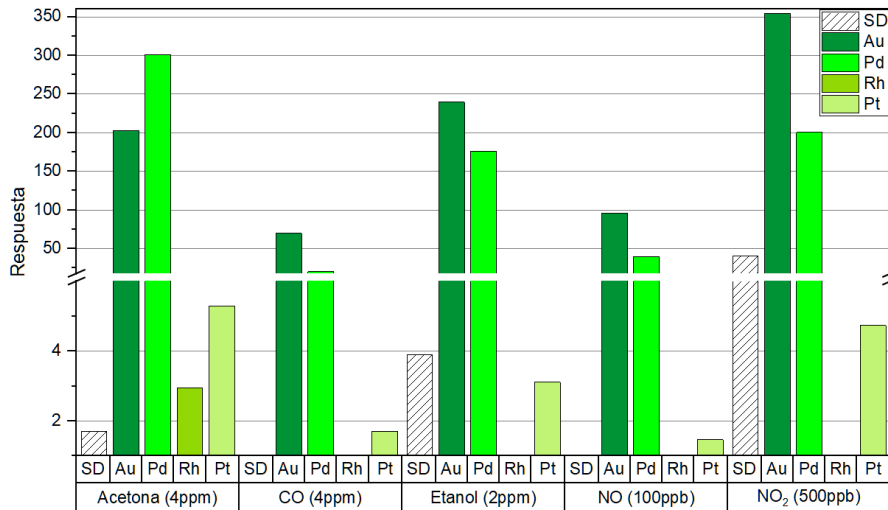
Para la respuesta del sensor frente a las muestras con humedad relativa es significativamente más baja en general, como se observa en la Figura 4.46. Tiene una mayor respuesta de los sensores con Au y Rh al NO<sub>2</sub> y, por otro lado, el sensor dopado con Pd al NO. Mientras que para el resto de los compuestos y materiales se observan respuestas bajas.



**Figura 4.46.** Respuesta de los sensores de ITO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a 50% HR

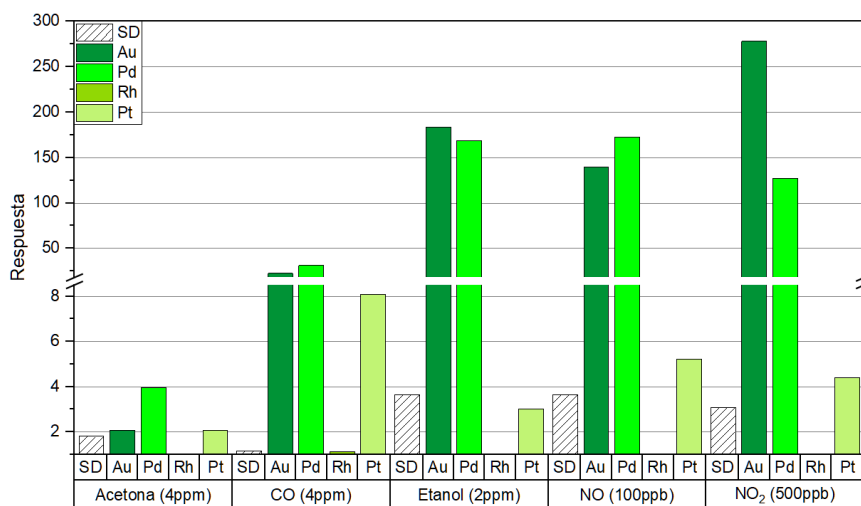
El ITO es un material muy poco resistivo (del orden de los KΩ) con respecto al resto de materiales empleados. Esto presenta la ventaja de que son más sencillos de medir y presentan menos ruido, pero la diferencia entre el valor de la resistencia de la línea base

y del gas será menor que en el caso de sensores con resistencias más elevadas. En la Figura 4.47 se observa la respuesta para los sensores con TiO<sub>2</sub> sin humedad, mejoran especialmente aquellos dopados con Au y Pd para la detección de todos los compuestos gaseosos. El dopado con Rh sólo se detecta frente a la acetona, mientras que con paladio responde en general algo mejor que sin dopaje o al menos se mantiene en valores similares.



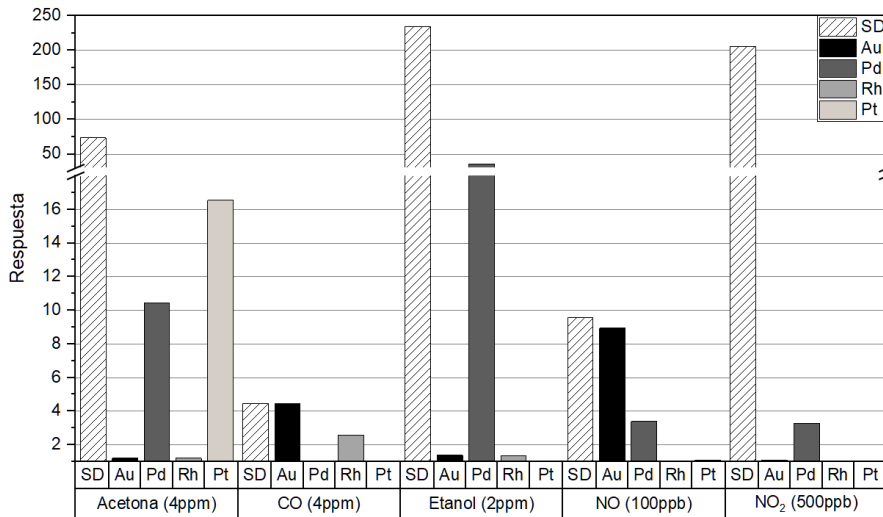
**Figura 4.47.** Respuesta de los sensores de TiO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 0% HR

Para las muestras con humedad relativa (Figura 4.48), se obtiene una respuesta similar a la obtenida en la gráfica anterior, a excepción de la acetona, donde se aprecia una influencia de la humedad relativa en los sensores con los diferentes dopantes para reducir drásticamente su respuesta. Aun así, con todos los dopantes se mejora la respuesta a excepción del Rh, el cual tiene un comportamiento similar a cuando se mide en ausencia de humedad relativa.



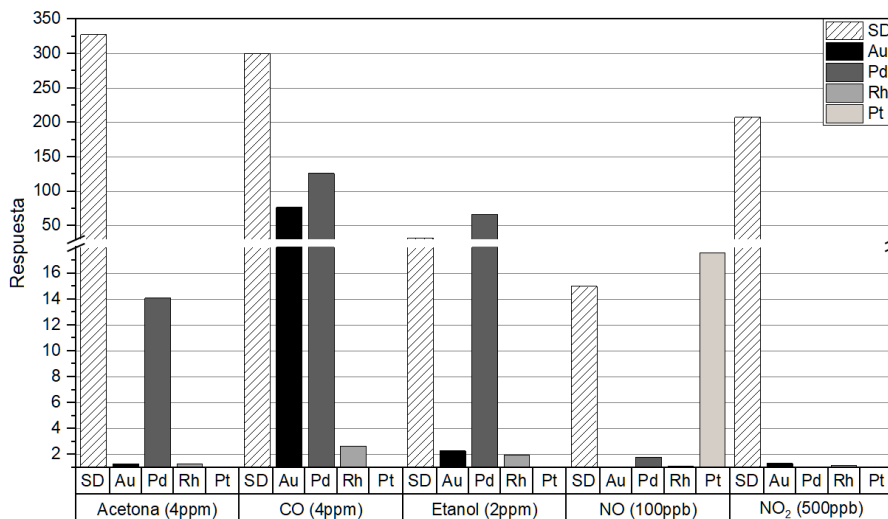
**Figura 4.48.** Respuesta de los sensores de TiO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 50% HR

A continuación, en la Figura 4.49 se muestran los resultados obtenidos con los sensores de ZnO con diferentes dopantes sin humedad. Se puede observar cómo los dopantes no mejoran en ninguno de los casos la respuesta obtenida por el sensor sin dopado. El sensor con Pd responde a todos los gases a excepción del CO y el dopado con Au sólo responde a CO y NO. Por otro lado, el sensor con Pt y Rh sólo responden a acetona y CO respectivamente.



**Figura 4.49.** Respuesta de los sensores de ZnO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 0% HR

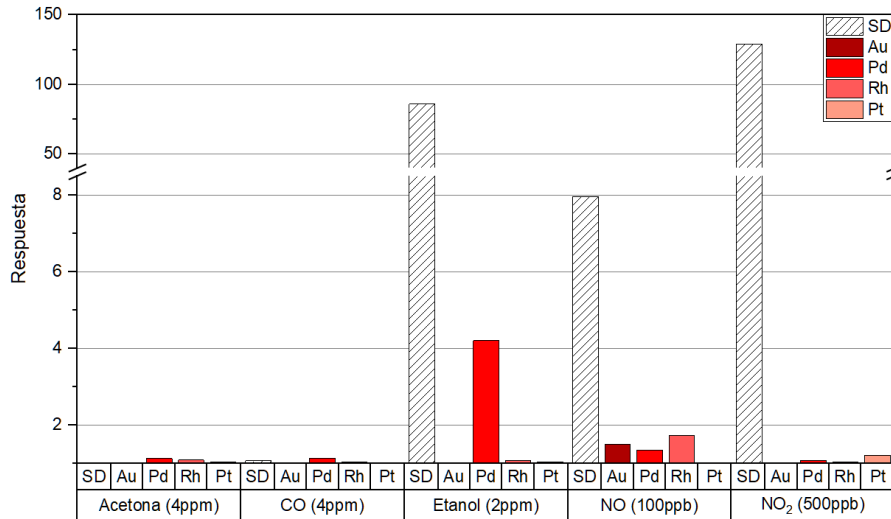
En el caso de las medidas realizadas en presencia de humedad al 50% ocurre lo mismo que en el caso anterior, el sensor con dopantes responde peor en comparación a las medidas realizadas con ZnO únicamente. Como se observa en la Figura 4.50, se mantiene que el sensor con Pd es el que mejor responde en comparación con el resto de los sensores dopados.



**Figura 4.50.** Respuesta de los sensores de ZnO con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> y 50% HR.

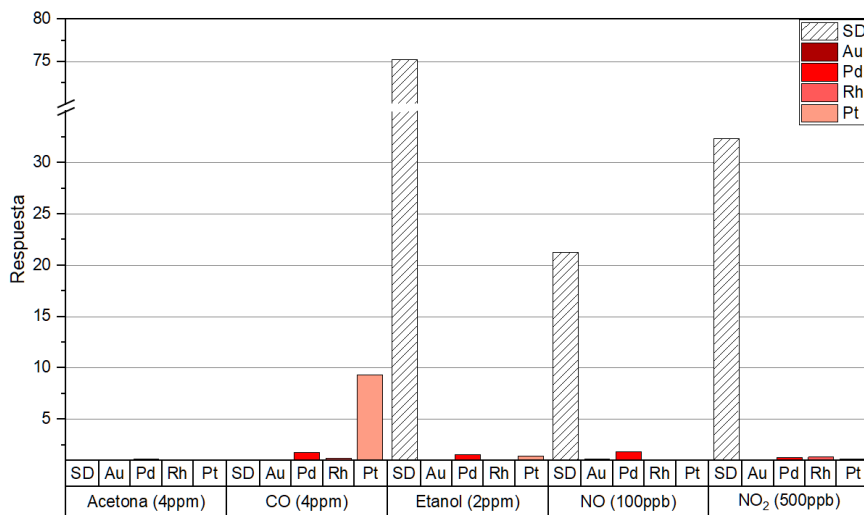
Por último, para finalizar con los óxidos metálicos dopados con metales nobles, en la Figura 4.51 se muestran los resultados obtenidos con los sensores de SnO<sub>2</sub> con y sin

dopantes. En este caso, el sensor sin dopantes no respondía ni a acetona ni a CO sin humedad y esto se mantiene con el dopado de los diferentes metales. Por otro lado, para los tres gases restantes, el dopado no mejora la respuesta, de hecho, a excepción del sensor con Pd frente al etanol el resto o no responde o son muy bajas.



**Figura 4.51.** Respuesta de los sensores de SnO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 0% HR.

En el caso de las medidas en presencia de humedad, que se observan en la Figura 4.52, sucede un comportamiento similar, a excepción de que el sensor dopado con Pt sí que responde frente al CO.



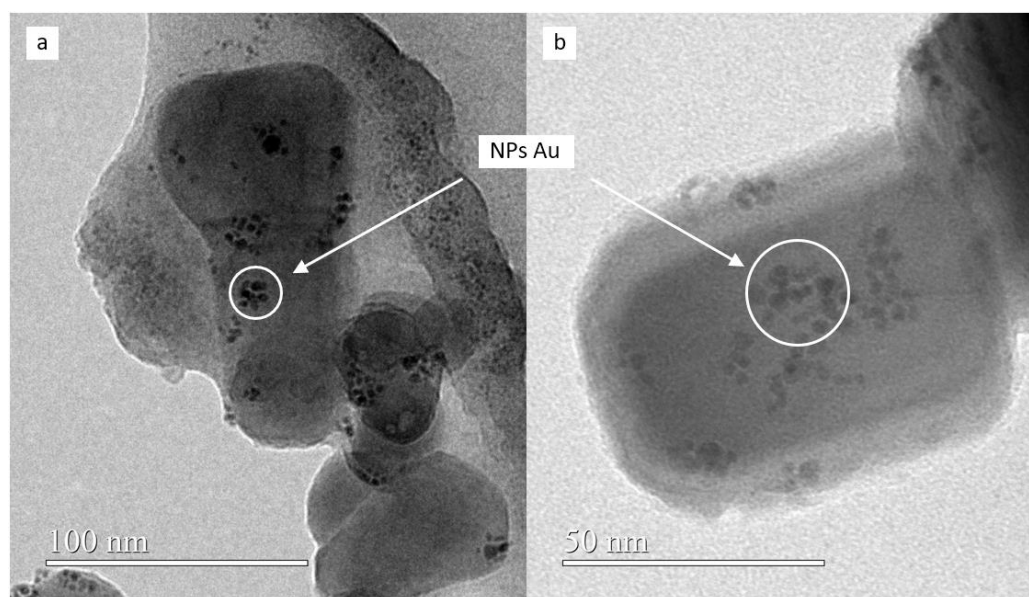
**Figura 4.52.** Respuesta de los sensores de SnO<sub>2</sub> con cuatro dopantes Au, Pd, Rh y Pt a 4 ppm acetona, 4 ppm de CO, 2 ppm etanol, 100 ppb de NO y 500 ppb de NO<sub>2</sub> a diferentes temperaturas de operación (25, 100, 200 y 300 °C) y 50% HR.

De entre las respuestas de los diferentes óxidos metálicos con dopantes, se ha observado un comportamiento más irregular en el ZnO y sobre todo en el SnO<sub>2</sub>. En este último caso puede suceder como en el sensor fabricado con este material mediante *electrospray*, que este material se disperse y distribuya de peor manera que el resto

reduciendo su sensibilidad. Además, cabe mencionar que estos dos óxidos metálicos son de un tamaño de NPs de hasta 100 nm, pudiendo ser hasta 20 veces mayor que el tamaño de los dopantes (4 y 5 nm). Mientras que las NPs de  $\text{TiO}_2$  e ITO tienen un tamaño por debajo de 25 y 30 nm, siendo en este caso 5 y 6 veces de mayor que el de las NPs de metales nobles.

Se plantea la hipótesis de que esta diferencia de tamaño entre el material principal y el dopante, haga que este último no se distribuya de una manera eficaz sobre las NPs de óxido metálico. También puede ser que a temperatura ambiente los dopantes en algunos casos no se activen y ocupen sitios activos de interacción con las moléculas gaseosas, evitando que el óxido metálico reaccione con estas. Esto podría explicar los comportamientos irregulares de las NPs de óxidos con mayor tamaño, sobre todo en el caso del  $\text{SnO}_2$ , donde los sensores dopados no responden a ninguno de los gases objetivo.

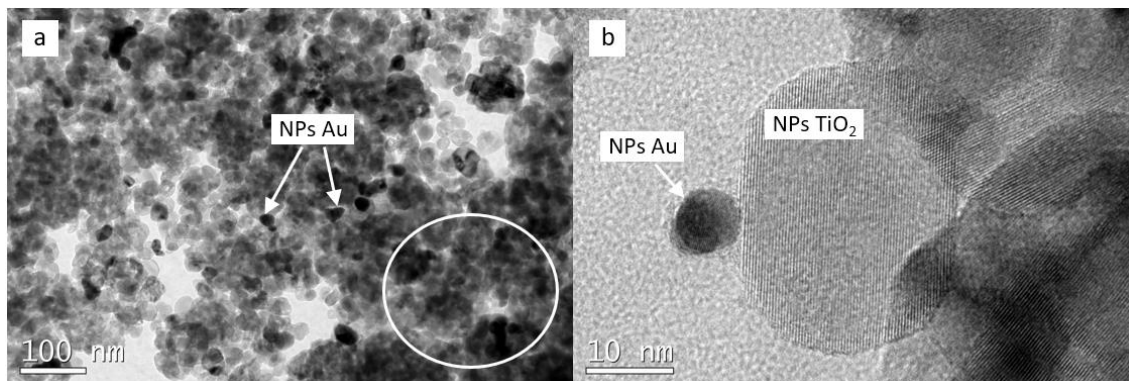
Para comprobar cómo se distribuyen las NPs de dopante en la matriz del óxido metálico, se ha caracterizado una muestra de  $\text{ZnO} + \text{Au}$  (2%) empleando para ello el TEM, ya que con SEM no se pudo observar correctamente. En la Figura 4.53 puede verse cómo las nanopartículas del dopante se sitúan sobre la superficie de las nanopartículas de  $\text{ZnO}$ . Se puede ver una tendencia de aquellas a agruparse en ciertas regiones formando cúmulos, con lo cual la primera hipótesis podría ser válida.



**Figura 4.53.** Imágenes TEM de un depósito de NPs de  $\text{ZnO}$  dopadas con  $\text{Au}$  (2%) donde se muestran diferentes magnificaciones. (a) 50,000x. (b) 100,000x (imágenes realizadas por el CNME)

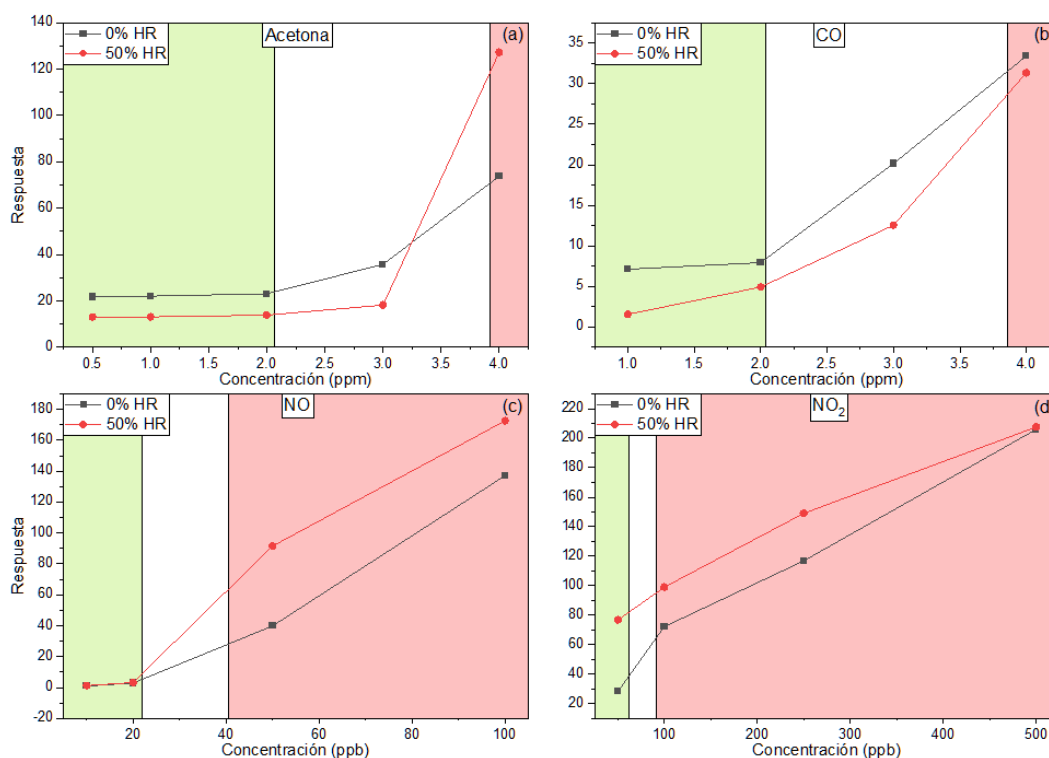
También se han caracterizado con TEM muestras de  $\text{TiO}_2$  con  $\text{Au}$ , para determinar cómo se distribuyen las NPs de dopante en la matriz del óxido metálico, como se observa en la Figura 4.54. En el tamaño de ambas NPs hay menos diferencia que en el caso mostrado en la Figura 4.53, por ello no se diferencian de una forma tan clara. Se ha podido observar mediante diferentes EDX en diferentes puntos de la muestra que las NPs de  $\text{Au}$  se ven más oscuras que las de  $\text{TiO}_2$ , como se observa en la Figura 4.54b. Si extrapolamos esto a la Figura 4.54a se pueden ver NPs de  $\text{Au}$  que se encuentra bien distribuidas por toda la matriz, aunque en algunas zonas se observa que se ha depositado una capa de material de mayor grosor como la indicada con un círculo, por

lo que en algunas zonas de la imagen es difícil saber de qué material es la NP, ya que solo se ha hecho EDX de varios puntos concretos.



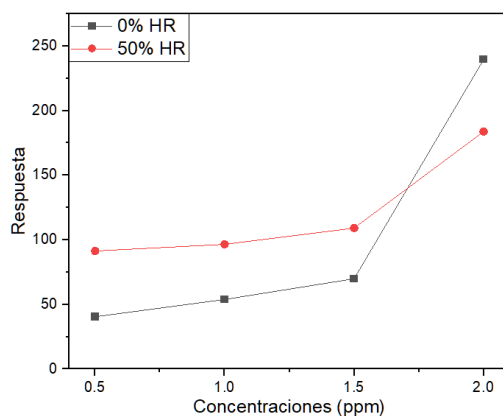
**Figura 4.54.** Imagen TEM de un depósito de NPs de TiO<sub>2</sub> dopadas con Au (2%) donde se muestran diferentes magnificaciones. (a) 30,000x. (b) 400,000 (imágenes realizadas por el CNME)

Como se ha comentado al inicio del programa, a continuación, en la Figura 4.55 se muestran los sensores de NPs donde se obtiene una mayor diferencia entre la máxima concentración de un gas correspondiente a una persona sana y la mínima concentración de este correspondiente a una persona enferma. El color verde corresponde al rango de concentraciones para una persona sana, mientras que el rojo hace referencia a lo análogo para personas con una afección.



**Figura 4.55.** Respuestas de sensores de NPs frente a diferentes gases seleccionados como biomarcadores con 0% y 50% HR. (a) NPs de ZnO frente a 0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm de acetona. (b) NPs de TiO<sub>2</sub>+Pd frente a 1, 2, 3 y 4 ppm de CO. (c) NPs de TiO<sub>2</sub>+Au frente a 10, 20, 50 y 100 ppb de NO. (d) NPs de TiO<sub>2</sub>+Pd frente a 50, 100, 250 y 500 ppb de NO<sub>2</sub>

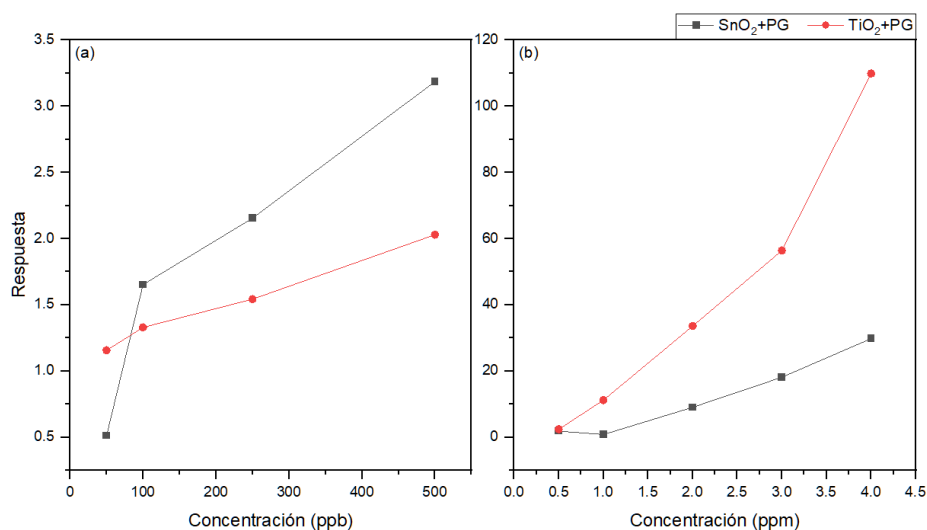
Para el caso del etanol (Figura 4.56), este se obtiene a partir del espacio de cabeza del cultivo celular, por lo que con va aumentando la concentración de este compuesto con respecto al tiempo, como se podía ver en la Tabla 2.8. Por ello, en este caso, no se muestran las franjas de colores, ya que si no existe este tipo de infección en el cultivo la concentración de etanol no se modificará. Y en el caso de que sí que esté presente es conveniente que se detecte en el menor tiempo posible.



**Figura 4.56.** Respuestas de sensores de NPs de ZnO frente a 0.5, 1, 1.5 y 2 ppm de etanol con 0% y 50% HR

#### Comparativa electrohilado vs *drop-casting*

En este apartado se pretende comparar la respuesta entre sensores fabricados con los mismos materiales, pero utilizando diferentes técnicas, electrohilado y *drop-casting* (utilizando el *dropcaster*). Para ello se ha fabricado un sensor utilizando un sustrato de la UEx con nanopartículas de SnO<sub>2</sub> con PG (grafeno/Sn a 0.01%), siguiendo la misma proporción que el sensor con el que mejores resultados se han obtenido (Figura 4.33).



**Figura 4.57.** Respuestas de los sensores de NPs de TiO<sub>2</sub>+PG y SnO<sub>2</sub>+PG en presencia de gases a diferentes concentraciones y 0% HR (a) NO<sub>2</sub>. (b) Acetona

Para obtener un resultado más completo sobre cómo responden los óxidos metálicos dopados con grafeno mediante esta técnica, se ha fabricado un sensor de TiO<sub>2</sub> con PG como dopante en las mismas proporciones (grafeno/Ti a 0.01%). En la Figura 4.57 se

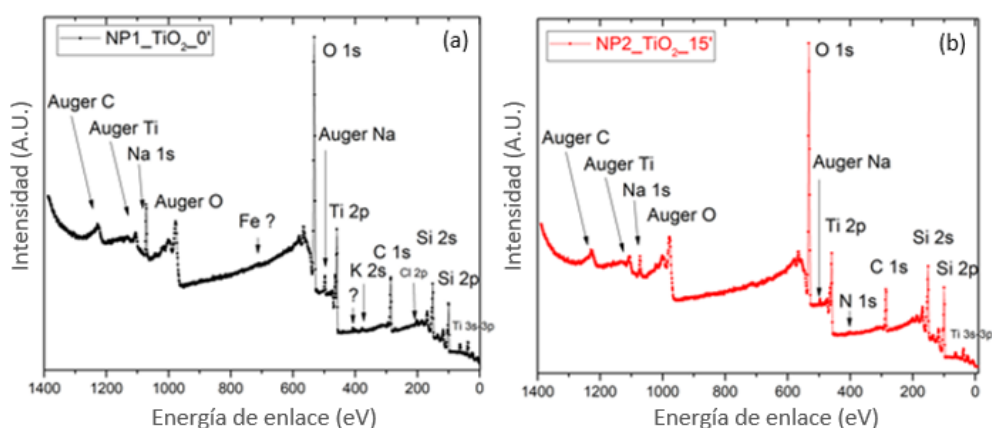
pueden observar las respuestas de estos sensores frente a diferentes concentraciones de acetona y  $\text{NO}_2$ .

Comparando la respuesta del sensor de NPs de  $\text{SnO}_2$ +PG con el sensor de NFs de  $\text{SnO}_2$ +PG se puede observar que tanto para el  $\text{NO}_2$  como para la acetona se encuentran en valores parecidos. Por otro lado, el sensor de NPs de  $\text{TiO}_2$ +PG responde menos al  $\text{NO}_2$ , pero la respuesta frente a la acetona es mucho más elevada que en los sensores de  $\text{SnO}_2$ +PG ya sean nanopartículas o nanofibras.

Aunque la concentración de grafeno y la de los metales nobles no sea la misma en proporción al óxido metálico (respuestas que se pueden ver en el apartado siguiente), la respuesta de  $\text{TiO}_2$ +PG mejora la obtenida por el sensor sin ningún dopante, pero es inferior a la obtenida por dopantes como Au o Pd (Figura 4.47). En el caso del  $\text{SnO}_2$ , se mejora sensiblemente la respuesta en comparación al sensor de NPs sin dopante en el caso del  $\text{NO}_2$ , pero no de la acetona (Figura 4.51).

### Efecto del tratamiento con microondas en la respuesta del sensor de $\text{TiO}_2$

Se ha llevado a cabo el tratamiento con microondas de NPs de  $\text{TiO}_2$  a diferentes tiempos para determinar el efecto que tiene sobre estas, con respecto a otras sin tratar. Se han llevado tratamientos de 10 y 15 min. Este proceso se lleva a cabo antes de realizar la preparación de la suspensión. Para poder determinar si la radiación por microondas ha provocado una modificación en el material, se han caracterizado mediante XPS dos muestras de  $\text{TiO}_2$ , una sin tratamiento y la otra tratada durante 15 min. En la Figura 4.58 se puede observar la composición de ambas muestras, donde aparecen algunos contaminantes debido a que el proceso de preparación de la muestra y del tratamiento de microondas no se hace en condiciones de ultra alto vacío. Algunos picos son dudosos, debido a que al ser preparada la muestra en estas condiciones es común que haya contaminación de algunos compuestos, al igual que se podía observar en los espectros obtenidos con EDX en el apartado 4.2.



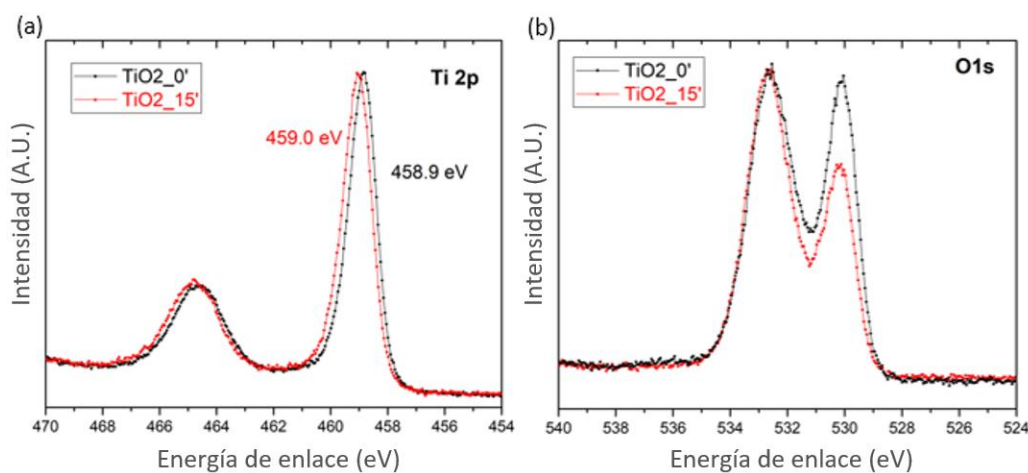
**Figura 4.58.** Espectro obtenido por XPS donde se observa la composición química de la muestra. (a)  $\text{TiO}_2$  sin tratamiento. (b)  $\text{TiO}_2$  tratada durante 15 min con microondas (análisis realizado por el IMDEA)

Además de realizar este análisis para conocer el tipo de elementos presentes y la cantidad en la superficie de la muestra, se han medido las regiones más significativas para poder distinguir la existencia de posibles estados de oxidación diferentes. Los espectros correspondientes al Si y al C son iguales antes y después del tratamiento,

mientras que sí que se observan variaciones los espectros del Ti y el O, como muestra la Figura 4.59.

El pico más característico del titanio es el Ti 2p, donde se observa una única componente. En la Figura 4.59a se puede observar un desplazamiento de 0.1 eV entre el espectro de la muestra sin tratar y la que ha sido irradiada con microondas. Este es el único cambio que se observa y que puede ser significativo ya que este desplazamiento no se observa en otras zonas del espectro, indicando que se desplaza hacia una energía de unión superior a la de la muestra sin tratar.

Por otro lado, en la región correspondiente al oxígeno se observan claramente dos componentes, aunque la primera de ellas (la de mayor energía de unión) tiene una anchura superior a la otra, por lo que podría haber una tercera componente oculta tras esta. En este caso los espectros correspondientes a las dos muestras se desplazan entre sí además de haber una disminución en la intensidad de la señal para la muestra tratada con microondas.



**Figura 4.59.** Regiones del espectro obtenido por XPS de las muestras de TiO<sub>2</sub> normalizadas sin tratamiento y tratada durante 15 min con microondas. (a) Región del espectro correspondiente al Ti. (b) Región del espectro correspondiente al O (análisis realizado por el IMDEA)

Viendo que la única componente del O que se desplaza (igual que lo hace el Ti) es la centrada en 530.1 eV, se podría asociar a priori dicha componente como la correspondiente al TiO<sub>2</sub>. Para confirmarlo se ha hecho un análisis de las áreas, tanto para el Ti como para el O, normalizando cada una con los correspondientes números de barridos y los factores de sensibilidad en cada caso, para que los valores que observan en la Tabla 4.4 se puedan comparar y extraer la estequiometría del sistema.

En la última columna de la tabla se muestra el resultado de dividir el área de la componente de O centrada en torno a 530 eV con el área del Ti, que el caso de perfecta estequiometría debería ser igual a 2. A pesar de que los dos resultados salen muy cercanos a la estequiometría ideal y la desviación de esa variación entra dentro de la barra de error, se podría asociar esa diferencia en la estequiometría al tratamiento de microondas, debido a que se observa un desplazamiento en las componentes correspondientes al TiO<sub>2</sub>. Esta mayor proporción de oxígeno superficial del TiO<sub>2</sub> tratado con respecto a su estado inicial puede ser debida a la creación de sitios activos.

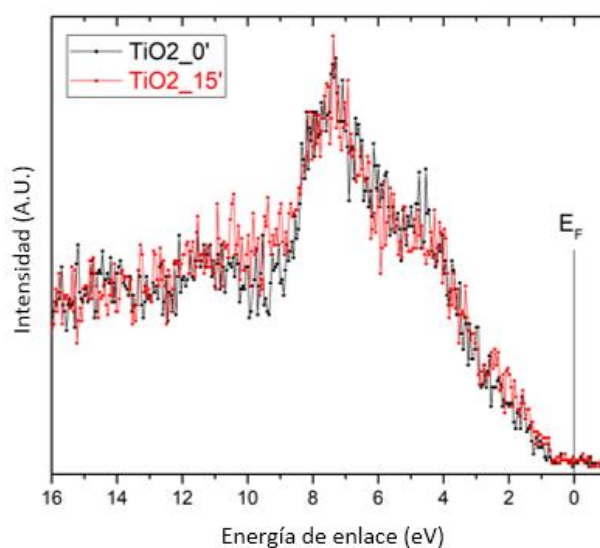
Si se intenta calcular la proporción relativa de O/Ti utilizando la componente de oxígeno más intensa (la centrada en 532.5 eV), el resultado se aleja considerablemente

del valor estequiométrico, como era de esperar, ya que esa componente (o componentes solapadas) de oxígeno corresponden a los grupos carbono-oxígeno en sus diferentes formas debido a la contaminación ambiente, al proceso de síntesis y al óxido de Si del sustrato. Los valores de las posiciones tanto para el Ti como para su componente de O son consistentes con los que se pueden encontrar en la literatura.

**Tabla 4.4.** Análisis de las áreas tanto del Ti como del O de las componentes normalizadas

	Área Ti 2p	Área O 1s (532.X eV)	Área O 1s (530.Y eV)	$A_{O1s}/A_{Ti2p}=2$
NPs (TiO <sub>2</sub> 0 min)	285.9	850.4	551.0	1.9
NPs (TiO <sub>2</sub> 15 min)	241.4	830.7	443.2	2.1

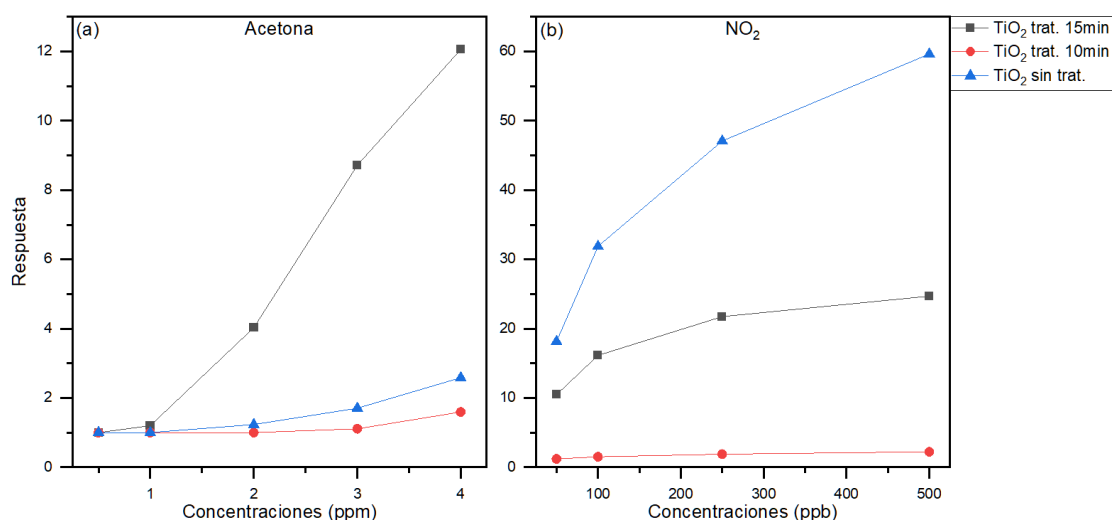
Por último, se ha medido también la región del espectro correspondiente a la banda de valencia de ambas muestras (Figura 4.60). Se puede observar una gran cantidad de ruido, pero aun así queda claro que ambos espectros tienen la misma morfología, por lo que se puede decir que el tratamiento con microondas no afecta a la banda de valencia del material. En esta imagen se puede observar también cómo no aparece ningún estado correspondiente a alguno de los compuestos en el nivel de Fermi, ya que en los materiales semiconductores este se encuentra en banda prohibida, como se veía en el apartado 2.10.



**Figura 4.60.** Región de la banda de valencia del espectro obtenido por TEM de las muestras de TiO<sub>2</sub> normalizadas sin tratamiento y tratada durante 15 min con microondas (análisis realizado por el IMDEA)

Una vez realizado este tratamiento se ha realizado el depósito con el *dropcaster* sobre un sustrato de la UEx y se han llevado a cabo medidas con diferentes gases. En la Figura 4.61 se observan las respuestas de los sensores de TiO<sub>2</sub> con y sin tratamiento de microondas cuando se exponen a un gas reductor como la acetona y otro oxidante como el NO<sub>2</sub>. Con los resultados obtenidos tanto en las medidas realizadas como en la caracterización de las muestras se puede decir que es probable que haya mayor presencia de especies de oxígeno en la superficie del material por el tratamiento con microondas puede favorecer la adsorción de los gases reductores frente a los oxidantes, como se

observa en la Figura 4.61. La muestra con una exposición a 10 min no se ha caracterizado, pero por el resultado en las medidas realizadas, parece que no se han producido los mismos cambios que los realizados con el tratamiento de 15 min, por lo que las características de detección del material mejoran con el aumento del tiempo de irradiación. En presencia de acetona la respuesta es similar a la de la muestra sin tratar, mientras que, ante el  $\text{NO}_2$ , la respuesta es muy baja.



**Figura 4.61.** Respuestas de sensores de  $\text{TiO}_2$  con y sin tratamiento con microondas. (a) Respuesta a diferentes concentraciones de acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm). (b) Respuesta frente a  $\text{NO}_2$  (50, 100, 250 y 500 ppb)

#### 4.4.2. Medidas con sensores comerciales

En este apartado se describen las medidas realizadas con los sensores comerciales incorporados tanto en las narices electrónicas utilizadas en este proyecto, para determinar cómo funcionan en comparación con los sensores de fabricación propia y conocer su funcionamiento para poder integrarlos en el dispositivo final.

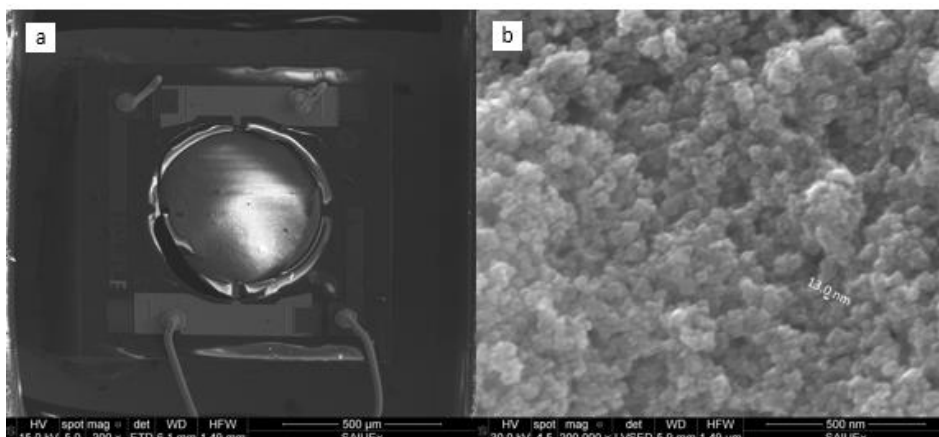
#### Medidas con los sensores de la Winose 6.5

A continuación, se describen brevemente los resultados obtenidos con los sensores comerciales que se integran en este equipo para cada uno de los gases objetivos. Cabe destacar que en un trabajo previo se realizó la calibración de la temperatura óptima de funcionamiento de estos sensores, ya que, a excepción de los sensores de Cambridge, el resto de los fabricantes no aporta información sobre qué voltajes de calefacción se recomiendan para la detección de algunos de los compuestos en concreto.

Como ya se describieron en el apartado 3.8.2 estos sensores son de película delgada de óxidos metálicos, aunque los fabricantes no indican de qué material están hechos ni si incorporan algún tipo de dopado. Durante el proyecto se ha llevado a cabo la caracterización de un sensor comercial para determinar el material del que está fabricado y cuál es la estructura del sensor.

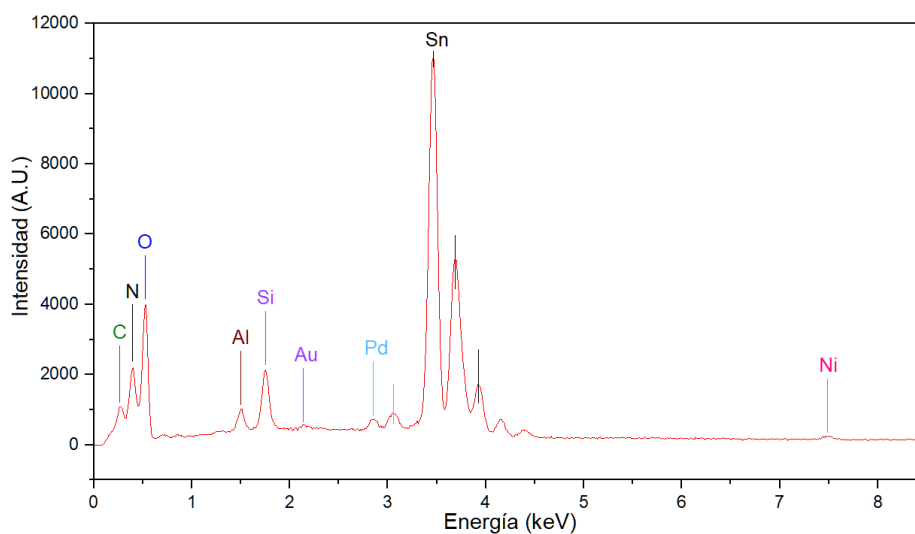
En la Figura 4.62 se muestra el encapsulado del sensor y la disposición del material interno. Se puede observar cómo está formado por una película delgada de NPs de pequeño tamaño, las cuales forman agregados. Esta imagen se ve un poco borrosa

debido a que el sensor está formado por una capa aislante en la parte inferior del mismo, evitando que la imagen SEM se pueda realizar con mayor nitidez.



**Figura 4.62.** Imágenes SEM del sensor comercial CCS801 con diferentes magnificaciones. (a) Encapsulado, 200x. (b) Material del sensor, 200,000x (imágenes realizadas por la UEx)

Por otro lado, también se ha obtenido el espectro por EDX para observar qué materiales componen la capa sensible de este sensor. Como se puede ver en la Figura 4.63 en el espectro aparece Sn y Pd, que correspondan a la utilización de  $\text{SnO}_2$  con dopado probablemente de paladio. El Au o el Ni que aparecen pueden corresponder a contactos o pines del integrado, ya que son picos de muy baja intensidad.

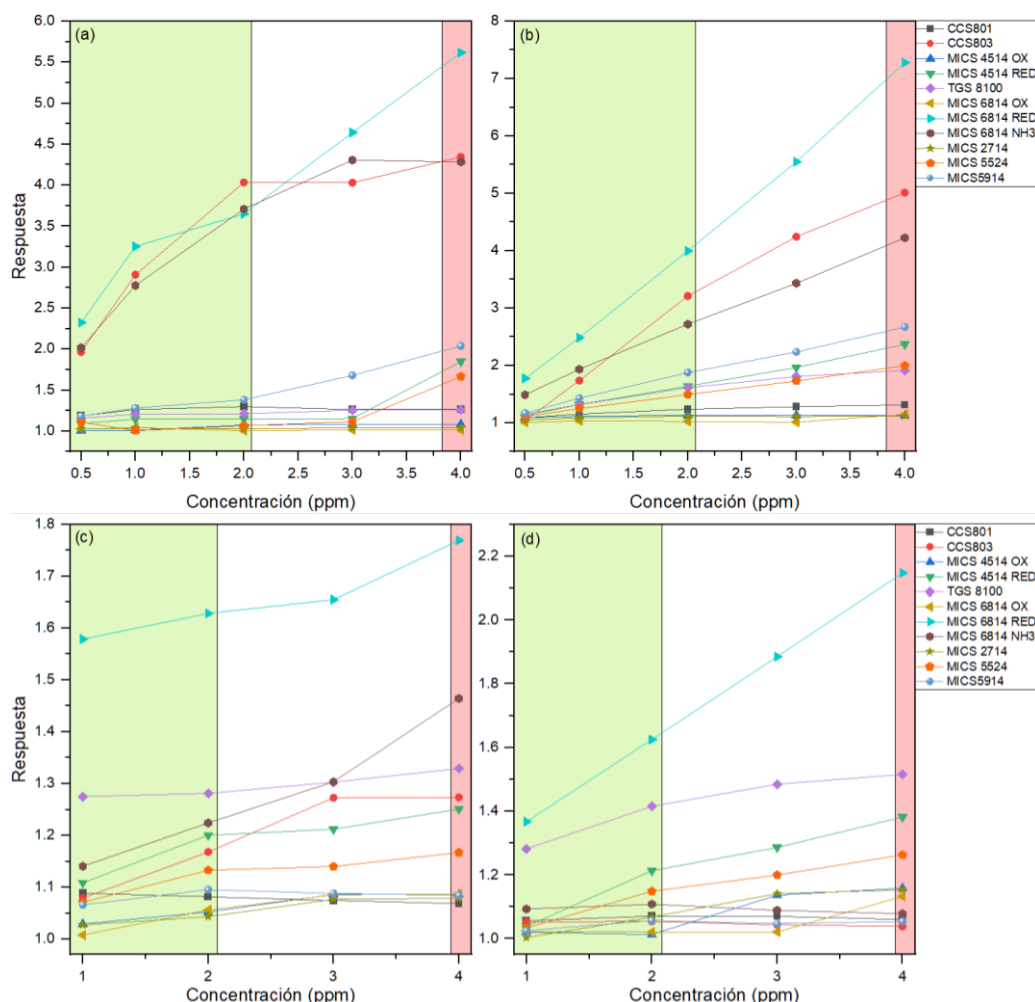


**Figura 4.63.** EDX (15 kV) de la superficie del sensor CCS801 (análisis realizado en la UEx)

En la Figura 4.64 se pueden observar las respuestas de los diferentes sensores en presencia de acetona y CO tanto como sin humedad. Se puede observar como la influencia de la humedad en la respuesta es notable en las medidas realizadas con acetona.

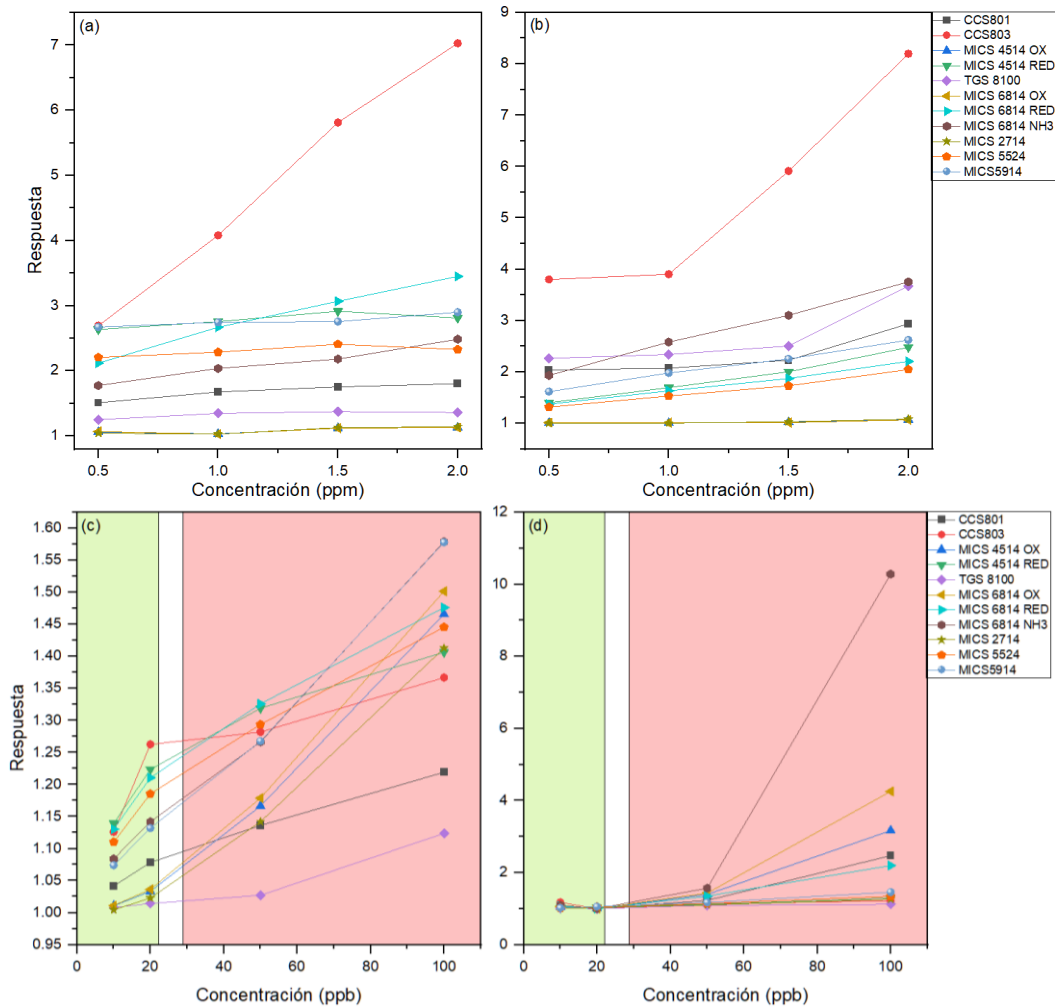
Para este gas los sensores que mejor responden son el CCS803 y el MICS 6814, mientras que el resto de los sensores tienen unas respuestas mucho más bajas, habiendo muy poca diferencia de respuesta entre las concentraciones correspondientes a personas sanas y pacientes con una patología (en este caso sería diabetes). Para el caso del CO el

sensor que mejor responde es el MICS 6814 junto con el TGS8100. Se puede observar una alta influencia de la humedad, sobre todo en presencia de humedad. En estos gráficos se indican los rangos de concentración correspondientes a personas sanas y enfermas para cada uno de los biomarcadores, de igual modo que en apartados anteriores, a excepción del etanol debido a que la concentración de este se incrementa en un cultivo con el paso del tiempo y el crecimiento de los microorganismos.



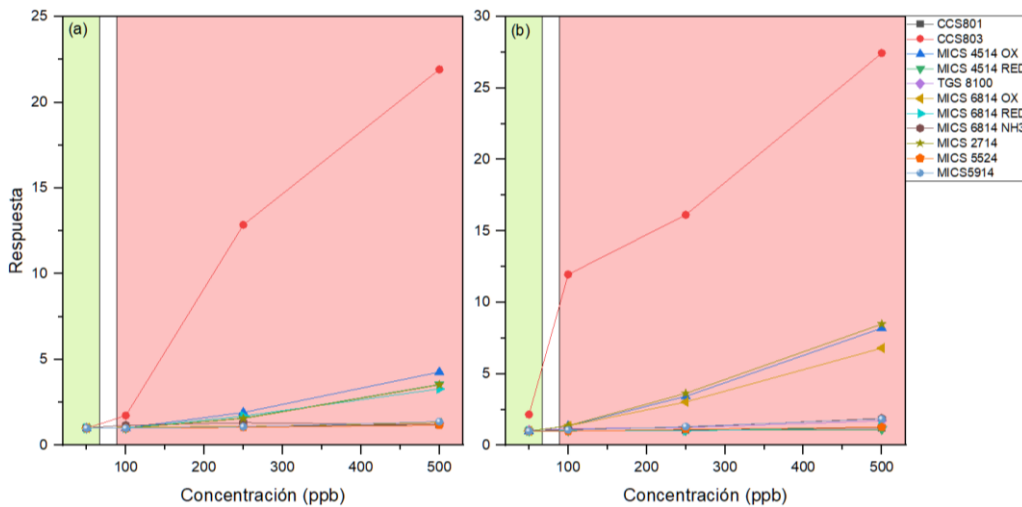
**Figura 4.64.** Respuestas de los sensores de la Winose 6.5. Acetona (0.5, 1, 2, 3 y 4 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. CO (1, 2, 3 y 4 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR

Para las muestras con etanol (Figura 4.65) se observa que el sensor que mejor responde con diferencia con el resto es el CCS803, el resto de los sensores responden mejor en presencia de humedad que sin ella, aunque no hay una gran variación entre las concentraciones de los gases objetivos.



**Figura 4.65.** Respuestas de los sensores de la Winose 6.5. Etanol (0.5, 1, 1.5 y 2 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (c) 0% HR; (d) 50% HR

Por otro lado, para medidas con NO responden todos los sensores, aunque esta respuesta sea más baja que para el resto de los gases (también la concentración es menor).



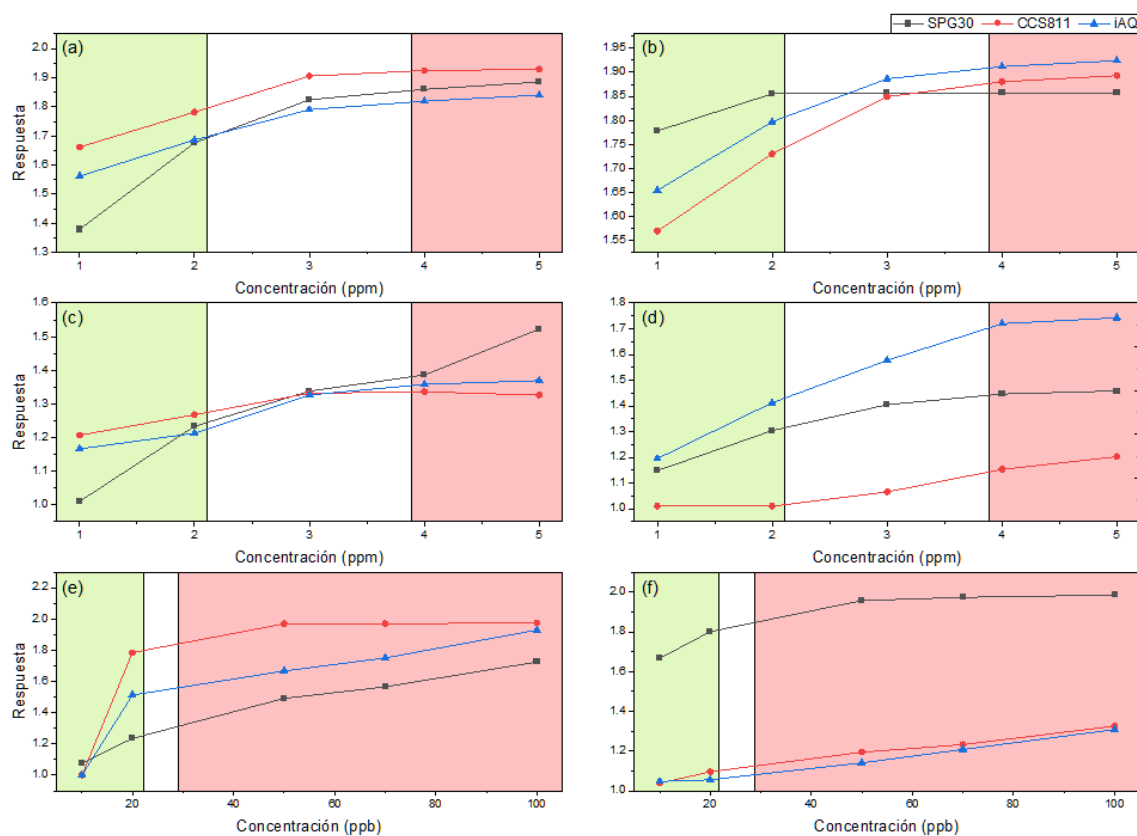
**Figura 4.66.** Respuestas de los sensores de la Winose 6.5 frente a medidas de NO<sub>2</sub> (50, 100, 250 y 500 ppb). (a) 0% HR. (b) 50% HR

Para estas muestras se observa una alta influencia de la humedad. Por último, en la respuesta de los sensores frente al NO<sub>2</sub> se observa una gran diferencia en el funcionamiento del sensor CCS803 con respecto al resto, donde hay una gran variación en la respuesta. Los sensores MICS 4514, MICS 6814 y MICS 2714 tienen un comportamiento lineal con el aumento de la concentración del gas en la mezcla.

Se han llevado a cabo pruebas con los diferentes filtros descritos en el apartado 3.8.4 utilizando la Winose 6.5, pero no se ha conseguido eliminar la humedad de la mezcla de gases sin eliminar el biomarcador empleado. Por otro lado, los filtros no se han mostrado eficaces para eliminar uno de los biomarcadores de la mezcla sin eliminar otro de ellos.

### Medidas con los sensores de la bNoseFX V.0

Para que este apartado no se extienda demasiado solo se muestra la respuesta frente a tres de los gases, acetona, CO y NO. En la Figura 4.67 se puede observar que los sensores incluidos en la bNoseFX V.0 tienen un comportamiento similar en entre ellos ante las muestras al 0% HR.



**Figura 4.67.** Respuestas obtenidas con los sensores de la bNoseFX V.0. Acetona (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (a) 0% HR; (b) 50% HR. CO (1, 2, 3, 4 y 5 ppm) (c) 0% HR; (d) 50% HR. NO (10, 20, 50 y 100 ppb) (e) 0% HR; (f) 50% HR

Cuando se encuentran en presencia de humedad se puede observar algo más de variabilidad en el comportamiento entre los sensores, en especial para el NO. Aunque en presencia de humedad pueda haber una mayor diferenciación en cuanto a la morfología de la respuesta, esta se encuentra dentro del mismo rango de valores, por lo que se puede observar que estos sensores se ven menos influenciados por este factor que

los empleados en la Winose 6.5. También hay que destacar que, como ya se vio en la descripción del equipo, estos sensores hacen un preprocesamiento de los datos, lo cual también favorece en la obtención de una respuesta más estable. Se emplean las franjas de colores verde y rojo para indicar los rangos de concentraciones correspondientes a personas sanas y enfermas respectivamente.



# Capítulo 5

## Sistema multisensorial

---



### 5.1. Introducción

En este apartado se describe el sistema multisensor desarrollado en la etapa final de la tesis. Este dispositivo se ha denominado Winose 7, continuando con el trabajo y la filosofía del grupo NOySI constituye una evolución de versiones anteriores de narices electrónicas.

Se describirá y justificará la elección de los sensores que se incluyen en este dispositivo, tanto sensores comerciales como sensores de fabricación propia. Una vez descrita la matriz de sensores, se describen las distintas partes y componentes que integran el dispositivo.

### 5.2. Justificación de la elección de sensores y materiales

#### 5.2.1. Sensores comerciales

De los diferentes sensores comerciales utilizados durante el proyecto se ha decidido priorizar en la elección los que se incorporan a la Winose 6.5 sobre los de la bNoseFX debido a que estos sensores no han mostrado una mejoría con respecto a los primeros, para esta aplicación y tienen una mayor complejidad. Debido a la gran cantidad de canales de medida que tendrá la Winose 7 (como se verá posteriormente) con los sensores mencionados se ha simplificado el diseño del PCB.

De entre los diferentes sensores empleados en la Winose 6.5 se ha utilizado la configuración 2 de las mostradas en la Tabla 3.10. Como se ha podido observar en los resultados mostrados en el capítulo anterior para los sensores comerciales empleados en la Winose 6.5, los sensores del mismo fabricante han resultado redundantes en algunos casos. En la Tabla 5.1 se puede observar un resumen de las respuestas de los sensores a cada uno de los compuestos gaseosos que se han medido. Para simplificar la tabla no se muestran ni concentraciones ni si son medidas con o sin humedad, si no un código de colores donde el verde hace referencia a una buena detección del sensor, el amarillo significa que detecta el gas pero la respuesta es baja y el rojo que no detecta.

**Tabla 5.1.** Tabla resumen de las respuestas de los sensores integrados en la Winose 6.5, donde el código de colores hace referencia a la respuesta del sensor: verde para una buena repuesta, amarillo valor de respuesta bajo y rojo no responde

Sensores	Acetona	CO	Etanol	NO	NO <sub>2</sub>
MICS-2714	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-5524	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-4514-OX	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-4514-RED	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-5914	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-6814-OX	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-6814-RED	Red	Red	Red	Red	Red
MICS-6814-NH <sub>3</sub>	Red	Red	Red	Red	Red
CCS801	Red	Red	Red	Red	Red
CCS803	Red	Red	Red	Red	Red
TGS8100	Red	Red	Red	Red	Red

Los sensores que mejor responden ante todos los gases son el MICS-6814 y el CCS803. El sensor MICS-4514 tiene una buena respuesta frente al NO y NO<sub>2</sub> y para el resto de gases su respuesta es intermedia o no responde. Los sensores MICS-2714, MICS-5524 y MICS-5914 en general tienen una mala respuesta excepto al NO y al NO<sub>2</sub>. Por ello de los sensores fabricados por SGX se seleccionará el MICS-4514 por incluir dos sensores dentro del mismo encapsulado.

De los sensores de los fabricantes restantes, el TGS8100 tiene una alta respuesta frente al CO y el único que ha respondido frente a este ha sido el MICS-6814, por ello se ha seleccionado también.

### 5.2.2. Sensores de fabricación propia

Con respecto a los sensores fabricados durante el proyecto se va a seleccionar un sensor de NFs de SnO<sub>2</sub> y otro de NPs de diferentes materiales. Los sensores de NFs han mostrado una mayor sensibilidad a diferentes concentraciones frente al mismo gas, además de selectividad parcial si cada membrana se calienta a una temperatura diferente. Como se justificó en el apartado 4.4.1.1 de los sensores de NFs de SnO<sub>2</sub> se ha obtenido una mejor respuesta con el que se encuentra dopado con 100 ppm de grafeno prístino.

Por otro lado, para los sensores de NPs de diferentes materiales se muestra en la tabla siguiente un resumen de su funcionamiento, al igual que se ha hecho para los sensores comerciales, con la que poder observar de una forma rápida cuál es la mejor elección. En este caso se ha decidido añadir en la tabla resumen las medidas con 50% HR al observarse una mayor variabilidad en el caso de algunos de los materiales (Tabla 5.2).

Se emplea el mismo código de colores que en el caso anterior, pero a diferencia de los sensores comerciales donde mediante la tabla se pretende comparar la respuestas de unos sensores con otros, en este caso se pretende comparar la respuesta de un solo material frente a los distintos gases. Esto se debe a que el objetivo con estos sensores es conseguir selectividad ante los diferentes gases y por eso se seleccionarán materiales que tengan buena respuesta frente a algunos gases, mientras que no respondan a otros.

**Tabla 5.2.** Tabla resumen de las respuestas de los sensores de NPs con diferentes materiales, donde el código de colores hace referencia a la respuesta del sensor: verde para una buena respuesta, amarillo valor de respuesta bajo y rojo no responde

Sensores	0% HR					50% HR				
	Acetona	CO	Etanol	NO	NO <sub>2</sub>	Acetona	CO	Etanol	NO	NO <sub>2</sub>
ITO	Red	Red	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Green
SnO <sub>2</sub>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
TiO <sub>2</sub>	Yellow	Red	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
ZnO	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green
SnO <sub>2</sub> + Au	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
SnO <sub>2</sub> + Pd	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
SnO <sub>2</sub> + Rh	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
SnO <sub>2</sub> + Pt	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red
ZnO + Au	Red	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Red	Red
ZnO + Pd	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Red	Red
ZnO + Rh	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red

ZnO + Pt		
TiO <sub>2</sub> + Au		
TiO <sub>2</sub> + Pd		
TiO <sub>2</sub> + Rh		
TiO <sub>2</sub> + Pt		
ITO + Au		
ITO + Pd		
ITO + Rh		
ITO + Pt		

Claramente el sensor de SnO<sub>2</sub> con dopantes ha sido el material que peor ha respondido en general a todos los gases. Los sensores que mejor responden a todos los gases son el SnO<sub>2</sub> sin dopantes y el TiO<sub>2</sub> con Au y Pd. Los dopantes que mejor han respondido han sido estos dos últimos, en especial para los óxidos de tamaño de NPs más pequeños (TiO<sub>2</sub> e ITO). El dopante que peor ha respondido ha sido el Rh.

Por lo tanto, en base a los resultados obtenidos, los sensores de temperatura ambiente que se integrarán en la Winose 7 se muestran a continuación:

- Sensor de NPs de ZnO + Pd (2%): detecta acetona y etanol. Con humedad se ha visto como la respuesta se incrementa en presencia de CO.
- Sensor de NPs de ITO + Pd (2%): detecta el NO en ambas condiciones. El resto de gases no los detecta bien a excepción de la acetona sin humedad.
- Sensor de NPs de ZnO + Au (2%): detecta el CO en ambas condiciones.
- Sensor de TiO<sub>2</sub> con tratamiento de 15 min con microondas. Con este sensor se observó que la respuesta frente al NO<sub>2</sub> disminuye con respecto a la respuesta frente a compuestos reductores.

Los sensores que se han seleccionado muestran una buena respuesta a determinados compuestos tanto a 0% como a 50% de HR.

### 5.2.3. Winose 7

El dispositivo diseñado y fabricado incorpora un microcontrolador ATSAM21 (*Microchip Technology Inc.*) basado en la tecnología Arduino, en concreto al Arduino *MKR Zero*. Incorpora una pantalla táctil LCD Nextion de 3.2" con la se puede configurar el dispositivo y visualizar la resistencia de los sensores en tiempo real.

El dispositivo consta de dos PCBs, uno de ellos de doble capa, donde se colocan los sensores de gases y conectores de 16 pines para cable plano. En el otro PCB, de cuatro capas, se encuentra la electrónica de control y comunicaciones. En la Figura 5.1 se puede observar el esquemático del dispositivo. En el Anexo II se pueden observar los diferentes esquemáticos de cada una de las partes que componen este dispositivo.

La Winose 7 consta de 16 canales de lectura a 22 bits con un ancho de banda de hasta 1 GΩ, con alimentación hasta 6.5 V y 20 mA para los diferentes sensores seleccionados: 8 sensores comerciales (CCS801, CCS803, MICS-4514, TGS8100 y MICS-6814) y dos sensores con encapsulado TO-8: uno calefactable con cuatro membranas de NFs de SnO<sub>2</sub> + PG (100 ppm) y el otro a temperatura ambiente con los materiales ya descritos en cada una de las membranas. Tienen una resolución de 1 Ω si se encuentra midiendo en el rango de 1 MΩ, o de 1 KΩ si se encuentra midiendo en el rango de 1 GΩ. Además de los

canales de medida se han necesitado añadir seis canales extra: dos para controlar el LED UV (con una corriente superior al de los canales de medida de 30 mA) y los restantes para realizar las lecturas de los valores del sensor de humedad y temperatura, tanto exteriores como interiores. El LED UV seleccionado finalmente ha sido el modelo OCU-400 UB355 (*OptoLight*) debido a que tiene un consumo mucho menor que otros LEDs similares, pero de longitudes de onda menores.

En el caso de que se requiera este equipo para realizar medidas sin estar conectada a la línea de gases, se ha provisto a la Winose 7 de una microbomba modelo Thomas 2002 Series (Gardner Denver), con la que forzar al aire de la muestra a que pase a través de la celda de medida, la cual permite caudales de hasta 550 mL/min y presiones de hasta 0.6 bar. Está provista de dos entradas, entre las cuales conmuta la electroválvula, modelo S070C-SAG-32 (SMC). En una de las entradas se conecta un filtro para que pase aire limpio por las celdas de los sensores con el que favorecer la desorción y en la otra se conecta la muestra.

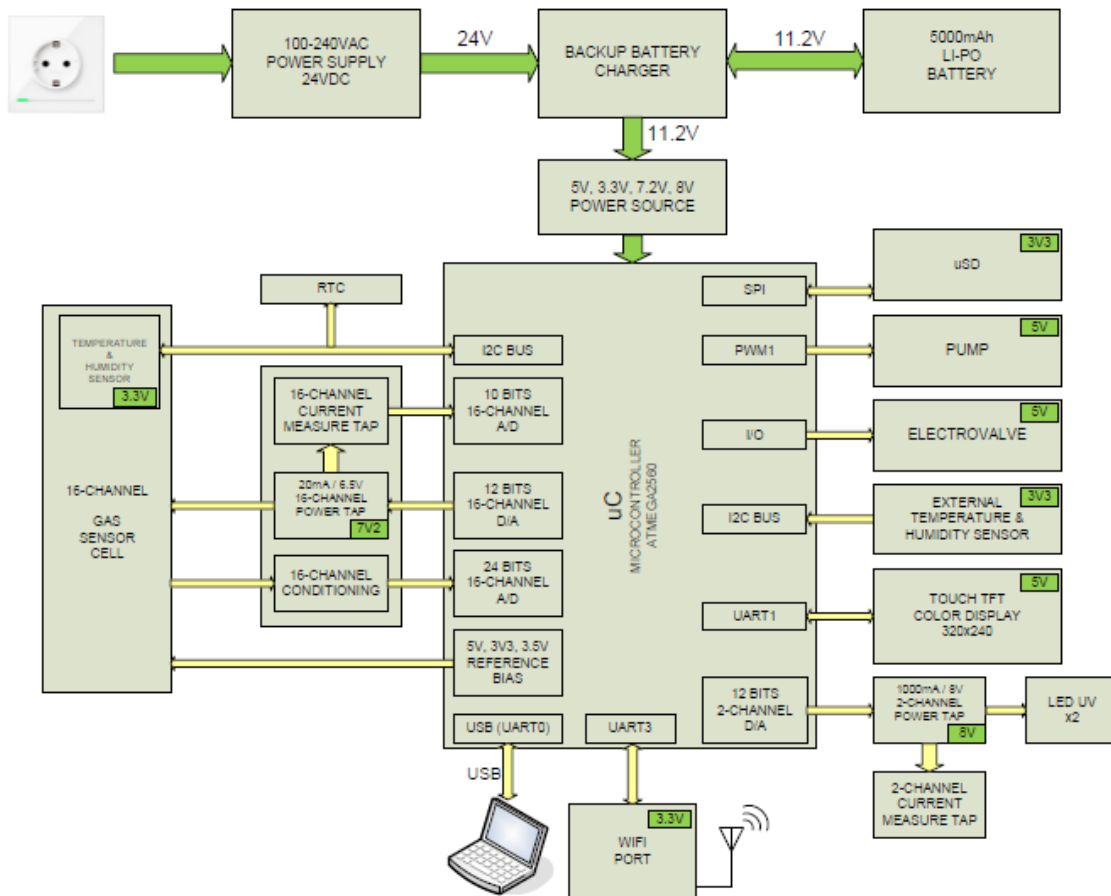
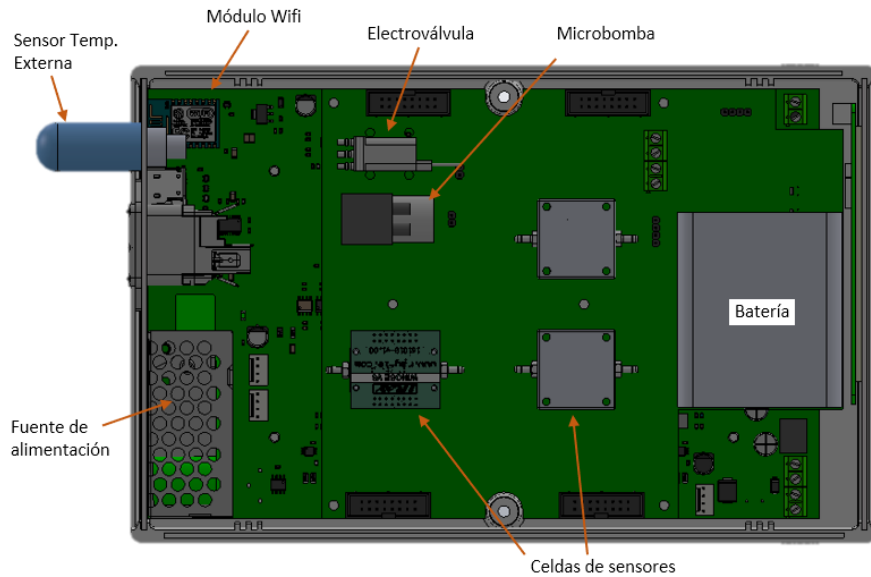


Figura 5.1. esquemático de la Winose 7

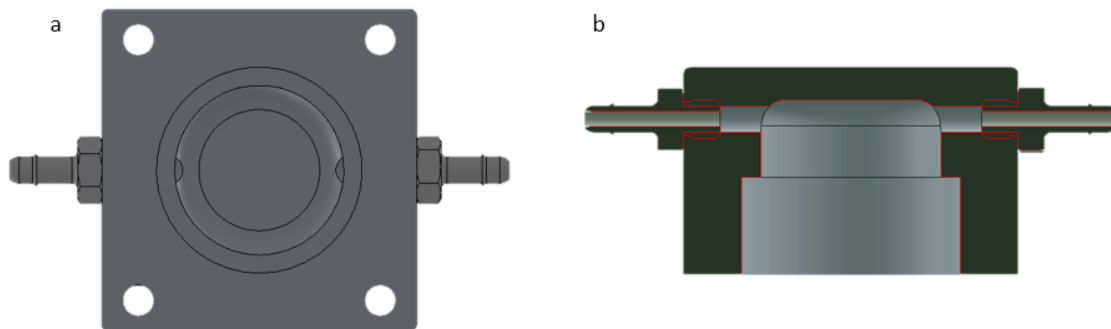
Para poder utilizarlo de forma autónoma se ha incorporado una batería Li-Po recargable, la cual se puede alimentar a través de una conexión mini-USB. Para enviar o recibir datos, puede el puerto USB-modbus que se incluye o comunicación inalámbrica a través del módulo ESP8265 que emplea el estándar IEEE 802.11. En el caso de no poder comunicarse con el equipo puede realizarse el volcado de datos en una tarjeta SD. En la Figura 5.2 se muestra un render 3D de la Winose 7 donde se pueden observar los dos

PCBs y algunos de los componentes descritos como las celdas de medida, bomba, electroválvula, etc.



**Figura 5.2.** Render 3D de la Winose 7 donde se muestra de forma esquemática los diferentes componentes que la integra

Los sensores de fabricación propia se colocarán en celdas de poliamida fabricadas mediante mecanizado. En la Figura 5.3 se puede observar el render 3D de esta celda, la cual se basa en el diseño de la empleada en la línea de medida. Esta tiene un tamaño exterior menor para reducir al máximo el tamaño total del dispositivo. Se han fabricado en este material y empleando la técnica de mecanizado, ya que el resultado final es una pared mucho menos porosa que con la impresión 3D, pero a la vez más barata y menos pesada que si se fabrica en acero inoxidable.



**Figura 5.3.** Diseño de celdas de poliamida para los sensores de fabricación propia empleados en la Winose 7. (a) Interior de la celda. (b) Corte transversal

En la Figura 5.4 se puede observar el dispositivo ya montado, donde se puede ver la carcasa y el frontal, así como el interior de la Winose 7 con cada uno de los componentes que la componen. No se ha incluido la celda de los sensores comerciales y los tubos de conexión entre los diferentes componentes. Además, en la pantalla LCD se puede ver la interfaz gráfica del dispositivo, donde se muestran los valores medidos por cada uno de los sensores, valores de sensores de temperatura y humedad, voltajes de calefacción (en el caso de que sea necesario) o LEDs UV. Por otro lado, se puede activar/desactivar la electroválvula, heaters y la microbomba. A través de “graph” se

accede a un menú secundario donde se puede ver la respuesta dinámica en tiempo real de cada uno de los sensores. Pulsando en “CFG” se accede a otro menú a través del cual se pueden modificar los valores de voltaje de cada uno de los canales.

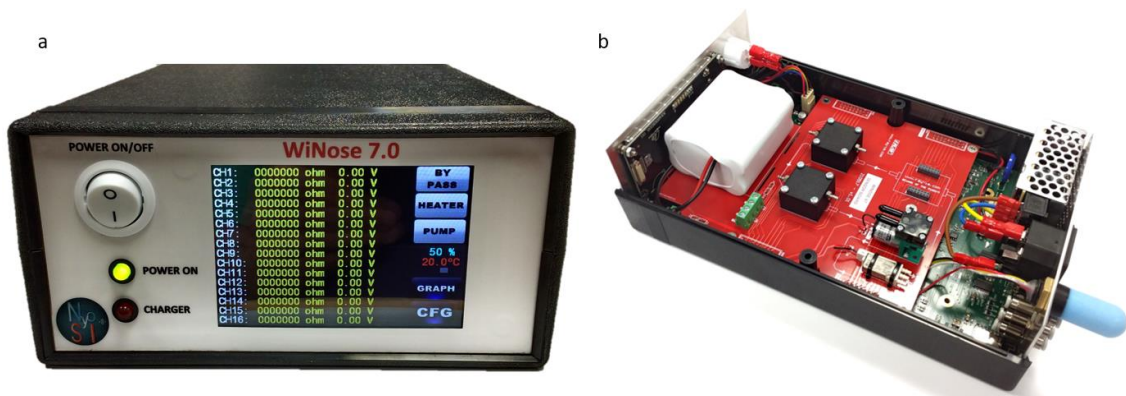


Figura 5.4. Winose 7. (a) Carcasa y frontal. (b) Montaje interno del dispositivo

Para la realización de las medidas con este dispositivo, se puede conectar directamente a la línea como ya se ha mencionado, o a la muestra tomada del paciente (en el caso de medidas “*in-vivo*”). Para eliminar las diferencias de presión provocadas por las diferentes velocidades por las que una persona expulsa el aire del interior de los pulmones, cuando va avanzando la prueba, se ha decidido almacenar la muestra gaseosa en una bolsa Tedlar (Figura 5.5). Estos son recipientes de PVDF<sup>41</sup> estancos que aseguran la estabilidad química de la muestra gaseosa y están provistos de una válvula la cual se puede colocar en dos posiciones, una para el llenado y otra para el vaciado.



Ref:[474]

Figura 5.5. Imagen de una bolsa Tedlar

Puesto que la capacidad pulmonar es de media de unos 4.6 litros, pero el volumen de aire exhalado e inhalado es sensiblemente menor, se puede emplear bolsas Tedlar de 5 L, que es el volumen disponible de este tipo de bolsas en el que puede almacenarse el total de la muestra, tras una espiración forzada.

<sup>41</sup> PVDF: fluoruro de polivinilideno, que es un termoplástico altamente inerte químicamente.

### 5.2.4. Costes del equipo

En este apartado se describen los diferentes componentes que se incluyen en la Winose 7 y los gastos totales incluyendo los costes de fabricación de los PCBs, los cuales se enumeran en la Tabla 5.3.

**Tabla 5.3.** Costes de los componentes que integran el dispositivo y de fabricación de los PCBs

Unidades	Descripción	Coste (€)
	<b>PCB de control</b>	380.00
1	Gastos fabricación de PCB de 4 caras	
16	Canales de tensión de hasta 6.5 V y 20 mA con medida de corriente	
2	Canales de tensión hasta 5 V y 30 mA para la alimentación del LED UV	
	<b>Equipo Winose 7</b>	1983.50
1	Microcontrolador ATSAM21 basado en Arduino MKR Zero	
1	Pantalla táctil Nextion de 3.2"	
16	Canales de lectura de 22bits hasta 1 GΩ	
2	Celda de poliamida para los sensores fabricación propia (TO-8)	
1	Celda de poliamida para sensores comerciales	
1	PCB de doble cara de conexión para sensores de gases	
1	RTC DS3231	
1	Adaptador para microSD (uSD)	
1	Bomba de aire Thomas 2002 Series de 500 ml/min	
1	Electroválvula <i>by-pass</i>	
1	Sensor de temperatura y humedad para medir en la muestra gaseosa	
1	Sensor de temperatura y humedad ambiente	
1	Conector USB-Modbuss	
1	Batería Li-Po de 5000 mAh	
1	Cargador para la batería	
8	Racor de 3.2 mm roscado en un extremo y a presión en el otro	
1	Cargador Mini-USB	
1	LED ultravioleta OCU-400 UB355 con una longitud de onda de 353-360 nm	
1	Fuente de alimentación conmutada de 110-220 VAC a 12 VDC y 36W	
1	Módulo de comunicación WiFi ESP8265	
	<b>Sustratos</b>	83.8
8	Sensores comerciales	
1	Sustrato CNM	
1	Sustrato UEx	
	<b>Carcasa del dispositivo</b>	40.47
	<b>IVA (21%)</b>	522.37
	<b>TOTAL</b>	3009.84



# Capítulo 6

## Conclusiones y trabajos futuros

---



## 6.1. Introducción

En esta tesis se presenta el desarrollo de un equipo multisensorial (Winose 7) desarrollado para llevar a cabo pruebas de *screening* o control de diversas enfermedades crónicas u otras patologías secundarias que puede contribuir en gran medida a exacerbaciones de estas enfermedades. Se ha podido observar que los sistemas olfativos artificiales se han mostrado eficaces en la discriminación de mezclas de gases generadas en el laboratorio con los biomarcadores de las diferentes enfermedades objeto de estudio en este trabajo.

Durante el desarrollo de la tesis se han cumplido los diferentes objetivos (tanto principales como secundarios) propuestos al inicio de esta, los cuales se desarrollan a lo largo de este apartado junto con las principales conclusiones extraídas. Por último, se expondrán los siguientes trabajos futuros que se podrían dar partiendo de esta tesis.

## 6.2. Conclusiones

Para la exposición de las conclusiones extraídas de este trabajo se dividen en diferentes apartados, siguiendo el mismo hilo conductor que el conjunto de la tesis.

### 6.2.1. Enfermedades y biomarcadores

Durante este trabajo se ha llevado a cabo un análisis de diferentes enfermedades crónicas que afectan a un gran porcentaje de la población mundial, en las cuales cobra mayor importancia dispositivos como este ya que no tienen una alta mortalidad, pero sí una elevada morbilidad, influenciado por estilos de vida poco saludables y altos niveles de contaminación ambiental.

Si estas patologías (como el asma, diabetes o EPOC) no se diagnostican y controlan correctamente, pueden tener consecuencias negativas en la salud disminuyendo su calidad de vida. Con esto queda patente la necesidad de una mayor concienciación de la población sobre mejoras en la alimentación o disminuir el sedentarismo, aspectos que pueden eliminar o reducir las probabilidades de desarrollar este tipo de enfermedades.

Por otro lado, se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo del estado actual de investigaciones de nariz electrónica aplicadas al desarrollo y control de diferentes enfermedades respiratorias y digestivas a través del aliento, así como de los diferentes compuestos gaseosos que se ven influenciados por estas enfermedades.

### 6.2.2. Técnicas de fabricación de sensores

Se han empleado diferentes técnicas de fabricación de sensores nanoestructurados con dos enfoques diferentes en cuanto a la generación de las estructuras: *top-down* y *bottom-up*. Con el depósito químico en fase vapor no se han obtenido buenos resultados en la generación de nanohilos, debido a la dificultad encontrada para depositarlos sobre sustratos de silicio y desprenderlos posteriormente. En este proceso de desprendimiento se ha observado como las nanoestructuras se rompían. Por lo que los sensores desarrollados mediante esta técnica no han funcionado correctamente.

También se han utilizado dos técnicas electrohidrodinámicas, el electrohilado y el *drop-casting*. Ambos procesos se han optimizado y se han obtenido buenos resultados en cuanto al depósito de nanofibras y nanopartículas con estas.

Por último, para la fabricación de la capa sensible mediante *drop-casting*, se ha desarrollado un equipo de depósito automático por goteo, denominado *dropcaster*, con el que se ha mejorado notablemente el proceso con respecto al depósito de forma manual. Durante la tesis se ha llevado a cabo el diseño, fabricación y programación del *dropcaster*, tanto del equipo como de la pantalla táctil incorporada para controlarlo. Durante el proyecto se han incluido diversas mejoras que han facilitado la utilización del dispositivo, como la incorporación de una mini-cámara controlada por una *Raspberry Pi* con la que poder posicionar la jeringa de una forma mucho más rápida y poder observar cómo se lleva a cabo el proceso de depósito.

Con este equipo se ha conseguido aumentar la repetibilidad en cuanto a la fabricación del sensor, disminuyendo en gran medida el riesgo de romper la membrana durante el proceso, y automatizarlo, ya que el depósito manual conlleva un enorme consumo de tiempo. De esta forma se han eliminado los inconvenientes que presenta la técnica de fabricación, aprovechando la gran versatilidad que aporta por permitir depositar todo tipo de nanoestructuras.

### 6.2.3. Desarrollo de sensores nanoestructurados

Para el desarrollo de los sensores se han empleado diferentes tipos de sustratos, dos de ellos calefactables (CNM/CNRS) y otro para medir la temperatura ambiente (UEX). La ventaja de los sensores con *heaters* es que temperaturas por encima de los 100 °C favorecen la desorción de las moléculas de gases adsorbidos por el sensor, pero a su vez estos sustratos se han mostrado menos robustos a lo largo del tiempo.

Para solucionar esta desventaja de los sensores a temperatura ambiente, se han irradiado con diferentes tipos de luz, ultravioleta e infrarroja, obteniendo buenos resultados con la luz UV. Se ha comprobado la efectividad de esta frente a la de la radiación infrarroja descartando que el calor de la propia radiación sea la que contribuya a la desorción.

Se han conseguido desarrollar sensores con diferentes nanoestructuras 0D, 1D, 2D y con nanocompositos. Aquellas nanoestructuras cuyos depósitos se han realizado en sustratos calefactables ha sido por la necesidad de llevar a cabo un tratamiento térmico, mientras para el resto se han utilizado sustratos a temperatura ambiente por ser más robustos y porque de esta forma se elimina la fatiga termodinámica que provoca cambios en la estructura del material durante la vida del sensor favoreciendo la deriva de este.

Se han desarrollado sensores con nanofibras y nanopartículas de óxido metálico utilizando diferentes dopantes metálicos o materiales 2D con los que conformar nanocompositos. Realizando también un estudio de la influencia y modificaciones que puede tener el tratamiento con microondas sobre la capa activa del sensor. Además, también se han empleado materiales novedosos en el campo de los sensores de gases, como los MXenos y el MoS<sub>2</sub>, obteniendo resultados prometedores con el segundo de estos materiales 2D, ya que se han conseguido detectar concentraciones del orden de los ppbs, valores menores a los observados en la bibliografía.

### 6.2.4. Caracterización del rendimiento de los sensores fabricados

Para evaluar el rendimiento de los sensores fabricados, se han llevado a cabo diferentes medidas de los compuestos seleccionados como biomarcadores de gases objetivo, se ha montado y programado mediante Labview una línea de gases que

permite realizar mezclas de gases con botellas calibradas o tubos de permeación, pudiendo generar mezclas más complejas de hasta tres gases (para botellas) o dos (si se emplea un tubo de permeación). Además, esta línea permite la generación de mezclas con humedad relativa, probando diferentes modificaciones en el humidificador para optimizarlo.

Se ha podido determinar con estas medidas, cuáles son los materiales y concentraciones de dopantes que mejor responden a los diferentes gases objetivo, además de observar cómo responden estos en presencia de humedad. También se han realizado medidas de estos gases con diferentes sensores comerciales con el mismo objetivo que en el caso de los sensores de fabricación propia. Estos sensores se han mostrado capaces de discriminar entre las concentraciones correspondientes a una persona sana y las correspondientes a una persona enferma para cada uno de los biomarcadores seleccionados. Así como han mostrado selectividades parciales, de forma que mediante una matriz de sensores se puedan discriminar entre diferentes compuestos.

Se ha logrado una reducción en los costes de fabricación de los sensores en laboratorio, tanto en el aspecto económico como en el consumo de tiempo empleado por el doctorando para la fabricación de estos. Se han optimizado y mejorado las diferentes técnicas, además de la automatización de otros procesos mediante el diseño y montaje del *dropcaster* o la línea de gases.

#### 6.2.5. Sistema multisensor Winose 7

Por último, se ha diseñado y construido un sistema multisensor (Winose 7) con 16 canales de medida para 8 sensores comerciales y dos sensores de fabricación propia, uno nanofibras + PG con sustrato calefactable y otro de nanopartículas con sustrato a temperatura ambiente. Este equipo está provisto de una pantalla táctil para el control y configuración de las medidas, así como poder visualizar los parámetros de resistencia medidos por cada canal. Permite utilizar LEDs UV para favorecer la desorción del sensor a temperatura ambiente. Este dispositivo permite realizar medidas en la línea de gases, así como de forma autónoma, ya que está provisto de una bomba para la extracción del aire de la muestra y una electroválvula con dos entradas para conectar en una un filtro para realizar el proceso de desorción y la otra para la muestra.

### 6.3. Trabajos futuros

Partiendo de los resultados y conclusiones derivados de esta tesis se exponen diferentes sugerencias sobre trabajos futuros con los que continuar avanzando y evolucionando el dispositivo diseñado.

En cuanto a los métodos de fabricación siempre son susceptibles de mejora, y deben estar en constante evolución para adaptarse a nuevos procesos o materiales empleados. Se pueden probar otros materiales no testeados en este proyecto, así como incorporar materiales como MXenos y MoS<sub>2</sub> con los que se han obtenido resultados prometedores. Así como, se podría valorar la medición de otras magnitudes como características ópticas de los materiales empleados en la fabricación de los sensores, irradiados por una lámpara ultravioleta o de otros rangos del espectro. Sería interesante profundizar y conocer mejor ciertos mecanismos que se producen en los sensores a temperatura ambiente, para poder mejorar y evolucionar este tipo de sensores.

Debido a los plazos marcados por la ayuda concedida no se han podido realizar medidas con la matriz de sensores seleccionada de forma completa, por ello uno de los siguientes pasos a realizar en el futuro sería testear con mayor profundidad el dispositivo.

Una vez ajustado el correcto funcionamiento del equipo, se podrían realizar ensayos en pacientes para verificar su eficacia frente a casos reales. Para ello se podrían tomar dos consideraciones previas: por un lado, el estudio del aliento y cuál puede ser la mejor forma de extraerlo y tratarlo para su posterior medida. Por el otro, realizar medidas por métodos de análisis químico de la población de estudio para determinar cuáles son las concentraciones reales de los biomarcadores en ese caso y para poder comparar posteriormente con los resultados obtenidos mediante la nariz electrónica.

Por último, se puede profundizar en diferentes formas de extracción y tratamiento del aliento, cuáles pueden ser los mejores enfoques, ya que es un proceso complejo. En este sentido se podría realizar una prueba de espirometría (de bajo coste) conectada a la Winose 7, con la que poder obtener más información además del posterior análisis de la muestra en sí.

Este tipo de dispositivos quizás tenga una mayor relevancia como pruebas de *screening* de diferentes enfermedades o de una de forma específica. No empleándolos como sustitutivos de los métodos diagnósticos actuales, sino como complemento a estos. De esta forma pueden ser más accesibles en centros de salud y descargar en cierta medida las largas listas de espera para diferentes pruebas diagnósticas. Otra aplicación, sería la utilización de este dispositivo en países con menos recursos donde no puedan disponer de otras técnicas de control o cribado mucho más costosas.

En función de los resultados con ensayos en pacientes se podría determinar para cuáles de estas aplicaciones podría ser más efectiva su utilización, así como si se puede enfocar en el cribado o control de diferentes enfermedades o adaptarlo para una sola en concreto. Durante la pandemia de la COVID-19 ha quedado patente la gran necesidad y la utilidad que tendrían equipos así.

Aunque la Winose 7 sea un equipo portátil, con el creciente aumento de los dispositivos *wereables* en un futuro se podría disminuir su tamaño eliminando algunos componentes que puedan ser innecesarios o funciones que puedan ser sustituidas por un *smartphone*. Este sector representa un gran nicho de mercado para tecnologías de nariz electrónica ya que podría monitorizar de una forma barata y miniaturizada diferentes aspectos de la vida diaria de aquellos pacientes con enfermedades crónicas y que puedan estar en riesgo de sufrir crisis o exacerbaciones de sus afecciones.

A pesar de todos los avances realizados durante la última década en los dispositivos con tecnología de nariz electrónica aplicada al diagnóstico y control de enfermedades, quedan muchos retos e incógnitas por resolver por lo que esta tecnología aún tiene mucho recorrido y un gran margen de mejora. Con la irrupción en la última década de nuevos materiales 2D, nuevas técnicas de síntesis de nanoestructuras, así como de la evolución en distintas áreas como la electrónica, análisis químico, etc., se puede prever mejoras sustanciales en los próximos años.

El autor de esta tesis considera que tecnologías de este tipo pueden terminar imponiéndose y formando parte de la cotidianidad de las personas, cambiando por completo la forma de relacionarse médico-paciente que se tiene actualmente, así como contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes y a colaborar en el aumento del conocimiento y comprensión que se tiene de diferentes enfermedades.

#### 6.4. Contribuciones y publicaciones generadas durante la tesis

Durante este proyecto se han realizado diferentes contribuciones y publicaciones fruto del trabajo realizado durante este tiempo, los cuales se enumeran a continuación.

##### 6.4.1. Publicaciones y contribuciones a revistas y congresos

- I. Sayago, C. Sánchez-Vicente, J.L. Sanjurjo, J.P. Santos, S.P. Ogilvie, H.J. Wood, A. Amoring Graf, M.J. Large, A.B. Dalton, R. Garriga, E. Muñoz. "Resistive gas sensor based on MoS<sub>2</sub> nanosheets with high response to low NO<sub>2</sub> concentration". Oral presentation at 13<sup>th</sup> Spanish Conference on Electron Devices. Sevilla, Spain. June 2021.
- C. Sánchez-Vicente, J.P. Santos, A. Azabal, S. Ruiz-Valdepeñas, J. Lozano, I. Sayago, J.L. Sanjurjo. "Automation and optimization device for the fabrication of sensors with nanomaterials" Poster presented at 13<sup>th</sup> Spanish Conference on Electron Devices. Sevilla, Spain. June 2021.
- A. Rosales, M.I. Talaverano, J. Lozano, C. Sánchez-Vicente, O. Santamaría, C. García-Latorra, S. Rodrigo. "Craft beer vs. Industrial Beer: What differences can we find?". *British Food Journal*, 2021, doi: 10.1108/BFJ-01-2021-0074.
- J.P. Santos, C. Sánchez-Vicente, J. Lozano, F. Meléndez, P. Arroyo and J.I. Suarez. "Disease biomarkers detection in breath with a miniaturized electronic nose". *Proceedings of the 21<sup>st</sup> AISEM 2020 National Conference. Sensors and Microsystems*, 2021, doi: 10.1007/978-3-030-69551-4\_6.
- Carlos Sánchez-Vicente, José Pedro Santos, Jesús Lozano, Isabel Sayago, José Luis Sanjurjo, Alfredo Azabal, Santiago Ruiz-Valdepeñas. "Graphene-Doped Tin Oxide Nanofibers and Nanoribbons as Gas Sensors to Detect Biomarkers of Different Diseases through the Breath". *Sensors* 2020, 20(24), 7223; <https://doi.org/10.3390/s20247223>.
- Sandra Gerhards, María Inmaculada Talaverano, Ana Isabel Andrés, Carlos Sánchez-Vicente, Jesús Lozano, Carlos García-Latorre, María Jesús Petró, Sara Rodrigo. "Different dry hopping and fermentation methods: influence on the beer nutritional quality". *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2020, doi: 10.1002/jsfa.10912.
- Carlos Sánchez-Vicente, J. P. Santos, J. Lozano. "Development and validation of selective chemical nanosensors for breath detection of compounds of interest as markers of respiratory diseases". Conference presented at Jornada de Doctorandos, Complutense University of Madrid. Madrid, Spain. May 2020.
- M. L. Miglietta, B. Alfano, J. P. Santos, I. Sayago, T. Polichetti, E. Massera, Paola Delli Veneri, G. Di Francia, Carlos Sánchez, Jesús Lozano. "Outstanding NO<sub>2</sub> Sensing Performance of Sensors Based on TiO<sub>2</sub>/Graphene Hybrid". *Proceedings of the 20<sup>th</sup> AISEM 2019 National Conference. Sensors and Microsystems*, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-37558-4\_53.
- Carlos Sánchez-Vicente, José Pedro Santos, Jesús Lozano and Isabel Sayago. "Hand-Held Electronic Nose to Detect Biomarkers of Diseases Through Breath".

- Poster presented at 20<sup>th</sup> AISEM 2019 National Conference. Sensors and Microsystems, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-37558-4\_7.
- C. Sanchez-Vicente, F. Meléndez, P. Arroyo, J.P. Santos, J. Lozano, S. Rodríguez, J.I. Suárez. “Miniaturized olfactory system to detect disease biomarkers through breath”. Oral presentation al XVI Workshop IBERNAM 2019.  
San Sebastián, Spain. October 2019.
  - A. González, C. Sánchez-Vicente, J.P. Santos, I. Sayago, J.L. Sanjurjo. “Use of chemoresistive sensor for the detection of acetone as a biomarker of diabetes”. Poster presented at XVI Workshop IBERNAM 2019.  
San Sebastián, Spain. October 2019.
  - Carlos Sánchez, J. Pedro Santos y Jesús Lozano. “Use of Electronic Noses for Diagnosis of Digestive and Respiratory Diseases through the Breath”. Biosensors 2019, 9, doi: 10.3390/bios901003.
  - Sánchez, Carlos; Santos, J.Pedro; Lozano, Jesús. “Hand-held electronic nose to detect biomarkers of diseases through breath”. Oral presentations at XX AISEM Annual Conference.  
Naples, Italy. February 2019.
  - Sánchez, Carlos; Lozano, Jesús; Santos, J.Pedro; Azabal, Aldredo; Ruiz-Valdepeñas, Santiago. “Discrimination of aromas in beer with electronic nose without alcohol”. Poster presented at 9<sup>th</sup> Franco-Spanish Workshop Ibernám-CMC2-2018.  
Tarragona, Spain. February 2019.
  - Sánchez, Carlos; Lozano, Jesús; Santos, J. Pedro; Azabal, Aldredo; Ruiz-Valdepeñas, Santiago. “Personal electronic nose for beer aroma detection”. Poster presented at 6<sup>th</sup> World Congress of Digital Olfaction Society.  
Tokyo, Japan. December 2018.
  - Sánchez, Carlos; Lozano, Jesús; Santos, J. Pedro; Azabal, Aldredo; Ruiz-Valdepeñas, Santiago. “Discrimination of aromas in beer with electronic nose. Conference paper presented at 12<sup>th</sup> Spanish Conference on Electron Devices”.

#### 6.4.2. Actividades formativas

- Seminario titulado “Haz tus propias placas de circuito impreso con KiCAD” impartido por el Dr. Francisco J. Franco Peláez (Oficina del Software Libre) de la Universidad Complutense de Madrid (4 horas).  
Online. Abril 2021.
- Asistencia a las II Jornadas de Doctorandos del CSIC (7 horas).  
Madrid, España. Octubre 2020.
- Seminario titulado “SPICE como herramienta abierta: más allá del PSPICE” impartido por el Dr. Francisco J. Franco Peláez (Oficina del Software Libre) de la Universidad Complutense de Madrid (4 horas).  
Online. Noviembre 2020.
- Seminario titulado “Julia: el lenguaje de computación científica del futuro” impartido por el Dr. Francisco J. Franco Peláez (Oficina del Software Libre) de la Universidad Complutense de Madrid (4 horas).  
Online. Mayo 2020.

- Seminario titulado “Comsol, cómo resolver ecuaciones diferenciales para I+D en física” impartida por el Dr. Eduardo Moreno del departamento de Física Aplicada del Instituto de Cibernética, Matemáticas y Física de Cuba (1.5 horas).  
Madrid, España. Diciembre 2019.
- Asistencia a las I Jornadas de Doctorandos del CSIC (7 horas).  
Madrid, España. Junio 2019.
- Asistencia al seminario “*An introduction to multivariate data analysis and pattern recognition*” impartido por el Profesor Eugenio Martinelli de la *Universtà degli Studi di Roma Tor Vergata* en el congreso XX AISEM (1.5 horas).  
Nápoles, Italia. Febrero 2019.
- Asistencia al seminario “*Calibrazione di sensori di gas in condizioni non stazionarie*” impartido por el Dr. Ettore Massera del ENEA en el congreso XX AISEM (1.5 horas).  
Nápoles, Italia. Febrero 2019.
- Asistencia a las Jornadas de Doctorandos del CSIC (sesión de invierno).  
Madrid, España. Diciembre 2018.



1. Houeto, P.; Hoffman, J. R.; Got, P.; Dang Vu, B.; Baud, F. J. Acetonitrile as a possible marker of current cigarette smoking. *Hum. Exp. Toxicol.* **1997**, *16*, 658–661, doi:10.1177/096032719701601105.
2. Pinggera, G. M.; Lirk, P.; Bodogri, F.; Herwig, R.; Steckel-Berger, G.; Bartsch, G.; Rieder, J. Urinary acetonitrile concentrations correlate with recent smoking behaviour. *BJU Int.* **2005**, *95*, 306–309, doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05288.x.
3. Jóźwik, J.; Kałużna-Czaplińska, J. Current Applications of Chromatographic Methods in the Study of Human Body Fluids for Diagnosing Disorders. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2016**, *46*, 1–14, doi:10.1080/10408347.2014.929487.
4. OMS Asma Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed on Jan 31, 2021).
5. Nunes, C.; Pereira, A. M.; Morais-Almeida, M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* **2017**, *3*, 1, doi:10.1186/s40733-016-0029-3.
6. Kalyani, R.; Cannon, C.; Cherrington, A.; Coustan, D. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* **2018**, *41*, S3, doi:10.2337/dc18-Sppc01.
7. Owlstone; Biomarkers, N.; Workflow, B. A.; Services, B. *Breath Biopsy*; 2017;
8. Wilkens, F.; Hartman, D. Analog the Olfactory Processes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1964**, 372–378, doi:10.1111/j.1749-6632.1964.tb45092.x.
9. Persaud, K.; Dodd, G. Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose. *Nature* **1982**, *299*, 352–355, doi:10.1038/299352a0.
10. Gardner, J. W.; Bartlett, P. N. A brief history of electronic noses. *Sensors and Actuators* **1989**, *19*, 210–211, doi:10.1016/0925-4005(94)87085-3.
11. Wilson, A. D. Diverse applications of electronic-nose technologies in agriculture and forestry. *Sensors (Switzerland)* **2013**, *13*, 2295–2348, doi:10.3390/s130202295.
12. Ghasemi-Varnamkhashi, M.; Apetrei, C.; Lozano, J.; Anyogu, A. Potential use of electronic noses, electronic tongues and biosensors as multisensor systems for spoilage examination in foods. *Trends Food Sci. Technol.* **2018**, *80*, 71–92, doi:10.1016/j.tifs.2018.07.018.
13. Zhang, X.; Cheng, J.; Wu, L.; Mei, Y.; Jaffrezic-Renault, N.; Guo, Z. An overview of an artificial nose system. *Talanta* **2018**, *184*, 93–102, doi:10.1016/j.talanta.2018.02.113.
14. Santos, J. P.; Lozano, J.; Aleixandre, M. Electronic Noses Applications in Beer Technology. In *Brewing Technology*; InTech, 2017; p. 24.
15. Pearce, T. C.; Schiffman, S. S.; Nagle, H. T.; Gardner, J. W. *Handbook of Machine*

## Referencias

- Olfaction: Electronic Nose Technology*; Wiley-VCH Verlag, 2002; ISBN 047186109X.
16. Correa, E.; Barreriro, P.; Ruiz-Altisent, M.; M. Concepción, C. Nariz electrónica ¿herramienta para la calidad en la industria agroalimentaria? **1986**, 1–10.
  17. Burgués, J.; Marco, S. Low power operation of temperature-modulated metal oxide semiconductor gas sensors. *Sensors (Switzerland)* **2018**, *18*, 339, doi:10.3390/s18020339.
  18. Arafat, M. M.; Dinan, B.; Akbar, S. A.; Haseeb, A. S. M. A. Gas Sensors Based on One Dimensional Nanostructured Metal-Oxides: A Review. *Sensors MDPI* **2012**, *12*, 7207–7258, doi:10.3390/s120607207.
  19. Shaalan, N. M.; Yamazaki, T.; Kikuta, T. Synthesis of metal and metal oxide nanostructures and their application for gas sensing. *Mater. Chem. Phys.* **2011**, *127*, 143–150, doi:10.1016/j.matchemphys.2011.01.048.
  20. Shendage, S. S.; Patil, V. L.; Vanalakar, S. A.; Patil, S. P.; Harale, N. S.; Bhosale, J. L.; Kim, J. H.; Patil, P. S. Sensitive and selective NO<sub>2</sub> gas sensor based on WO<sub>3</sub> nanoplates. *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, *240*, 426–433, doi:10.1016/j.snb.2016.08.177.
  21. Rahman, M. M. Efficient formaldehyde sensor development based on Cu-codoped ZnO nanomaterial by an electrochemical approach. *Sensors Actuators, B Chem.* **2020**, *305*, 127541, doi:10.1016/j.snb.2019.127541.
  22. Bian, H.; Ma, S.; Sun, A.; Xu, X.; Yang, G.; Gao, J.; Zhang, Z.; Zhu, H. Characterization and acetone gas sensing properties of electrospun TiO<sub>2</sub> nanorods. *Superlattices Microstruct.* **2015**, *81*, 107–113, doi:10.1016/j.spmi.2015.01.022.
  23. Rashid, T. R.; Phan, D. T.; Chung, G. S. A flexible hydrogen sensor based on Pd nanoparticles decorated ZnO nanorods grown on polyimide tape. *Sensors Actuators, B Chem.* **2013**, *185*, 777–784, doi:10.1016/j.snb.2013.01.015.
  24. Guo, J.; Zhang, J.; Zhu, M.; Ju, D.; Xu, H.; Cao, B. High-performance gas sensor based on ZnO nanowires functionalized by Au nanoparticles. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *199*, 339–345, doi:10.1016/j.snb.2014.04.010.
  25. Xue, Y. J.; Gao, H.; Ji, Q. C.; Lam, Z.; Fang, X.; Lin, Z.; Hoffman, M.; Schulz-Jander, D.; Weng, N. Bioanalysis of drug in tissue: Current status and challenges. *Bioanalysis* **2012**, *4*, 2637–2653, doi:10.4155/bio.12.252.
  26. Vander Wal, R.; Berger, G.; Kulis, M.; Hunter, G.; Xu, J.; Evans, L. Synthesis Methods, Microscopy Characterization and Device Integration of Nanoscale Metal Oxide Semiconductors for Gas Sensing. *Sensors MDPI* **2009**, *9*, 7866–7902, doi:10.3390/s91007866.
  27. Miller, D. R.; Akbar, S. A.; Morris, P. A. Nanoscale metal oxide-based heterojunctions for gas sensing: A review. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *204*, 250–272, doi:10.1016/j.snb.2014.07.074.
  28. Wang, C.; Yin, L.; Zhang, L.; Xiang, D.; Gao, R. Metal Oxide Gas Sensors: Sensitivity and Influencing Factors. *Sensors MDPI* **2010**, *10*, 2088–2106, doi:10.3390/s100302088.

## Referencias

29. Zhu, C. L.; Chen, Y. J.; Wang, R. X.; Wang, L. J.; Cao, M. S.; Shi, X. L. Synthesis and enhanced ethanol sensing properties of  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ZnO heteronanostructures. *Sensors Actuators, B Chem.* **2009**, *140*, 185–189, doi:10.1016/j.snb.2009.04.011.
30. Chabri, S.; Dhara, A.; Show, B.; Adak, D.; Sinha, A.; Mukherjee, N. Mesoporous CuO-ZnO p-n heterojunction based nanocomposites with high specific surface area for enhanced photocatalysis and electrochemical sensing. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3238–3252, doi:10.1039/c5cy01573a.
31. Mu, F.; Liu, C.; Xie, Y.; Zhou, S.; Dai, B.; Xia, D.; Huang, H.; Zhao, W.; Sun, C.; Kong, Y.; Leung, D. Y. C. Metal-organic framework-derived rodlike AgCl/Ag/In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: A plasmonic Z-scheme visible light photocatalyst. *Chem. Eng. J.* **2021**, *415*, 129010, doi:10.1016/j.cej.2021.129010.
32. Xia, J.; Diao, K.; Zheng, Z.; Cui, X. Porous Au/ZnO nanoparticles synthesised through a metal organic framework (MOF) route for enhanced acetone gas-sensing. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 38444–38451, doi:10.1039/c7ra06690b.
33. Yang, C.; Xiao, F.; Wang, J.; Su, X. 3D flower- and 2D sheet-like CuO nanostructures: Microwave-assisted synthesis and application in gas sensors. *Sensors Actuators, B Chem.* **2015**, *207*, 177–185, doi:10.1016/j.snb.2014.10.063.
34. Wang, S. N.; Zhu, J.; Li, X.; Li, J. J.; Zhao, J. W. Fluorescence turn-on sensing of trace cadmium ions based on EDTA-etched CdTe@CdS quantum dot. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2018**, *201*, 119–127, doi:10.1016/j.saa.2018.04.065.
35. Toda, K.; Furue, R.; Hayami, S. Recent progress in applications of graphene oxide for gas sensing: A review. *Anal. Chim. Acta* **2015**, *878*, 43–53, doi:10.1016/j.aca.2015.02.002.
36. Iftekhar Uddin, A. S. M.; Phan, D. T.; Chung, G. S. Low temperature acetylene gas sensor based on Ag nanoparticles-loaded ZnO-reduced graphene oxide hybrid. *Sensors Actuators, B Chem.* **2015**, *207*, 362–369, doi:10.1016/j.snb.2014.10.091.
37. Mashock, M.; Yu, K.; Cui, S.; Mao, S.; Lu, G.; Chen, J. Modulating gas sensing properties of CuO nanowires through creation of discrete nanosized p-n junctions on their surfaces. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 4192–4199, doi:10.1021/am300911z.
38. Hosseini, Z. S.; Mortezaali, A.; Iraj Zad, A.; Fardindoost, S. Sensitive and selective room temperature H<sub>2</sub>S gas sensor based on Au sensitized vertical ZnO nanorods with flower-like structures. *J. Alloys Compd.* **2015**, *628*, 222–229, doi:10.1016/j.jallcom.2014.12.163.
39. Fernandez, L.; Marco, S.; Gutierrez-Galvez, A. Robustness to sensor damage of a highly redundant gas sensor array. *Sensors Actuators, B Chem.* **2015**, *218*, 296–302, doi:10.1016/j.snb.2015.04.096.
40. Marco, S.; Gutierrez-Galvez, A. Signal and data processing for machine olfaction and chemical sensing: A review. *IEEE Sens. J.* **2012**, *12*, 3189–3214, doi:10.1109/JSEN.2012.2192920.
41. Oletic, D.; Bilas, V. Empowering smartphone users with sensor node for air quality measurement. *J. Phys. Conf. Ser.* **2013**, *450*, 12028, doi:10.1088/1742-6596/450/1/012028.

## Referencias

42. Amann, A.; Statheropoulos, M. Chemical sensors integrated with mobile phones for remote medical diagnostics: state-of-the-art and beyond. In; Institute for Computer Sciences, Social Informatics and Telecommunications Engineering (ICST), 2014.
43. International Association of Breath Research Available online: <http://www.iabr.at/> (accessed on Apr 22, 2021).
44. Ulanowska, A.; Kowalkowski, T.; Hryniewicz, K.; Jackowski, M.; Buszewski, B. Determination of volatile organic compounds in human breath for *Helicobacter pylori* detection by SPME-GC/MS. *Biomed. Chromatogr.* **2011**, *25*, 391–397, doi:10.1002/bmc.1460.
45. Filipiak, W.; Sponring, A.; Baur, M. M.; Filipiak, A.; Ager, C.; Wiesenhofer, H.; Nagl, M.; Troppmair, J.; Amann, A. Molecular analysis of volatile metabolites released specifically by staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. *BMC Microbiol.* **2012**, *12*, 113, doi:10.1186/1471-2180-12-113.
46. Mazzatenta, A.; Di Giulio, C.; Pokorski, M. Pathologies currently identified by exhaled biomarkers. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2013**, *187*, 128–134, doi:10.1016/j.resp.2013.02.016.
47. Zhu, J.; Bean, H. D.; Wargo, M. J.; Leclair, L. W.; Hill, J. E. Detecting bacterial lung infections: In vivo evaluation of in vitro volatile fingerprints. *J. Breath Res.* **2013**, *7*, 016003, doi:10.1088/1752-7155/7/1/016003.
48. Montuschi, P.; Santonico, M.; Mondino, C.; Pennazza, G.; Maritini, G.; Martinelli, E.; Capuano, R.; Ciabattoni, G.; Paolesse, R.; Di Natale, C.; Barnes, P. J.; D'Arnico, A. Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma. *Chest* **2010**, *137*, 790–796, doi:10.1378/chest.09-1836.
49. Kharitonov, S. A.; Barnes, P. J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1693–1722, doi:10.1164/ajrccm.163.7.2009041.
50. Sánchez, C.; Santos, J.; Lozano, J. Use of Electronic Noses for Diagnosis of Digestive and Respiratory Diseases through the Breath. *Biosensors* **2019**, *9*, 35, doi:10.3390/bios9010035.
51. Valera, J. L.; Togoeres, B.; Cosio, B. G. Use of the Electronic Nose for Diagnosing Respiratory Diseases. *Arch. Bronconeumol.* **2012**, *48*, 187–188, doi:10.1016/j.arbr.2012.03.002.
52. Harel, D. Niépce-Bell or Turing: How to test odour reproduction. *J. R. Soc. Interface* **2016**, *13*, doi:10.1098/rsif.2016.0587.
53. Labrador Montero, R. H. Diseño Y Caracterización de Sensores Químicos en Estado Sólido. Aplicación de Modelos Teóricos para el Estudio de Interferencias, Universidad Politécnica de Valencia, 2009.
54. Lozano, J.; Arroyo, T.; Santos, J. P.; Cabellos, J. M.; Horrillo, M. C. Electronic nose for wine ageing detection. *Sensors Actuators, B Chem.* **2008**, *133*, 180–186, doi:10.1016/j.snb.2008.02.011.
55. Lozano, J.; Santos, J. P.; Horrillo, M. C. Classification of white wine aromas with an

## Referencias

- electronic nose. *Talanta* **2005**, *67*, 610–616, doi:10.1016/j.talanta.2005.03.015.
56. Deisingh, A. K.; Stone, D. C.; Thompson, M. Applications of electronic noses and tongues in food analysis. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2004**, *39*, 587–604, doi:10.1111/j.1365-2621.2004.00821.x.
57. Di Natale, C.; Macagnano, A.; Davide, F.; D'Amico, A.; Paolesse, R.; Boschi, T.; Faccio, M.; Ferri, G. An electronic nose for food analysis. *Sensors Actuators, B Chem.* **1997**, *44*, 521–526, doi:10.1016/S0925-4005(97)00175-5.
58. Wilson, A. D.; Baietto, M. Advances in electronic-nose technologies developed for biomedical applications. *Sensors* **2011**, *11*, 1105–1176, doi:10.3390/s110101105.
59. Boron, W.; Boulpaep, E. *Fisiología médica*; Elsevier España S.L.U., 2017; ISBN 978-84-9113-125-0.
60. Visible Body. Atlas de anatomía y funciones básicas del cuerpo humano Available online: <https://www.visiblebody.com/es/> (accessed on Dec 22, 2020).
61. Smith, T. D.; Bhatnagar, K. P. Anatomy of the olfactory system. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier B.V., 2019; Vol. 164, pp. 17–28.
62. Laguna Ortega, D. Anatomía, fisiología y exploración de la patología rinofaringolaríngea. Trastornos de la nariz, de las fosas nasales y del olfato. In *Pares Craneales. Médula Espinal. Sistema Nervioso Periférico*; Elsevier, 2012; pp. 251–273.
63. Sela, L.; Sobel, N. Human olfaction: A constant state of change-blindness. *Exp. Brain Res.* **2010**, *205*, 13–29, doi:10.1007/s00221-010-2348-6.
64. Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X.; Cabrol-Bass, D. The Molecular Basis of Olfactory Chemoreception. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 6410–6412, doi:10.1002/anie.200462322.
65. Oliva Hernández, C.; Gómez Pastrana, D.; Sirvent Gómez, J.; Asensio De La Cruz, O.; Álvarez Gil, D.; Alzina De Aguilar, V.; Andrés Martín, A.; Antelo Landeira, C.; Asensio De La Cruz, O.; Barrio Gómez De Agüero, M. I.; Blanco González, J.; Bermejo Pastor, M.; Bonillo Perales, A.; Bosque García, M.; Cabrera Roca, G.; Carrasco Zalvide, M.; Cordon Martínez, A.; Cortell Aznar, I.; Elorz Lambarri, J.; Escribano Montaner, A.; Figuerola Mulet, J.; Gómez-Pastrana Durán, D.; Gutiérrez Guerra, M. D.; Landaluce Ugarte, C.; Liñán Cortés, S.; Luna Paredes, C.; Machuca Contreras, M.; Martínez Carrasco, C.; Martínez Jimeno, A.; Moreno Galdó, A.; Oliva Hernández, C.; Osona Rodríguez De Torres, B.; Pascual Sánchez, T.; Pardos Rocamora, L.; Pérez Frías, J.; Pérez Pérez, G.; Pérez Ruiz, E.; Pérez Tarazona, S.; Reverté Bover, C.; Salcedo Posadas, A.; Sánchez Jiménez, J.; Sánchez Sánchez, E.; Sanz Borrell A, L.; Gonzalez, S.; Sirvent Gómez, J.; Tabarés Lezcano, J. M.; Torres Simón, J. M.; Úbeda Sansano, M. I.; Villa Asensi, J. R. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. *An. Pediatr.* **2007**, *66*, 393–406, doi:10.1157/13101245.
66. Sankaran, S.; Khot, L. R.; Panigrahi, S. Biology and applications of olfactory sensing system: A review. *Sensors Actuators, B Chem.* **2012**, *171–172*, 1–17, doi:10.1016/j.snb.2012.03.029.
67. Izquierdo-Domínguez, A.; Rojas-Lechuga, M. J.; Mullol, J.; Alobid, I. Olfactory

## Referencias

- dysfunction during COVID-19 pandemic. *Med. Clínica (English Ed.)* **2020**, *155*, 403–408, doi:10.1016/j.medcle.2020.06.023.
68. Wallace, M. A. G.; Pleil, J. D.; Madden, M. C. Identifying organic compounds in exhaled breath aerosol: Non-invasive sampling from respirator surfaces and disposable hospital masks. *J. Aerosol Sci.* **2019**, *137*, 105444, doi:10.1016/j.jaerosci.2019.105444.
69. Pleil, J. D.; Stiegel, M. A.; Risby, T. H. Clinical breath analysis: Discriminating between human endogenous compounds and exogenous (environmental) chemical confounders. *J. Breath Res.* **2013**, *7*, 017107, doi:10.1088/1752-7155/7/1/017107.
70. Baumbach, J. I.; Vautz, W.; Ruzsanyi, V.; Freitag, L. Metabolites in human breath: Ion mobility spectrometers as diagnostic tools for lung diseases. In *Breath Analysis for Clinical Diagnosis and Therapeutic Monitoring*; World Scientific Publishing Co., 2005; pp. 53–66 ISBN 9789812701954.
71. Teranishi, R.; Mon, T. R.; Robinson, A. B.; Cary, P.; Pauling, L. Gas Chromatography of Volatiles from Breath and Urine. *Anal. Chem.* **1972**, *44*, 18–20, doi:10.1021/ac60309a012.
72. Manolis, A. The diagnostic potential of breath analysis. *Clin. Chem.* **1983**, *29*, 5–15, doi:10.1093/clinchem/29.1.5.
73. Phillips, M.; Gleeson, K.; Hughes, J. M. B.; Greenberg, J.; Cataneo, R. N.; Baker, L.; McVay, W. P. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: A cross-sectional study. *Lancet* **1999**, *353*, 1930–1933, doi:10.1016/S0140-6736(98)07552-7.
74. Phillips, M.; Herrera, J.; Krishnan, S.; Zain, M.; Greenberg, J.; Cataneo, R. N. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **1999**, *729*, 75–88, doi:10.1016/S0378-4347(99)00127-9.
75. Španěl, P.; Smith, D. Selected ion flow tube mass spectrometry for on-line trace gas analysis in biology and medicine. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2007**, *13*, 77–82, doi:10.1255/ejms.843.
76. Amann, A.; Miekisch, W.; Schubert, J.; Buszewski, B.; Ligor, T.; Jezierski, T.; Pleil, J.; Risby, T. Analysis of Exhaled Breath for Disease Detection. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2014**, *7*, 455–482, doi:10.1146/annurev-anchem-071213-020043.
77. Paulsson, N.; Larsson, E.; Winqvist, F. Extraction and selection of parameters for evaluation of breath alcohol measurement with an electronic nose. *Sensors Actuators, A Phys.* **2000**, *84*, 187–197, doi:10.1016/S0924-4247(00)00419-2.
78. Paulsson, N. J. P.; Winqvist, F. Analysis of breath alcohol with a multisensor array: Instrumental setup, characterization and evaluation. *Forensic Sci. Int.* **1999**, *105*, 95–114, doi:10.1016/S0379-0738(99)00127-9.
79. Zhang, Q.; Wang, P.; Li, J.; Gao, X. Diagnosis of diabetes by image detection of breath using gas-sensitive lps. *Biosens. Bioelectron.* **2000**, *15*, 249–256, doi:10.1016/S0956-5663(00)00064-6.
80. Kearney, D. J.; Hubbard, T.; Putnam, D. Breath ammonia measurement in Helicobacter pylori infection. *Dig. Dis. Sci.* **2002**, *47*, 2523–2530, doi:10.1023/A:1020568227868.

## Referencias

81. World Health Organization (WHO) Life expectancy increased by 5 years since 2000, but health inequalities persist Available online: <https://www.who.int/news/item/19-05-2016-life-expectancy-increased-by-5-years-since-2000-but-health-inequalities-persist> (accessed on Jan 18, 2021).
82. World Health Organization Word report on ageing and health. *Anim. Genet.* **2015**, *39*, 561–563.
83. Amann, A.; Costello, B. D. L.; Miekisch, W.; Schubert, J.; Buszewski, B.; Pleil, J.; Ratcliffe, N.; Risby, T. The human volatilome: Volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *J. Breath Res.* **2014**, *8*, 18, doi:10.1088/1752-7155/8/3/034001.
84. WHO Diabetes Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed on May 31, 2021).
85. WHO Asthma Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed on May 31, 2021).
86. CDC Las infecciones mortales por estafilococo siguen siendo una amenaza en los EE. UU. Available online: [https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p\\_vs\\_estafilococo\\_030519.html](https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_vs_estafilococo_030519.html) (accessed on May 31, 2021).
87. Holgate, S. T.; Wenzel, S.; Postma, D. S.; Weiss, S. T.; Renz, H.; Sly, P. D. Asthma. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2015**, *1*, doi:10.1038/nrdp.2015.25.
88. Chanez, P.; Bourdin, A. Pathophysiology of Asthma. In *Clinical Asthma*; Elsevier Inc., 2008; pp. 23–34 ISBN 9780323042895.
89. Masoli, M.; Fabian, D.; Holt, S.; Beasley, R. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, *59*, 469–478.
90. Ulrik, C. S.; Lange, P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1994**, *150*, 629–634, doi:10.1164/ajrccm.150.3.8087330.
91. Zein, J. G.; Dweik, R. A.; Comhair, S. A.; Bleecker, E. R.; Moore, W. C.; Peters, S. P.; Busse, W. W.; Jarjour, N. N.; Calhoun, W. J.; Castro, M.; Chung, K. F.; Fitzpatrick, A.; Israel, E.; Teague, W. G.; Wenzel, S. E.; Love, T. E.; Gaston, B. M.; Erzurum, S. C. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One* **2015**, *10*, e0133490, doi:10.1371/journal.pone.0133490.
92. Fish, J. E. How Do You Classify Asthma by Severity? In *Clinical Asthma*; Elsevier Inc., 2008; pp. 127–133 ISBN 9780323042895.
93. Salas Hernández Calzada de Tlalpan Núm, J.; Salas Hernández, J.; Fernández Vega, M.; Manuel Almeida, V. Clasificación del asma. *Arvizu* 2009, *68*, 143–148.
94. Fergeson, J. E.; Patel, S. S.; Lockey, R. F. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *139*, 438–447, doi:10.1016/j.jaci.2016.06.054.
95. Lenney, W.; Bush, A.; Fitzgerald, D. A.; Fletcher, M.; Ostrem, A.; Pedersen, S.; Szeffler, S.

## Referencias

- J.; Zar, H. J. Improving the global diagnosis and management of asthma in children. *Thorax* **2018**, *73*, 662–669, doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211626.
96. Kirenga, B. J.; Schwartz, J. I.; Jong, C. De; van der Molen, T.; Okot-Nwang, M. Guidance on the diagnosis and management of asthma among adults in resource limited settings. *Afr. Health Sci.* **2015**, *15*, 1189–1199, doi:10.4314/ahs.v15i4.18.
97. Heffler, E.; Carpagnano, G. E.; Favero, E.; Guida, G.; Maniscalco, M.; Motta, A.; Paoletti, G.; Rolla, G.; Baraldi, E.; Pezzella, V.; Piacentini, G.; Nardini, S. G. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip. Respir. Med.* **2020**, *15*, doi:10.4081/mrm.2020.36.
98. GINA Global Initiative for Asthma Available online: <https://ginasthma.org/> (accessed on Jan 30, 2021).
99. Martínez-Moragón, E.; Serra-Batlles, J.; De Diego, A.; Palop, M.; Casan, P.; Rubio-Terrés, C.; Pellicer, C. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch. Bronconeumol.* **2009**, *45*, 481–486, doi:10.1016/j.arbres.2009.04.006.
100. OurWorldInData Asthma prevalence, 2017 Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/asthma-prevalence> (accessed on Jun 7, 2021).
101. Harreiter, J.; Roden, M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2019**, *131*, 6–15, doi:10.1007/s00508-019-1450-4.
102. Thomas, C. C.; Philipson, L. H. Update on Diabetes Classification. *Med. Clin. North Am.* **2015**, *99*, 1–16, doi:10.1016/j.mcna.2014.08.015.
103. Kerner, W.; Brückel, J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2014**, *122*, 384–386, doi:10.1055/s-0034-1366278.
104. Atkinson, M. A.; Eisenbarth, G. S.; Michels, A. W. Type 1 diabetes. *Lancet* **2014**, *383*, 69–82, doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
105. Largay, J. Case study: New-onset diabetes: How to tell the difference between type 1 and type 2 diabetes. *Clin. Diabetes* **2012**, *30*, 25–26, doi:10.2337/diaclin.30.1.25.
106. Gregg, E. W.; Li, Y.; Wang, J.; Rios Burrows, N.; Ali, M. K.; Rolka, D.; Williams, D. E.; Geiss, L. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990-2010. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 1514–1523, doi:10.1056/nejmoa1310799.
107. Association, A. D. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* **2018**, *41*, S13–S27, doi:10.2337/dc18-S002.
108. World Health Organization (WHO) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia 2006.
109. Quintana, E.; Delgado-Pecellín, I.; Calero, C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Arch. Bronconeumol.* **2014**, *50*, 146–150, doi:10.1016/j.arbres.2013.07.013.

## Referencias

110. MedlinePlus Fibrosis quística: MedlinePlus enciclopedia médica Available online: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000107.htm> (accessed on Jun 6, 2021).
111. MayoClinic Fibrosis quística - Síntomas y causas Available online: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cystic-fibrosis/symptoms-causes/syc-20353700> (accessed on Jun 6, 2021).
112. FEFQ Tratamiento en Fibrosis Quística Available online: <https://fibrosisquistica.org/tratamiento-fibrosis-quistica/#antibioterapia> (accessed on Jun 6, 2021).
113. Scotet, V.; L'Hostis, C.; Férec, C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes MDPI* **2020**, *11*, 589, doi:10.3390/genes11060589.
114. OMS Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Available online: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (accessed on Jun 6, 2021).
115. Soriano, J. B.; Alfageme, I.; Miravittles, M.; de Lucas, P.; Soler-Cataluña, J. J.; García-Río, F.; Casanova, C.; Rodríguez González-Moro, J. M.; Cosío, B. G.; Sánchez, G.; Ancochea, J. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, *57*, 61–69, doi:10.1016/j.arbres.2020.07.024.
116. Koulenti, D.; Myrianthefs, P.; Dimopoulos, G.; Baltopoulos, G. Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2005**, *23*, 37–45, doi:10.1157/13091219.
117. Gibson, L. E.; Cooke, R. E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* **1959**, *23*, 545–49.
118. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U. *Mecánica de la ventilación pulmonar. Espirometría.*; 2007;
119. UNAM Volúmenes Pulmonares 2015, 14.
120. Wikipedia Capacidad pulmonar - Wikipedia, la enciclopedia libre Available online: [https://es.wikipedia.org/wiki/Capacidad\\_pulmonar#/media/Archivo:Volúmenes\\_pulmonares\\_estáticos.png](https://es.wikipedia.org/wiki/Capacidad_pulmonar#/media/Archivo:Volúmenes_pulmonares_estáticos.png) (accessed on May 31, 2021).
121. Burrill, A.; McArdle, C.; Davies, B. Lung function in children: a simple guide to performing and interpreting spirometry. *Paediatr. Child Health (Oxford)*. **2021**, doi:10.1016/j.paed.2021.04.003.
122. El-Gammal, A.; Phelan, E.; O'Connor, T. M. Chronic obstructive pulmonary disease. In *Encyclopedia of Environmental Health*; Elsevier, 2019; pp. 634–642 ISBN 9780444639523.
123. Antonini, J. M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). In *Reference Module in Biomedical Sciences*; Elsevier, 2014; pp. 1–4.
124. Agusti, A.; Fabbri, L. M.; Baraldi, E.; Celli, B.; Corradi, M.; Faner, R.; Martinez, F. D.;

## Referencias

- Melén, E.; Papi, A. Spirometry: A practical lifespan predictor of global health and chronic respiratory and non-respiratory diseases. *Eur. J. Intern. Med.* **2021**, doi:10.1016/j.ejim.2021.04.027.
125. Garcia-Rio, F.; Calle, M.; Burgos, F.; Casan, P.; del Campo, F.; Galdiz, J. B.; Giner, J.; Gonzalez-Mangado, N.; Ortega, F.; Puente Maestu, L. Espirometria. *Arch. Bronconeumol.* **2013**, *49*, 388–401, doi:10.1016/j.arbres.2013.04.001.
126. Neurocen Espirometría y sus valores. Consideraciones en Fisioterapia Respiratoria Available online: <https://neurocen.com/espirometria-y-sus-valores/> (accessed on May 31, 2021).
127. Hopfer, H. Analytical Methods: Gas Chromatography. In *Reference Module in Food Science*; Elsevier, 2020.
128. Berezkin, V. G. Gas chromatography | Gas-solid chromatography. In *Encyclopedia of Analytical Science*; Elsevier, 2019; pp. 180–185 ISBN 9780081019832.
129. Louie, K. B.; Kosina, S. M.; Hu, Y.; Otani, H.; de Raad, M.; Kufin, A. N.; Mouncey, N. J.; Bowen, B. P.; Northen, T. R. Mass Spectrometry for Natural Product Discovery. In *Comprehensive Natural Products III*; Elsevier, 2020; pp. 263–306.
130. ThermoFisher Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS) Available online: [//www.thermofisher.com/es/es/home/industrial/mass-spectrometry/mass-spectrometry-learning-center/gas-chromatography-mass-spectrometry-gc-ms-information.html](http://www.thermofisher.com/es/es/home/industrial/mass-spectrometry/mass-spectrometry-learning-center/gas-chromatography-mass-spectrometry-gc-ms-information.html) (accessed on May 31, 2021).
131. Tranchida, P. Q. Gas chromatography-Mass Spectrometry: A Multidimensional Technology. In *Encyclopedia of Analytical Science*; Elsevier, 2019; pp. 202–216 ISBN 9780081019832.
132. Bittner, R. W.; Hoffmann, H. Surface analysis | infrared spectroscopy. In *Encyclopedia of Analytical Science*; Elsevier, 2019; pp. 330–344 ISBN 9780081019832.
133. Ayvaz, H.; Zreyas, A.; Zreyas, V.; Rodriguez-Saona, L. Infrared Spectroscopy in Dairy Analysis. In *Reference Module in Food Science*; Elsevier, 2020.
134. Adcock, J. L.; Barnett, N. W.; Lancaster, J. S.; Francis, P. S. Chemiluminescence. Gas-phase. In *Encyclopedia of Analytical Science*; Elsevier, 2019; pp. 391–398 ISBN 9780081019832.
135. Fortuna, A. M.; Feixas, T.; Casan, P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FENO) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO® Aerocrine) en población sana. *Arch. Bronconeumol.* **2007**, *43*, 176–179, doi:10.1157/13099536.
136. Adlard, E. R.; Poole, C. F. *Gas Chromatography: Historical Development*; Elsevier Inc., 2018; ISBN 9780124095472.
137. Kolomnikov, I. G.; Efremov, A. M.; Tikhomirova, T. I.; Sorokina, N. M.; Zolotov, Y. A. Early stages in the history of gas chromatography. *J. Chromatogr. A* **2018**, doi:10.1016/j.chroma.2018.01.006.
138. Vas, G.; Vékey, K. Solid-phase microextraction: A powerful sample preparation tool

## Referencias

- prior to mass spectrometric analysis. *J. Mass Spectrom.* **2004**, *39*, 233–254, doi:10.1002/jms.606.
139. Kostikas, K.; Bakakos, P.; Loukides, S. *General Methods in Biomarker Research and their Applications*; Springer, 2014; ISBN 978-94-007-7740-8.
  140. Céspedes Miranda, E.; Castillo Herrera, I. J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso. ¿Realidad o mito? *Rev. Cuba. Investig. Biomédicas* **2008**, *27*.
  141. Shorter, J. H.; Nelson, D. D.; McManus, J. B.; Zahniser, M. S.; Sama, S.; Milton, D. K. Clinical study of multiple breath biomarkers of asthma and COPD (NO, CO<sub>2</sub>, CO and NO<sub>2</sub>) by infrared laser spectroscopy. *J. Breath Res.* **2011**, *5*, 037108, doi:10.1088/1752-7155/5/3/037108.
  142. Phillips, M.; Cataneo, R. N.; Cummin, A. R. C.; Gagliardi, A. J.; Gleeson, K.; Greenberg, J.; Maxfield, R. A.; Rom, W. N. Detection of Lung Cancer With Volatile Markers in the Breath. *Chest* **2003**, *123*, 2115–2123, doi:10.1378/CHEST.123.6.2115.
  143. D'Amico, A.; Pennazza, G.; Santonico, M.; Martinelli, E.; Roscioni, C.; Galluccio, G.; Paolesse, R.; Di Natale, C. An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* **2010**, *68*, 170–176, doi:10.1016/J.LUNGCAN.2009.11.003.
  144. MedlinePlus Asthma: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available online: [https://medlineplus.gov/ency/article/000141.htm#:~:text=Asthma is a chronic disease,%2C chest tightness%2C and coughing](https://medlineplus.gov/ency/article/000141.htm#:~:text=Asthma%20is%20a%20chronic%20disease,%20chest%20tightness%20and%20coughing). (accessed on Dec 28, 2020).
  145. MedlinePlus COPD: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available online: [https://medlineplus.gov/copd.html#:~:text=COPD \(chronic obstructive pulmonary disease\) is a group of lung,air%2C like a small balloon](https://medlineplus.gov/copd.html#:~:text=COPD%20(chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease)%20is%20a%20group%20of%20lung%20air%20like%20a%20small%20balloon). (accessed on Jan 25, 2021).
  146. Lärstad, M. A. E.; Torén, K.; Bake, B.; Olin, A. C. Determination of ethane, pentane and isoprene in exhaled air - Effects of breath-holding, flow rate and purified air. *Acta Physiol.* **2007**, *189*, 87–98, doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01624.x.
  147. Paredi, P.; Kharitonov, S. A.; Barnes, P. J. Elevation of Exhaled Ethane Concentration in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 1450–1454, doi:10.1164/ajrccm.162.4.2003064.
  148. Antuni, J. D.; Kharitonov, S. A.; Hughes, D.; Hodson, M. E.; Barnes, P. J. Increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* **2000**, *55*, 138–142, doi:10.1136/thorax.55.2.138.
  149. Olopade, C. O.; Zakkar, M.; Swedler, W. I.; Rubinstein, I. Exhaled pentane levels in acute asthma. *Chest* **1997**, *111*, 862–5, doi:10.1378/chest.111.4.862.
  150. Dweik, R. A.; Boggs, P. B.; Erzurum, S. C.; Irvin, C. G.; Leigh, M. W.; Lundberg, J. O.; Olin, A.-C.; Plummer, A. L.; Taylor, D. R. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184*, 602–615, doi:10.1164/rccm.9120-11ST.
  151. Paredi, P.; Kharitonov, S. A.; Leak, D.; Ward, S.; Cramer, D.; Barnes, P. J. Exhaled Ethane, a Marker of Lipid Peroxidation, Is Elevated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

## Referencias

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 369–373, doi:10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
152. Barker, M.; Hengst, M.; Schmid, J.; Buers, H.-J.; Mittermaier, B.; Klemp, D.; Koppmann, R. Volatile organic compounds in the exhaled breath of young patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* **2006**, *27*, 929–936, doi:10.1183/09031936.06.00085105.
  153. Bajtarevic, A.; Ager, C.; Pienz, M.; Klieber, M.; Schwarz, K.; Ligor, M.; Ligor, T.; Filipiak, W.; Denz, H.; Fiegl, M.; Hilbe, W.; Weiss, W.; Lukas, P.; Jamnig, H.; Hackl, M.; Haidenberger, A.; Buszewski, B.; Miekisch, W.; Schubert, J.; Amann, A. Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer* **2009**, *9*, 348, doi:10.1186/1471-2407-9-348.
  154. Das, S.; Pal, S.; Mitra, M. Significance of Exhaled Breath Test in Clinical Diagnosis: A Special Focus on the Detection of Diabetes Mellitus. *J. Med. Biol. Eng.* **2016**, *36*, 605–624, doi:10.1007/s40846-016-0164-6.
  155. Španěl, P.; Dryahina, K.; Rejšková, A.; Chippendale, T. W. E.; Smith, D. Breath acetone concentration; Biological variability and the influence of diet. *Physiol. Meas.* **2011**, *32*, doi:10.1088/0967-3334/32/8/N01.
  156. Metz, G.; Jenkins, D. J.; Peters, T. J.; Newman, A.; Blendis, L. M. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet (London, England)* **1975**, *1*, 1155–7, doi:10.1016/s0140-6736(75)93135-9.
  157. Alkhouri, N.; Singh, T.; Alsabbagh, E.; Guirguis, J.; Chami, T.; Hanouneh, I.; Grove, D.; Lopez, R.; Dweik, R. Isoprene in the Exhaled Breath is a Novel Biomarker for Advanced Fibrosis in Patients with Chronic Liver Disease: A Pilot Study. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **2015**, *6*, 112, doi:10.1038/ctg.2015.40.
  158. MedlinePlus Lung Cancer: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available online: <https://medlineplus.gov/ency/article/007270.htm#:~:text=Lung cancer is cancer that,cells that line these tubes.> (accessed on Jan 15, 2021).
  159. MedlinePlus Pneumonia: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available online: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19680.htm#:~:text=Pneumonia is an inflammation of,to very severe%2C even fatal.> (accessed on Jan 21, 2021).
  160. Nahid, P.; Dorman, S. E.; Alipanah, N.; Barry, P. M.; Brozek, J. L.; Cattamanchi, A.; Chaisson, L. H.; Chaisson, R. E.; Daley, C. L.; Grzemska, M.; Higashi, J. M.; Ho, C. S.; Hopewell, P. C.; Keshavjee, S. A.; Lienhardt, C.; Menzies, R.; Merrifield, C.; Narita, M.; O'Brien, R.; Peloquin, C. A.; Raftery, A.; Saukkonen, J.; Schaaf, H. S.; Sotgiu, G.; Starke, J. R.; Migliori, G. B.; Vernon, A. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63*, e147–e195, doi:10.1093/cid/ciw376.
  161. MedlinePlus Cystic Fibrosis: MedlinePlus Medical Encyclopedia Available online: <https://medlineplus.gov/ency/article/000107.htm> (accessed on Jan 23, 2021).
  162. Mathew, T. L.; Pownraj, P.; Abdulla, S.; Pullithadathil, B. Technologies for Clinical Diagnosis Using Expired Human Breath Analysis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **2015**, *5*, 27–60, doi:10.3390/diagnostics5010027.

## Referencias

163. Roos, A. B.; Mori, M.; Grönneberg, R.; Österlund, C.; Claesson, H. E.; Wahlström, J.; Grunewald, J.; Eklund, A.; Erjefält, J. S.; Lundberg, J. O.; Nord, M. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS. *PLoS One* **2014**, *9*, 8, doi:10.1371/journal.pone.0090018.
164. ArsPharmaceutica Arginina, óxido nítrico y función endotelial | Ars Pharmaceutica (Internet) Available online: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/5121> (accessed on May 31, 2021).
165. Grasemann, H.; Knauer, N.; Büscher, R.; Hübner, K.; Drazen, J. M.; Ratjen, F. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 2172–2176, doi:10.1164/ajrccm.162.6.2003106.
166. Diego Damiá, A. de Óxido nítrico en el asma ¿para qué sirve? *Arch. Bronconeumol.* **2010**, *46*, 157–159, doi:10.1016/j.arbres.2009.12.010.
167. Szefer, S. J.; Wenzel, S.; Brown, R.; Erzurum, S. C.; Fahy, J. V.; Hamilton, R. G.; Hunt, J. F.; Kita, H.; Liu, A. H.; Panettieri, R. A.; Schleimer, R. P.; Minnicozzi, M. Asthma outcomes: Biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, S9, doi:10.1016/j.jaci.2011.12.979.
168. Spahn, J. D.; Malka, J. Exhaled nitric oxide as a biomarker for asthma management. In *Personalizing Asthma Management for the Clinician*; Elsevier Inc., 2018; pp. 49–58 ISBN 9780323497084.
169. Zayasu, K.; Sekizawa, K.; Okinaga, S.; Yamaya, M.; Ohru, T.; Sasaki, H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1997**, *156*, 1140–1143, doi:10.1164/ajrccm.156.4.96-08056.
170. Guatura, S. B.; Martinez, J. A.; Santos Bueno, P. C.; Santos, M. L. Increased exhalation of hydrogen peroxide in healthy subjects following cigarette consumption. *São Paulo Med. J.* **2000**, *118*, 93–98, doi:10.1590/S1516-31802000000400004.
171. Rydén, L.; Standl, E.; Małgorzata, B.; Van Den Berghe, G.; Betteridge, J.; De Boer, M. J.; Cosentino, F.; Jönsson, B.; Laakso, M.; Malmberg, K.; Priori, S.; Östergren, J.; Tuomilehto, J.; Thrainsdóttir, I.; Vanhorebeek, I.; Stramba-Badiale, M.; Lindgren, P.; Qiao, Q.; Blanc, J. J.; Budaj, A.; Camm, J.; Dean, V.; Deckers, J.; Dickstein, K.; Lekakis, J.; McGregor, K.; Metra, M.; Morais, J.; Osterspey, A.; Tamargo, J.; Zamorano, J. L.; Deckers, J. W.; Bertrand, M.; Charbonnel, B.; Erdmann, E.; Ferrannini, E.; Flyvbjerg, A.; Gohlke, H.; Juanatey, J. R. G.; Graham, I.; Monteiro, P. F.; Parhofer, K.; Pyörälä, K.; Raz, I.; Schernthaner, G.; Volpe, M.; Wood, D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* **2007**, *28*, 88–136, doi:10.1093/eurheartj/ehl260.
172. Pearce, T. C. Computational parallels between the biological olfactory pathway and its analogue “the electronic nose”. Part II. Sensor-based machine olfaction. *BioSystems* **1997**, *41*, 69–90, doi:10.1016/S0303-2647(96)01660-7.
173. Doane, A. Breath Available online: <https://thenounproject.com/browse/> (accessed on Dec 15, 2020).

## Referencias

174. Rivera Sarrate, L. Desarrollo de sensores optoquímicos miniaturizados basados en medidas de fluorescencia y el uso de fluoroionóforos VIS-NIR, Universidad Autónoma de Barcelona, 2010.
175. La Facultad De Química Farmacéutica, R. DE; Quicazán S, M. C.; Díaz M, A. C.; Zuluaga D, C. M. La nariz electrónica, una novedosa herramienta para el control de procesos y calidad en la industria agroalimentaria. *Rev. la Fac. Química Farm.* **2011**, *18*, 209–217.
176. Breer, H. Sense of smell: Recognition and transduction of olfactory signals. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 113–116, doi:10.1042/bst0310113.
177. Hulanicki, A.; Stanislaw, G.; Folke, I. Chemical sensors definitions and classification. *Int. Union pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1247–1250.
178. Escalona, L.; Manganiello, L.; López -Fonseca, M.; Vega, C. Los sensores químicos y su utilidad en el control de gases contaminantes. *Rev. Ing. UC* **2012**, *19*, 74–88.
179. Korotcenkov, G. *Handbook of Gas Sensor Materials*; Springer, 2014; Vol. 2; ISBN 9781461473886.
180. Hanrahan, G.; Patil, D. G.; Wang, J. Electrochemical sensors for environmental monitoring: Design, development and applications. *J. Environ. Monit.* **2004**, *6*, 657–664, doi:10.1039/b403975k.
181. Källén, A. *Respiratory Medicine*; Wiley-VCH Verlag, 2007; ISBN 0470010142.
182. Larramendy, F.; Mathieu, F.; Charlot, S.; Nicu, L.; Temple-Boyer, P. Parallel detection in liquid phase of N-channel MOSFET/ChemFET microdevices using saturation mode. *Sensors Actuators, B Chem.* **2013**, *176*, 379–385, doi:10.1016/j.snb.2012.09.091.
183. Hotel, O.; Poli, J. P.; Mer-Calfati, C.; Scorsone, E.; Saada, S. A review of algorithms for SAW sensors e-nose based volatile compound identification. *Sensors Actuators, B Chem.* **2018**, *255*, 2472–2482, doi:10.1016/j.snb.2017.09.040.
184. Lacour, V.; Herth, E.; Lardet-Vieudrin, F.; Dubowski, J. J.; Leblois, T. GaAs based on bulk acoustic wave sensor for biological molecules detection. *Procedia Eng.* **2015**, *120*, 721–726, doi:10.1016/j.proeng.2015.08.772.
185. Alev, O.; Sarıca, N.; Özdemir, O.; Arslan, L. Ç.; Büyükköse, S.; Öztürk, Z. Z. Cu-doped ZnO nanorods based QCM sensor for hazardous gases. *J. Alloys Compd.* **2020**, *826*, 154177, doi:10.1016/j.jallcom.2020.154177.
186. Matatagui, D.; Kolokoltsev, O. V; Qureshi, N.; Mejía-Uriarte, E. V; Saniger, J. M. Magnonic gas sensor based on magnetic nanoparticles. *J. Name* **2013**, *00*, 1–3, doi:10.1039/x0xx00000x.
187. Shinde, P. V.; Rout, C. S. Magnetic gas sensing: working principles and recent developments. *Nanoscale Adv.* **2021**, *3*, 1551–1568, doi:10.1039/d0na00826e.
188. Shankar, P.; Balaguru, J. Gas sensing mechanism of metal oxides: The role of ambient atmosphere, type of semiconductor and gases - A review. *Sci. Lett. J.* **2015**, *4*, 18.
189. Dosimetry, R. ¿Qué es el nivel de Fermi en semiconductores? Definición Available

## Referencias

- online: <https://www.radiation-dosimetry.org/es/que-es-el-nivel-de-fermi-en-semiconductores-definicion/> (accessed on May 31, 2021).
190. Sureshkumar, N.; Dutta, A. Environmental Gas Sensors Based on Nanostructured Thin Films. In *Multilayer Thin Films - Versatile Applications for Materials Engineering*; IntechOpen, 2020.
  191. Miller, D. R.; Akbar, S. A. Nano-Heterostructure Metal Oxide Gas Sensors: Opportunities and Challenges. In *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*; Elsevier, 2020.
  192. Tschurl, M. Semiconductor/metal (oxide) hybrid materials for applications in photocatalysis. In *Encyclopedia of Interfacial Chemistry: Surface Science and Electrochemistry*; Elsevier, 2018; pp. 573–580 ISBN 9780128098943.
  193. Hyperphysics Fermi level and Fermi function Available online: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Solids/Fermi.html> (accessed on May 31, 2021).
  194. Monereo Cuscó, O. Gas sensors based on carbon nanofibers: a low power consumption approach, 2016.
  195. Rogado, J. L. Desarrollo de sistemas olfativos artificiales para el análisis sensorial de vinos, Universidad Complutense de Madrid, 2005.
  196. Maier, J. *Physical Chemistry of Ionic Materials*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005; ISBN 9780470020227.
  197. Santos Blanco, J. P. Análisis y modelos de los mecanismos de detección de gases contaminantes urbanos con sensores de estado sólido, Universidad Complutense de Madrid, 1995.
  198. Oprea, A.; Degler, D.; Barsan, N.; Hemeryck, A.; Rebholz, J. Basics of semiconducting metal oxide-based gas sensors. In *Gas Sensors Based on Conducting Metal Oxides: Basic Understanding, Technology and Applications*; Elsevier, 2018; pp. 61–165 ISBN 9780128112243.
  199. Kohl, D. Oxidic Semiconductor Gas Sensors. In *Gas Sensors*; Springer Netherlands, 1992; pp. 43–88.
  200. Kannan, S.; Rieth, L.; Solzbacher, F. NO<sub>x</sub> sensitivity of In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> thin film layers with and without promoter layers at high temperatures. *Sensors Actuators, B Chem.* **2010**, *149*, 8–19, doi:10.1016/j.snb.2010.06.042.
  201. Korotcenkov, G. Gas response control through structural and chemical modification of metal oxide films: State of the art and approaches. *Sensors Actuators, B Chem.* **2005**, *107*, 209–232, doi:10.1016/j.snb.2004.10.006.
  202. Teichner, S. J. Recent studies in hydrogen and oxygen spillover and their impact on catalysis. *Appl. Catal.* **1990**, *62*, 1–10, doi:10.1016/S0166-9834(00)82232-0.
  203. Liu, C.; Kuang, Q.; Xie, Z.; Zheng, L. The effect of noble metal (Au, Pd and Pt) nanoparticles on the gas sensing performance of SnO<sub>2</sub>-based sensors: a case study on the {221} high-index faceted SnO<sub>2</sub> octahedra. *CrystEngComm* **2015**, *17*, 6308–6313,

## Referencias

- doi:10.1039/c5ce01162k.
204. Kolmakov, A.; Klenov, D. O.; Lilach, Y.; Stemmer, S.; Moskovitst, M. Enhanced gas sensing by individual SnO<sub>2</sub> nanowires and nanobelts functionalized with Pd catalyst particles. *Nano Lett.* **2005**, *5*, 667–673, doi:10.1021/nl050082v.
  205. Fu, Q.; Wagner, T. Interaction of nanostructured metal overlayers with oxide surfaces. *Surf. Sci. Rep.* **2007**, *62*, 431–498, doi:10.1016/j.surfrep.2007.07.001.
  206. Neri, G. First fifty years of chemoresistive gas sensors. *Chemosensors* **2015**, *3*, 1–20, doi:10.3390/chemosensors3010001.
  207. Seiyama, T.; Kato, A.; Fujiishi, K.; Nagatani, M. A New Detector for Gaseous Components Using Semiconductive Thin Films. *Anal. Chem.* **1962**, *34*, 1502–1503, doi:10.1021/ac60191a001.
  208. Yamazoe, N. New approaches for improving semiconductor gas sensors. *Sensors Actuators B. Chem.* **1991**, *5*, 7–19, doi:10.1016/0925-4005(91)80213-4.
  209. Almasan, V.; Gaeumann, T.; Lazar, M.; Marginean, P.; Aldea, N. Hydrogen spillover effect over the oxide surfaces in supported nickel catalysts. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1997**, *109*, 547–552, doi:10.1016/s0167-2991(97)80443-0.
  210. Park, J.; Lee, S.; Kim, H. E.; Cho, A.; Kim, S.; Ye, Y.; Han, J. W.; Lee, H.; Jang, J. H.; Lee, J. Investigation of the Support Effect in Atomically Dispersed Pt on WO<sub>3-x</sub> for Utilization of Pt in the Hydrogen Evolution Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 16038–16042, doi:10.1002/anie.201908122.
  211. Abideen, Z. U.; Kim, J. H.; Lee, J. H.; Kim, J. Y.; Mirzaei, A.; Kim, H. W.; Kim, S. S. Electrospun metal oxide composite nanofibers gas sensors: A review. *J. Korean Ceram. Soc.* **2017**, *54*, 366–379, doi:10.4191/kcers.2017.54.5.12.
  212. Abideen, Z. U.; Park, J. Y.; Kim, H. W.; Kim, S. S. Graphene-loaded tin oxide nanofibers: Optimization and sensing performance. *Nanotechnology* **2017**, *28*, 035501, doi:10.1088/1361-6528/28/3/035501.
  213. Sun, D.; Luo, Y.; Debliquy, M.; Zhang, C. Graphene-enhanced metal oxide gas sensors at room temperature: A review. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2018**, *9*, 2832–2844, doi:10.3762/bjnano.9.264.
  214. Qi, W.; Li, W.; Sun, Y.; Guo, J.; Xie, D.; Cai, L.; Zhu, H.; Xiang, L.; Ren, T. Influence of low-dimension carbon-based electrodes on the performance of SnO<sub>2</sub> nanofiber gas sensors at room temperature. *Nanotechnology* **2019**, *30*, 345503–345503, doi:10.1088/1361-6528/ab1ec0.
  215. Lee, J. H.; Katoch, A.; Choi, S. W.; Kim, J. H.; Kim, H. W.; Kim, S. S. Extraordinary improvement of gas-sensing performances in SnO<sub>2</sub> nanofibers due to creation of local p - N heterojunctions by loading reduced graphene oxide nanosheets. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 3101–3109, doi:10.1021/am5071656.
  216. Xiao, Y.; Yang, Q.; Wang, Z.; Zhang, R.; Gao, Y.; Sun, P.; Sun, Y.; Lu, G. Improvement of NO<sub>2</sub> gas sensing performance based on discoid tin oxide modified by reduced graphene oxide. *Sensors Actuators, B Chem.* **2016**, *227*, 419–426, doi:10.1016/j.snb.2015.11.051.

## Referencias

217. Sánchez-Vicente, C.; Santos, J. P.; Lozano, J.; Sayago, I.; Sanjurjo, J. L.; Azabal, A.; Ruiz-Valdepeñas, S. Graphene-Doped Tin Oxide Nanofibers and Nanoribbons as Gas Sensors to Detect Biomarkers of Different Diseases through the Breath. *Sensors MDPI* **2020**, *20*, 7223, doi:10.3390/s20247223.
218. Sharma, A.; Tomar, M.; Gupta, V. Enhanced response characteristics of SnO<sub>2</sub> thin film based NO<sub>2</sub> gas sensor integrated with nanoscaled metal oxide clusters. *Sensors Actuators, B Chem.* **2013**, *181*, 735–742, doi:10.1016/j.snb.2013.01.074.
219. Ruhland, B.; Becker, T.; Müller, G. Gas-kinetic interactions of nitrous oxides with SnO<sub>2</sub> surfaces. *Sensors Actuators, B Chem.* **1998**, *50*, 85–94, doi:10.1016/S0925-4005(98)00160-9.
220. Aguir, K.; Bernardini, S.; Lawson, B.; Fiorido, T. Trends in metal oxide thin films: Synthesis and applications of tin oxide. In *Tin Oxide Materials*; Elsevier, 2020; pp. 219–246.
221. Jeng, C. C.; Chong, P. J. H.; Chiu, C. C.; Jiang, G. J.; Lin, H. J.; Wu, R. J.; Wu, C. H. A dynamic equilibrium method for the SnO<sub>2</sub>-based ozone sensors using UV-LED continuous irradiation. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *195*, 702–706, doi:10.1016/j.snb.2014.01.034.
222. Prades, J. D.; Jimenez-Diaz, R.; Hernandez-Ramirez, F.; Barth, S.; Cirera, A.; Romano-Rodriguez, A.; Mathur, S.; Morante, J. R. Equivalence between thermal and room temperature UV light-modulated responses of gas sensors based on individual SnO<sub>2</sub> nanowires. *Sensors Actuators, B Chem.* **2009**, *140*, 337–341, doi:10.1016/j.snb.2009.04.070.
223. Comini, E.; Faglia, G.; Sberveglieri, G. UV light activation of tin oxide thin films for NO<sub>2</sub> sensing at low temperatures. *Sensors Actuators, B Chem.* **2001**, *78*, 73–77, doi:10.1016/S0925-4005(01)00796-1.
224. Haridas, D.; Chowdhuri, A.; Sreenivas, K.; Gupta, V. Enhanced room temperature response of SnO<sub>2</sub> thin film sensor loaded with Pt catalyst clusters under UV radiation for LPG. *Sensors Actuators, B Chem.* **2011**, *153*, 152–157, doi:10.1016/j.snb.2010.10.024.
225. Ao, D.; Ichimura, M. UV irradiation effects on hydrogen sensors based on SnO<sub>2</sub> thin films fabricated by the photochemical deposition. *Solid. State. Electron.* **2012**, *69*, 1–3, doi:10.1016/j.sse.2011.11.024.
226. Camagni, P.; Faglia, G.; Galinetto, P.; Perego, C.; Samoggia, G.; Sberveglieri, G. Photosensitivity activation of SnO<sub>2</sub> thin film gas sensors at room temperature. *Sensors Actuators B Chem.* **1996**, *31*, 99–103, doi:10.1016/b978-0-444-82312-0.50046-3.
227. Ponzoni, A.; Comini, E.; Concina, I.; Ferroni, M.; Falasconi, M.; Gobbi, E.; Sberveglieri, V.; Sberveglieri, G. Nanostructured metal oxide gas sensors, a survey of applications carried out at SENSOR lab, brescia (Italy) in the security and food quality fields. *Sensors (Switzerland)* **2012**, *12*, 17023–17045, doi:10.3390/s121217023.
228. Ponzoni, A.; Baratto, C.; Cattabiani, N.; Falasconi, M.; Galstyan, V.; Nunez-Carmona, E.; Rigoni, F.; Sberveglieri, V.; Zambotti, G.; Zappa, D. Metal oxide gas sensors, a survey of selectivity issues addressed at the SENSOR lab, Brescia (Italy). *Sensors (Switzerland)*

## Referencias

- 2017**, *17*, 714, doi:10.3390/s17040714.
229. Song, Y. G.; Shim, Y. S.; Suh, J. M.; Noh, M. S.; Kim, G. S.; Choi, K. S.; Jeong, B.; Kim, S.; Jang, H. W.; Ju, B. K.; Kang, C. Y. Ionic-Activated Chemiresistive Gas Sensors for Room-Temperature Operation. *Small* **2019**, *15*, 1902065, doi:10.1002/smll.201902065.
230. McAleer, J. F.; Moseley, P. T.; Norris, J. O. W.; Williams, D. E. Tin dioxide gas sensors. Part 1. - Aspects of the surface chemistry revealed by electrical conductance variations. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **1987**, *83*, 1323–1346, doi:10.1039/F19878301323.
231. Harrison, P. G.; Willett, M. J. Tin oxide surfaces. Part 20. - Electrical properties of tin(IV) oxide gel: Nature of the surface species controlling the electrical conductance in air as a function of temperature. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **1989**, *85*, 1921–1932, doi:10.1039/F19898501921.
232. Yamazoe, N.; Fuchigami, J.; Kishikawa, M.; Seiyama, T. Interactions of tin oxide surface with O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>. *Surf. Sci.* **1979**, *86*, 335–344, doi:10.1016/0039-6028(79)90411-4.
233. Barsan, N.; Weimar, U. Conduction model of metal oxide gas sensors. *J. Electroceramics* **2001**, *7*, 143–167, doi:10.1023/A:1014405811371.
234. Qin, L.; Xu, J.; Dong, X.; Pan, Q.; Cheng, Z.; Xiang, Q.; Li, F. The template-free synthesis of square-shaped SnO<sub>2</sub> nanowires: The temperature effect and acetone gas sensors. *Nanotechnology* **2008**, *19*, doi:10.1088/0957-4484/19/18/185705.
235. Jinkawa, T.; Sakai, G.; Tamaki, J.; Miura, N.; Yamazoe, N. Relationship between ethanol gas sensitivity and surface catalytic property of tin oxide sensors modified with acidic or basic oxides. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *155*, 193–200, doi:10.1016/S1381-1169(99)00334-9.
236. Joshi, R. K.; Kruis, F. E. Influence of Ag particle size on ethanol sensing of SnO<sub>1.8</sub>: Ag nanoparticle films: A method to develop parts per billion level gas sensors. *Appl. Phys. Lett.* **2006**, *89*, 153116, doi:10.1063/1.2360245.
237. Seiyama *Chemical Sensor Technology*; Elsevier Science Ltd, 1988;
238. Morrison, S. R. *The Chemical Physics of Surfaces*; Springer US, 1990;
239. Hervieu, M.; Cox, P. A. The Surface Science of Metal Oxides. *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 91–92, doi:10.1002/adma.19950070122.
240. Kannan, P. K.; Saraswathi, R.; Rayappan, J. B. B. A highly sensitive humidity sensor based on DC reactive magnetron sputtered zinc oxide thin film. *Sensors Actuators, A Phys.* **2010**, *164*, 8–14, doi:10.1016/j.sna.2010.09.006.
241. Hossein-Babaei, F.; Rahbarpour, S. Alteration of pore size distribution by sol-gel impregnation for dynamic range and sensitivity adjustment in Kelvin condensation-based humidity sensors. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *191*, 572–578, doi:10.1016/j.snb.2013.10.032.
242. Faia, P. M.; Furtado, C. S. Effect of composition on electrical response to humidity of TiO<sub>2</sub>:ZnO sensors investigated by impedance spectroscopy. *Sensors Actuators, B Chem.*

## Referencias

- 2013**, 181, 720–729, doi:10.1016/j.snb.2013.02.027.
243. Sohn, J. H.; Atzeni, M.; Zeller, L.; Pioggia, G. Characterisation of humidity dependence of a metal oxide semiconductor sensor array using partial least squares. *Sensors Actuators, B Chem.* **2008**, 131, 230–235, doi:10.1016/j.snb.2007.11.009.
244. Mahdavi, H.; Rahbarpour, S.; Hosseini-Golgoob, S. M.; Jamaati, H. Reducing the destructive effect of ambient humidity variations on gas detection capability of a temperature modulated gas sensor by calcium chloride. *Sensors Actuators, B Chem.* **2021**, 331, 129091, doi:10.1016/j.snb.2020.129091.
245. Boyle, J. F.; Jones, K. A. The effects of CO, water vapor and surface temperature on the conductivity of a SnO<sub>2</sub> gas sensor. *J. Electron. Mater.* **1977**, 6, 717–733, doi:10.1007/BF02660346.
246. Gardner, J. W.; Hines, E. L.; Tang, H. C. Detection of vapours and odours from a multisensor array using pattern-recognition techniques Part 2. Artificial neural networks. *Sensors Actuators B. Chem.* **1992**, 9, 9–15, doi:10.1016/0925-4005(92)80187-3.
247. Gardner, J. W. Detection of vapours and odours from a multisensor array using pattern recognition Part 1. Principal component and cluster analysis. *Sensors Actuators B. Chem.* **1991**, 4, 109–115, doi:10.1016/0925-4005(91)80185-M.
248. Jurs, P. C.; Bakken, G. A.; McClelland, H. E. Computational methods for the analysis of chemical sensor array data from volatile analytes. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2649–2678, doi:10.1021/cr9800964.
249. Vasiliev, R. B.; Romyantseva, M. N.; Ryabova, L. I.; Akimov, B. A.; Labeau, M.; Langlet, M.; Gaskov, A. M. Memory effect and its switching by electric field in solid-state gas sensors. *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.* **2000**, 77, 106–109, doi:10.1016/S0921-5107(00)00479-7.
250. Vasilev, R. B.; Romyantseva, M. N.; Ryabova, L. I.; Akimov, B. A.; Gaskov, A. M.; Labeau, M.; Langlet, M. Electric-field-controlled memory effect in heterostructures for gas sensors. *Tech. Phys. Lett.* **1999**, 25, 471–474, doi:10.1134/1.1262531.
251. Sokal, R. R.; Rohlf, F. J. The comparison of dendrograms by objective methods. *Taxon* **1962**, 11, 33–40, doi:10.2307/1217208.
252. Suárez, J. I.; Arroyo, P.; Lozano, J.; Herrero, J. L.; Padilla, M. Bluetooth gas sensing module combined with smartphones for air quality monitoring. *Chemosphere* **2018**, 205, 618–626, doi:10.1016/j.chemosphere.2018.04.154.
253. Wu, Y.; Huo, D.; Hou, C.; Fa, H.; Yang, M.; Luo, X. Colorimetric artificial nose for identification of breath volatile organic compounds of patients with lung cancer. *Chem. Res. Chinese Univ.* **2014**, 30, 572–577, doi:10.1007/s40242-014-4005-2.
254. Jain, A. K.; Murty, M. N.; Flynn, P. J. Data clustering: A review. In *ACM Computing Surveys*; 1999; Vol. 31, pp. 264–323.
255. Ripley, B. D. *Complements to Pattern Recognition and Neural Networks*. Press **1996**.

## Referencias

256. Yang, Z. R.; Yang, Z. Artificial Neural Networks. In *Comprehensive Biomedical Physics*; Elsevier, 2014; Vol. 6, pp. 1–17 ISBN 9780444536327.
257. Coelho, L.; de Almeida, J. M. M. M.; Santos, J. L.; Ferreira, R. A. S.; André, P. S.; Viegas, D. Sensing Structure Based on Surface Plasmon Resonance in Chemically Etched Single Mode Optical Fibres. *Plasmonics* **2015**, *10*, 319–327, doi:10.1007/s11468-014-9811-3.
258. Betancourt, G. Las máquinas de soporte vectorial (SVMs). *Red Rev. Científicas América Lat.* **2005**, *XI*, 67–72.
259. UC3M Análisis Discriminante Lineal. Introducción al Análisis Discriminante 2019, 25.
260. Hange, A. Target Prediction using Single-layer Perceptron and Multilayer Perceptron Available online: <https://medium.com/nerd-for-tech/flux-prediction-using-single-layer-perceptron-and-multilayer-perceptron-cf82c1341c33> (accessed on May 31, 2021).
261. Santos, J. P.; Cabellos, J. M.; Arroyo, T.; Horrillo, M. C. Portable electronic nose to discriminate artificial aged wine from barrel-aged wine. In *AIP Conference Proceedings*; American Institute of Physics AIP, 2011; Vol. 1362, pp. 171–173.
262. UC3M Herramientas de extracción de información: Redes neuronales 2019, 76.
263. Dragonieri, S.; Schot, R.; Mertens, B. J. A.; Le Cessie, S.; Gauw, S. A.; Spanevello, A.; Resta, O.; Willard, N. P.; Vink, T. J.; Rabe, K. F.; Bel, E. H.; Sterk, P. J. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *120*, 856–862, doi:10.1016/J.JACI.2007.05.043.
264. Santonico, M.; Zompanti, A.; Vernile, C.; Pennazza, G.; Brinkman, P.; Wagener, A. H.; Sterk, P. J.; D'Amico, A.; Montuschi, P. An investigation on e-nose platform relevance to respiratory diseases. *Proc. IEEE Sensors* **2014**, *2014-Decem*, 688–690, doi:10.1109/ICSENS.2014.6985092.
265. Brinkman, P.; Pol, M. A. van de; Gerritsen, M. G.; Bos, L. D.; Dekker, T.; Smids, B. S.; Sinha, A.; Majoor, C. J.; Sneebouer, M. M.; Knobel, H. H.; Vink, T. J.; Jongh, F. H. de; Lutter, R.; Sterk, P. J.; Fens, N. Exhaled breath profiles in the monitoring of loss of control and clinical recovery in asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2017**, *12*, 3218–3221, doi:10.1111/ijlh.12426.
266. Cavaleiro Rufo, J.; Paciência, I.; Mendes, F. C.; Farraia, M.; Rodolfo, A.; Silva, D.; de Oliveira Fernandes, E.; Delgado, L.; Moreira, A. Exhaled breath condensate volatilome allows sensitive diagnosis of persistent asthma. *Allergy* **2018**, *0–3*, doi:10.1111/all.13596.
267. Capuano, R.; Santonico, M.; Martinelli, E.; Pennazza, G.; Paolesse, R.; Bergamini, A.; Cazzola, M.; Ciapriani, C.; Di Natale, C.; D'Amico, A. COPD diagnosis by a gas sensor array. *Procedia Eng.* **2010**, *5*, 484–487, doi:10.1016/j.proeng.2010.09.152.
268. Hattesoehl, A. D. M.; Jörres, R. A.; Dressel, H.; Schmid, S.; Vogelmeier, C.; Greulich, T.; Noeske, S.; Bals, R.; Koczulla, A. R. Discrimination between COPD patients with and without alpha 1-antitrypsin deficiency using an electronic nose. *Respirology* **2011**, *16*, 1258–1264, doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02047.x.
269. Dymerski, T.; Gebicki, J.; Wiśniewska, P.; Śliwińska, M.; Wardencki, W.; Namieśnik, J.

## Referencias

- Application of the electronic nose technique to differentiation between model mixtures with COPD markers. *Sensors (Switzerland)* **2013**, *13*, 5008–5027, doi:10.3390/s130405008.
270. Bofan, M.; Mores, N.; Baron, M.; Dabrowska, M.; Valente, S.; Schmid, M.; Trov , A.; Conforto, S.; Zini, G.; Cattani, P.; Fuso, L.; Mautone, A.; Mondino, C.; Pagliari, G.; D’Alessio, T.; Montuschi, P. Within-day and between-day repeatability of measurements with an electronic nose in patients with COPD. *J. Breath Res.* **2013**, *7*, 017103, doi:10.1088/1752-7155/7/1/017103.
271. Bos, L. D. J.; Schultz, M. J.; Sterk, P. J. Exhaled breath profiling for diagnosing acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm. Med.* **2014**, *14*, 72, doi:10.1186/1471-2466-14-72.
272. Dragonieri, S.; Brinkman, P.; Mouw, E.; Zwinderman, A. H.; Carrat , P.; Resta, O.; Sterk, P. J.; Jonkers, R. E. An electronic nose discriminates exhaled breath of patients with untreated pulmonary sarcoidosis from controls. *Respir. Med.* **2013**, *107*, 1073–1078, doi:10.1016/J.RMED.2013.03.011.
273. Paff, T.; van der Schee, M. P.; Daniels, J. M. A.; Pals, G.; Postmus, P. E.; Sterk, P. J.; Haarman, E. G. Exhaled molecular profiles in the assessment of cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *J. Cyst. Fibros.* **2013**, *12*, 454–460, doi:10.1016/J.JCF.2012.12.010.
274. Di Natale, C.; Macagnano, A.; Martinelli, E.; Paolesse, R.; D’Arcangelo, G.; Roscioni, C.; Finazzi-Agr , A.; D’Amico, A. Lung cancer identification by the analysis of breath by means of an array of non-selective gas sensors. *Biosens. Bioelectron.* **2003**, *18*, 1209–1218, doi:10.1016/S0956-5663(03)00086-1.
275. Machado, R. F.; Laskowski, D.; Deffenderfer, O.; Burch, T.; Zheng, S.; Mazzone, P. J.; Mekhail, T.; Jennings, C.; Stoller, J. K.; Pyle, J.; Duncan, J.; Dweik, R. A.; Erzurum, S. C. Detection of Lung Cancer by Sensor Array Analyses of Exhaled Breath. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171*, 1286–1291, doi:10.1164/rccm.200409-1184OC.
276. Dragonieri, S.; Annema, J. T.; Schot, R.; van der Schee, M. P. C.; Spanevello, A.; Carrat , P.; Resta, O.; Rabe, K. F.; Sterk, P. J. An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer* **2009**, *64*, 166–170, doi:10.1016/j.lungcan.2008.08.008.
277. Dragonieri, S.; Van Der Schee, M. P.; Massaro, T.; Schiavulli, N.; Brinkman, P.; Pinca, A.; Carrat , P.; Spanevello, A.; Resta, O.; Musti, M.; Sterk, P. J. An electronic nose distinguishes exhaled breath of patients with Malignant Pleural Mesothelioma from controls. *Lung Cancer* **2012**, *75*, 326–331, doi:10.1016/j.lungcan.2011.08.009.
278. American Cancer Society Estad sticas importantes sobre el c ncer de pulm n Available online: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html> (accessed on Jan 15, 2021).
279. Hockstein, N. G.; Thaler, E. R.; Lin, Y.; Lee, D. D.; Hanson, C. W. Correlation of pneumonia score with electronic nose signature: A prospective study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **2005**, *114*, 504–508, doi:10.1177/000348940511400702.
280. Chiu, S.; Member, S.; Wang, J.; Chang, K.; Chang, T.; Wang, C.; Chang, C.; Tang, C.; Chen,

## Referencias

- C.; Shih, C.; Kuo, H.; Wang, L.; Chen, H.; Hsieh, C.; Chang, M.; Liu, Y.; Chen, T.; Yang, C.; Chiueh, H. A Fully Integrated Nose-on-a-Chip for Rapid Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* **2015**, *8*, 2015, doi:10.1109/TBCAS.2014.2377754.
281. Schnabel, R. M.; Boumans, M. L. L.; Smolinska, A.; Stobberingh, E. E.; Kaufmann, R.; Roekaerts, P. M. H. J.; Bergmans, D. C. J. J. Electronic nose analysis of exhaled breath to diagnose ventilator-associated pneumonia. *Respir. Med.* **2015**, *109*, 1454–1459, doi:10.1016/j.rmed.2015.09.014.
282. Pavlou, A. K.; Magan, N.; Jones, J. M.; Brown, J.; Klatser, P.; Turner, A. P. F. Detection of Mycobacterium tuberculosis (TB) in vitro and in situ using an electronic nose in combination with a neural network system. *Biosens. Bioelectron.* **2004**, *20*, 538–544, doi:10.1016/j.bios.2004.03.002.
283. Fend, R.; Kolk, A. H. J.; Bessant, C.; Buijters, P.; Klatser, P. R.; Woodman, A. C. Prospects for clinical application of electronic-nose technology to early detection of Mycobacterium tuberculosis in culture and sputum. *J. Clin. Microbiol.* **2006**, *44*, 2039–2045, doi:10.1128/JCM.01591-05.
284. Bruins, M.; Rahim, Z.; Bos, A.; Van De Sande, W. W. J.; Endtz, H. P.; Van Belkum, A. Diagnosis of active tuberculosis by e-nose analysis of exhaled air. *Tuberculosis* **2013**, *93*, 232–238, doi:10.1016/j.tube.2012.10.002.
285. Coronel Teixeira, R.; Rodríguez, M.; Jiménez de Romero, N.; Bruins, M.; Gómez, R.; Yntema, J. B.; Chaparro Abente, G.; Gerritsen, J. W.; Wiegerinck, W.; Pérez Bejerano, D.; Magis-Escurra, C. The potential of a portable, point-of-care electronic nose to diagnose tuberculosis. *J. Infect.* **2017**, *75*, 441–447, doi:10.1016/j.jinf.2017.08.003.
286. Zetola, N. M.; Modongo, C.; Matsiri, O.; Tamuhla, T.; Mbongwe, B.; Matlhagela, K.; Sepako, E.; Catini, A.; Sirugo, G.; Martinelli, E.; Paolesse, R.; Di Natale, C. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile compound patterns in exhaled breath samples. *J. Infect.* **2017**, *74*, 367–376, doi:10.1016/j.jinf.2016.12.006.
287. Mohamed, E. I.; Mohamed, M. A.; Moustafa, M. H.; Abdel-Mageed, S. M.; Moro, A. M.; Baess, A. I.; El-Kholy, S. M. Qualitative analysis of biological tuberculosis samples by an electronic nose-based artificial neural network. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2017**, *21*, 810–817, doi:10.5588/ijtld.16.0677.
288. Saasa, V.; Malwela, T.; Beukes, M.; Mokgotho, M.; Liu, C.-P.; Mwakikunga, B. Sensing Technologies for Detection of Acetone in Human Breath for Diabetes Diagnosis and Monitoring. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **2018**, *8*, doi:10.3390/diagnostics8010012.
289. Dragonieri, S.; Quaranta, V. N.; Carratu, P.; Ranieri, T.; Resta, O. Exhaled breath profiling by electronic nose enabled discrimination of allergic rhinitis and extrinsic asthma. *Biomarkers* **2018**, *0*, 1–24, doi:10.1080/1354750X.2018.1508307.
290. Niu, G.; Zhao, C.; Gong, H.; Hu, Y.; Zhang, Y.; Zhou, Z.; Tao, T. H.; Wang, F. A Micro-Hotplate for Mems-Based H<sub>2</sub>s Sensor. In *2019 20th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems and Eurosensors XXXIII, TRANSDUCERS 2019 and EUROSENSORS XXXIII*; Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2019; pp. 1153–1156.

## Referencias

291. Nazemi, H.; Joseph, A.; Park, J.; Emadi, A. Advanced Micro- and Nano-Gas Sensor Technology: A Review. *Sensors MDPI* **2019**, *19*, 1285, doi:10.3390/s19061285.
292. Ruffer, D.; Hoehne, F.; Bühler, J. New Digital Metal-Oxide (MOx) Sensor Platform. *Sensors MDPI* **2018**, *18*, 1052, doi:10.3390/s18041052.
293. Cardinali, G. C.; Dori, L.; Fiorini, M.; Sayago, I.; Faglia, G.; Perego, C.; Sberveglieri, G.; Liberali, V.; Maloberti, F.; Tonietto, D. A Smart Sensor System for Carbon Monoxide Detection. *Analog Integr. Circuits Signal Process.* **1997**, *14*, 275–296, doi:10.1023/A:1008250204824.
294. Horrillo, M. C.; Martí, J.; Matatagui, D.; Santos, J. P.; Sayago, I.; Gutiérrez, J.; Martín-Fernandez, I.; Ivanov, P.; Gracia, I.; Cané, C. Single-walled carbon nanotube microsensors for nerve agent simulant detection. *Sensors Actuators, B Chem.* **2011**, *157*, 253–259, doi:10.1016/j.snb.2011.03.059.
295. Masa, Sergio; Robés, Diego; Hontanon, Esther; Lozano, Jesús; Eqtesadi, Siamak; Narros, A. Graphene-Tin Oxide Composite Nanofibers for Low Temperature Detection of NO. In *Conference: Sixth International Conference on Sensors and Electronic Instrumentation Advances (SEIA 2020)*; 2020.
296. Masa, S.; Mena, M. J.; Hontañón, E.; Lozano, J.; Eqtesadi, S.; Narros, A. Electrospray printing of graphene layers for chemiresistive gas sensors. In *7th International Electronic Conference on Sensors and Applications*; MDPI AG, 2020.
297. Santos, J. P.; Sayago, I.; Aleixandre, M. Air quality monitoring using nanosensors. In *Nanomaterials for Air Remediation*; Elsevier, 2020; pp. 9–31 ISBN 9780128188224.
298. Asha, A. B.; Narain, R. Nanomaterials properties. In *Polymer Science and Nanotechnology*; Elsevier, 2020; pp. 343–359.
299. Kreyling, W. G.; Semmler-Behnke, M.; Chaudhry, Q. A complementary definition of nanomaterial. *Nano Today* **2010**, *5*, 165–168, doi:10.1016/j.nantod.2010.03.004.
300. Vanalakar, S. A.; Patil, V. L.; Harale, N. S.; Vhanalakar, S. A.; Gang, M. G.; Kim, J. Y.; Patil, P. S.; Kim, J. H. Controlled growth of ZnO nanorod arrays via wet chemical route for NO<sub>2</sub> gas sensor applications. *Sensors Actuators, B Chem.* **2015**, *221*, 1195–1201, doi:10.1016/j.snb.2015.07.084.
301. Stoycheva, T.; Annanouch, F. E.; Gràcia, I.; Llobet, E.; Blackman, C.; Correig, X.; Vallejos, S. Micromachined gas sensors based on tungsten oxide nanoneedles directly integrated via aerosol assisted CVD. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *198*, 210–218, doi:10.1016/j.snb.2014.03.040.
302. Vallejos, S.; Gràcia, I.; Bravo, J.; Figueras, E.; Hubálek, J.; Cané, C. Detection of volatile organic compounds using flexible gas sensing devices based on tungsten oxide nanostructures functionalized with Au and Pt nanoparticles. *Talanta* **2015**, *139*, 27–34, doi:10.1016/j.talanta.2015.02.034.
303. Wang, L.; Gao, J.; Wu, B.; Kan, K.; Xu, S.; Xie, Y.; Li, L.; Shi, K. Designed Synthesis of In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Beads@TiO<sub>2</sub>-In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Composite Nanofibers for High Performance NO<sub>2</sub> Sensor at Room Temperature. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 27152–27159, doi:10.1021/acsami.5b09496.

## Referencias

304. Diao, K.; Huang, Y.; Zhou, M.; Zhang, J.; Tang, Y.; Wang, S.; Liu, T.; Cui, X. Selectively enhanced sensing performance for oxidizing gases based on ZnO nanoparticle-loaded electrospun SnO<sub>2</sub> nanotube heterostructures. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28419–28427, doi:10.1039/c6ra03061k.
305. Kim, S. J.; Koh, H. J.; Ren, C. E.; Kwon, O.; Maleski, K.; Cho, S. Y.; Anasori, B.; Kim, C. K.; Choi, Y. K.; Kim, J.; Gogotsi, Y.; Jung, H. T. Metallic Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub> MXene Gas Sensors with Ultrahigh Signal-to-Noise Ratio. *ACS Nano* **2018**, *12*, 986–993, doi:10.1021/acsnano.7b07460.
306. Sangeetha, M.; Madhan, D. Ultra sensitive molybdenum disulfide (MoS<sub>2</sub>)/graphene based hybrid sensor for the detection of NO<sub>2</sub> and formaldehyde gases by fiber optic clad modified method. *Opt. Laser Technol.* **2020**, *127*, 106193, doi:10.1016/j.optlastec.2020.106193.
307. NuevasTecnologíasMateriales Clasificación nano materiales Available online: <https://nuevastecnologiasymateriales.com/clasificacion-de-los-nano-materiales/> (accessed on Apr 22, 2021).
308. Saleh, T. A.; Gupta, V. K. Synthesis, Classification, and Properties of Nanomaterials. In *Nanomaterial and Polymer Membranes*; Elsevier, 2016; pp. 83–133.
309. Chen, X.; Selloni, A. Introduction: Titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanomaterials. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9281–9282, doi:10.1021/cr500422r.
310. Kunwar, P.; Hassinen, J.; Bautista, G.; Ras, R. H. A.; Toivonen, J. Direct laser writing of photostable fluorescent silver nanoclusters in polymer films. *ACS Nano* **2014**, *8*, 11165–11171, doi:10.1021/nn5059503.
311. Park, H. J.; Shin, D. J.; Yu, J. Categorization of Quantum Dots, Clusters, Nanoclusters, and Nanodots. *J. Chem. Educ.* **2021**, doi:10.1021/acs.jchemed.0c01403.
312. Jin, R. Atomically precise metal nanoclusters: Stable sizes and optical properties. *Nanoscale* **2015**, *7*, 1549–1565, doi:10.1039/c4nr05794e.
313. Lim, S. Y.; Shen, W.; Gao, Z. Carbon quantum dots and their applications. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 362–381, doi:10.1039/c4cs00269e.
314. Gong, S.; Cheng, W. One-Dimensional Nanomaterials for Soft Electronics. *Adv. Electron. Mater.* **2017**, *3*, 1600314, doi:10.1002/aelm.201600314.
315. Hamzan, N. binti; Bin Ng, C. Y.; Sadri, R.; Lee, M. K.; Chang, L. J.; Tripathi, M.; Dalton, A.; Goh, B. T. Controlled physical properties and growth mechanism of manganese silicide nanorods. *J. Alloys Compd.* **2021**, *851*, 156693, doi:10.1016/j.jallcom.2020.156693.
316. Hadeif, F. An Introduction to Nanomaterials. In; Springer, Cham, 2018; pp. 1–58.
317. Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. Electric field in atomically thin carbon films. *Science (80-. )*. **2004**, *306*, 666–669, doi:10.1126/science.1102896.
318. Akbari, E.; Jahanbin, K.; Afroozeh, A.; Yupapin, P.; Buntat, Z. Brief review of monolayer molybdenum disulfide application in gas sensor. *Phys. B Condens. Matter* **2018**, *545*,

## Referencias

- 510–518, doi:10.1016/j.physb.2018.06.033.
319. Wang, T.; Huang, D.; Yang, Z.; Xu, S.; He, G.; Li, X.; Hu, N.; Yin, G.; He, D.; Zhang, L. A Review on Graphene-Based Gas/Vapor Sensors with Unique Properties and Potential Applications. *Nano-Micro Lett.* **2016**, *8*, 95–119, doi:10.1007/s40820-015-0073-1.
320. Sur, U. K.; Saha, A.; Datta, A.; Ankamwar, B.; Surti, F.; Roy, S. D.; Roy, D. Synthesis and characterization of stable aqueous dispersions of graphene. *Bull. Mater. Sci.* **2016**, *39*, 159–165, doi:10.1007/s12034-015-0893-0.
321. Cao, Y.; Fatemi, V.; Demir, A.; Fang, S.; Tomarken, S. L.; Luo, J. Y.; Sanchez-Yamagishi, J. D.; Watanabe, K.; Taniguchi, T.; Kaxiras, E.; Ashoori, R. C.; Jarillo-Herrero, P. Correlated insulator behaviour at half-filling in magic-angle graphene superlattices. *Nature* **2018**, *556*, 80–84, doi:10.1038/nature26154.
322. Choi, Y. S.; Yoo, J. M.; Hong, B. H. Structure and properties of graphene. In *Graphene for Flexible Lighting and Displays*; Elsevier, 2019; pp. 5–26 ISBN 9780081024829.
323. Wang, C.; Wang, Y.; Yang, Z.; Hu, N. Review of recent progress on graphene-based composite gas sensors. *Ceram. Int.* **2021**, doi:10.1016/j.ceramint.2021.02.144.
324. Castro Neto, A. H.; Guinea, F.; Peres, N. M. R.; Novoselov, K. S.; Geim, A. K. The electronic properties of graphene. *Rev. Mod. Phys.* **2009**, *81*, 109–162, doi:10.1103/RevModPhys.81.109.
325. Geim, A. K.; Novoselov, K. S. The rise of graphene. *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 183–191, doi:10.1038/nmat1849.
326. Kukovecz, Á.; Kozma, G.; Kónya, Z. Multi-walled carbon nanotubes. In *Springer Handbook of Nanomaterials*; Springer Berlin Heidelberg, 2013; pp. 147–188 ISBN 9783642205958.
327. Zeng, W. J.; Li, C.; Feng, Y.; Zeng, S. H.; Fu, B. X.; Zhang, X. L. Carboxylated multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs-COOH)-intercalated graphene oxide membranes for highly efficient treatment of organic wastewater. *J. Water Process Eng.* **2021**, *40*, 101901, doi:10.1016/j.jwpe.2020.101901.
328. Rashad, M.; Pan, F.; Tang, A.; Asif, M.; Aamir, M. Synergetic effect of graphene nanoplatelets (GNPs) and multi-walled carbon nanotube (MW-CNTs) on mechanical properties of pure magnesium. *J. Alloys Compd.* **2014**, *603*, 111–118, doi:10.1016/j.jallcom.2014.03.038.
329. Nanotube & Carbon Fiber Overview. The World of Nanoscience Available online: <https://worldofnanoscience.weebly.com/nanotube--carbon-fiber-overview.html> (accessed on Jun 2, 2021).
330. Zhang, Z.; Fraser, A.; Ye, S.; Merle, G.; Barralet, J. Top-down bottom-up graphene synthesis. *Nano Futur.* **2019**, *3*, 042003, doi:10.1088/2399-1984/ab4eff.
331. Sáenz De Jubera Muñoz, R. Modificación de Filtros de Grafito con material Grafénico mediante Depósito Electroforético Instituto Nacional del Carbón, Universidad de Oviedo, 2015.

## Referencias

332. García Martínez, V. Estudio de la estabilidad del óxido de grafeno con el tiempo, Universidad de Oviedo, 2017.
333. Mehdipour, H.; Ostrikov, K. Kinetics of low-pressure, low-temperature graphene growth: Toward single-layer, single-crystalline structure. *ACS Nano* **2012**, *6*, 10276–10286, doi:10.1021/nn3041446.
334. Kim, K. S.; Zhao, Y.; Jang, H.; Lee, S. Y.; Kim, J. M.; Kim, K. S.; Ahn, J. H.; Kim, P.; Choi, J. Y.; Hong, B. H. Large-scale pattern growth of graphene films for stretchable transparent electrodes. *Nature* **2009**, *457*, 706–710, doi:10.1038/nature07719.
335. Butler, S. Z.; Hollen, S. M.; Cao, L.; Cui, Y.; Gupta, J. A.; Gutiérrez, H. R.; Heinz, T. F.; Hong, S. S.; Huang, J.; Ismach, A. F.; Johnston-Halperin, E.; Kuno, M.; Plashnitsa, V. V.; Robinson, R. D.; Ruoff, R. S.; Salahuddin, S.; Shan, J.; Shi, L.; Spencer, M. G.; Terrones, M.; Windl, W.; Goldberger, J. E. Progress, challenges, and opportunities in two-dimensional materials beyond graphene. *ACS Nano* **2013**, *7*, 2898–2926, doi:10.1021/nn400280c.
336. Riedl, C.; Starke, U.; Bernhardt, J.; Franke, M.; Heinz, K. Structural properties of the graphene-SiC interface as a key for the preparation of homogeneous large-terrace graphene surfaces. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **2007**, *76*, 245406, doi:10.1103/PhysRevB.76.245406.
337. Zhang, B.; Lee, W. H.; Piner, R.; Kholmanov, I.; Wu, Y.; Li, H.; Ji, H.; Ruoff, R. S. Low-temperature chemical vapor deposition growth of graphene from toluene on electropolished copper foils. *ACS Nano* **2012**, *6*, 2471–2476, doi:10.1021/nn204827h.
338. Inagaki, M.; Kim, Y. A.; Endo, M. Graphene: Preparation and structural perfection. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 3280–3294, doi:10.1039/c0jm02991b.
339. Liu, R.; Arabale, G.; Kim, J.; Sun, K.; Lee, Y.; Ryu, C.; Lee, C. Graphene oxide membrane for liquid phase organic molecular separation. *Carbon N. Y.* **2014**, *77*, 933–938, doi:10.1016/j.carbon.2014.06.007.
340. Miglietta, M. L.; Alfano, B.; Santos, J. P.; Sayago, I.; Polichetti, T.; Massera, E.; Veneri, P. D.; Di Francia, G.; Sanchez, C.; Lozano, J. Outstanding NO<sub>2</sub> Sensing Performance of Sensors Based on TiO<sub>2</sub>/Graphene Hybrid. In *Lecture Notes in Electrical Engineering*; Springer, 2020; Vol. 629, pp. 349–355.
341. Chen, D.; Feng, H.; Li, J. Graphene oxide: Preparation, functionalization, and electrochemical applications. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6027–6053, doi:10.1021/cr300115g.
342. Hummers, W. S.; Offeman, R. E. Preparation of Graphitic Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1339, doi:10.1021/ja01539a017.
343. Dreyer, D. R.; Park, S.; Bielawski, C. W.; Ruoff, R. S. The chemistry of graphene oxide. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 228–240, doi:10.1039/b917103g.
344. Wu, Z.; Luo, Z.; Shen, Y.; Zhao, W.; Wang, W.; Nan, H.; Guo, X.; Sun, L.; Wang, X.; You, Y.; Ni, Z. Defects as a factor limiting carrier mobility in WSe<sub>2</sub>: A spectroscopic investigation. *Nano Res.* **2016**, *9*, 3622–3631, doi:10.1007/s12274-016-1232-5.

## Referencias

345. Morimoto, N.; Kubo, T.; Nishina, Y. Tailoring the oxygen content of graphite and reduced graphene oxide for specific applications. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–8, doi:10.1038/srep21715.
346. Naguib, M.; Mochalin, V. N.; Barsoum, M. W.; Gogotsi, Y. 25th Anniversary Article: MXenes: A New Family of Two-Dimensional Materials. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 992–1005, doi:10.1002/adma.201304138.
347. Naguib, M.; Kurtoglu, M.; Presser, V.; Lu, J.; Niu, J.; Heon, M.; Hultman, L.; Gogotsi, Y.; Barsoum, M. W. Two-Dimensional Nanocrystals Produced by Exfoliation of Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub>. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 4248–4253, doi:10.1002/adma.201102306.
348. Deshmukh, K.; Kovářík, T.; Khadheer Pasha, S. K. State of the art recent progress in two dimensional MXenes based gas sensors and biosensors: A comprehensive review. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *424*, 213514, doi:10.1016/j.ccr.2020.213514.
349. Peng, J.; Chen, X.; Ong, W. J.; Zhao, X.; Li, N. Surface and Heterointerface Engineering of 2D MXenes and Their Nanocomposites: Insights into Electro- and Photocatalysis. *Chem* **2019**, *5*, 18–50, doi:10.1016/j.chempr.2018.08.037.
350. Natu, V.; Pai, R.; Sokol, M.; Carey, M.; Kalra, V.; Barsoum, M. W. 2D Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>z</sub> MXene Synthesized by Water-free Etching of Ti<sub>3</sub>AlC<sub>2</sub> in Polar Organic Solvents. *Chem* **2020**, *6*, 616–630, doi:10.1016/j.chempr.2020.01.019.
351. Anasori, B.; Lukatskaya, M. R.; Gogotsi, Y. 2D metal carbides and nitrides (MXenes) for energy storage. *Nat. Rev. Mater.* **2017**, *2*, 1–17, doi:10.1038/natrevmats.2016.98.
352. Ghidui, M.; Lukatskaya, M. R.; Zhao, M. Q.; Gogotsi, Y.; Barsoum, M. W. Conductive two-dimensional titanium carbide “clay” with high volumetric capacitance. *Nature* **2015**, *516*, 78–81, doi:10.1038/nature13970.
353. Splendiani, A.; Sun, L.; Zhang, Y.; Li, T.; Kim, J.; Chim, C.-Y.; Galli, G.; Wang, F. Emerging Photoluminescence in Monolayer MoS<sub>2</sub>. **2010**, doi:10.1021/nl903868w.
354. Turnlund, J. R.; Friberg, L. T. Molybdenum. In *Handbook on the Toxicology of Metals*; Elsevier Inc., 2007; pp. 731–741 ISBN 9780123694133.
355. Donarelli, M.; Ottaviano, L. 2d materials for gas sensing applications: A review on graphene oxide, MoS<sub>2</sub>, WS<sub>2</sub> and phosphorene. *Sensors MDPI* **2018**, *18*, 3638, doi:10.3390/s18113638.
356. Kang, K.; Chen, S.; Yang, E.-H. Synthesis of transition metal dichalcogenides. In *Synthesis, Modeling, and Characterization of 2D Materials, and Their Heterostructures*; Elsevier, 2020; pp. 247–264.
357. He, Z.; Que, W. Molybdenum disulfide nanomaterials: Structures, properties, synthesis and recent progress on hydrogen evolution reaction. *Appl. Mater. Today* **2016**, *3*, 23–56, doi:10.1016/j.apmt.2016.02.001.
358. Donarelli, M.; Prezioso, S.; Perrozzi, F.; Bisti, F.; Nardone, M.; Giancaterini, L.; Cantalini, C.; Ottaviano, L. Response to NO<sub>2</sub> and other gases of resistive chemically exfoliated MoS<sub>2</sub>-based gas sensors. *Sensors Actuators, B Chem.* **2015**, *207*, 602–613, doi:10.1016/j.snb.2014.10.099.

## Referencias

359. Buzea, C.; Pacheco, I. Electrical Properties of Nanowires and Nanofibers. In *Handbook of Nanofibers*; Springer International Publishing, 2019; pp. 557–618.
360. Gao, H.; Jia, H.; Bierer, B.; Wöllenstein, J.; Lu, Y.; Palzer, S. Scalable gas sensors fabrication to integrate metal oxide nanoparticles with well-defined shape and size. *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, *249*, 639–646, doi:10.1016/j.snb.2017.04.031.
361. Barsan, N.; Schweizer-Berberich, M.; Göpel, W. Fundamental and practical aspects in the design of nanoscaled SnO<sub>2</sub> gas sensors: A status report. *Fresenius. J. Anal. Chem.* **1999**, *365*, 287–304, doi:10.1007/s002160051490.
362. Das, S.; Jayaraman, V. SnO<sub>2</sub>: A comprehensive review on structures and gas sensors. *Prog. Mater. Sci.* **2014**, *66*, 112–255, doi:10.1016/j.pmatsci.2014.06.003.
363. Kumar, R.; Al-Dossary, O.; Kumar, G.; Umar, A. Zinc oxide nanostructures for NO<sub>2</sub> gas-sensor applications: A review. *Nano-Micro Lett.* **2015**, *7*, 97–120, doi:10.1007/s40820-014-0023-3.
364. Kang, Y.; Yu, F.; Zhang, L.; Wang, W.; Chen, L.; Li, Y. Review of ZnO-based nanomaterials in gas sensors. *Solid State Ionics* **2021**, *360*, 115544, doi:10.1016/j.ssi.2020.115544.
365. Bindra, P.; Hazra, A. Selective detection of organic vapors using TiO<sub>2</sub> nanotubes based single sensor at room temperature. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *290*, 684–690, doi:10.1016/j.snb.2019.03.115.
366. Moon, J.; Park, J. A.; Lee, S. J.; Zyung, T.; Kim, I. D. Pd-doped TiO<sub>2</sub> nanofiber networks for gas sensor applications. *Sensors Actuators, B Chem.* **2010**, *149*, 301–305, doi:10.1016/j.snb.2010.06.033.
367. Chinh, N. D.; Quang, N. D.; Lee, H.; Hien, T. T.; Hieu, N. M.; Kim, D.; Kim, C.; Kim, D. NO gas sensing kinetics at room temperature under UV light irradiation of In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanostructures. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, doi:10.1038/srep35066.
368. Deng, Y. Applications of Semiconducting Metal Oxides Gas Sensors. In *Semiconducting Metal Oxides for Gas Sensing*; Springer Singapore, 2019; pp. 195–241.
369. Ihokura, K.; Watson, J. *The Stannic Oxide Gas Sensor Principles and Applications*; Taylor&FrancisGroup, 1994; ISBN 9780367449513.
370. Yamazoe, N.; Miura, N. New Approaches in the Design of Gas Sensors. In *Gas Sensors*; Springer Netherlands, 1992; pp. 1–42.
371. Moseley, P. T. Materials selection for semiconductor gas sensors. *Sensors Actuators B. Chem.* **1992**, *6*, 149–156, doi:10.1016/0925-4005(92)80047-2.
372. Deshwal, M.; Arora, A. Enhanced acetone detection using Au doped ZnO thin film sensor. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **2018**, *29*, 15315–15320, doi:10.1007/s10854-018-8805-x.
373. Li, Y.; Song, S.; Lian, X. X.; Shan, L. X.; Zhou, Q. J. High Performance Acetone Sensor Based on Au Modified ZnO Nanosheets Fabricated via Solvothermal and Ultrasonic Reduction Method. *J. Electron. Mater.* **2020**, *49*, 7435–7442, doi:10.1007/s11664-020-08546-4.

## Referencias

374. Yang, M.; Zhang, S.; Qu, F.; Gong, S.; Wang, C.; Qiu, L.; Yang, M.; Cheng, W. High performance acetone sensor based on ZnO nanorods modified by Au nanoparticles. *J. Alloys Compd.* **2019**, *797*, 246–252, doi:10.1016/j.jallcom.2019.05.101.
375. Huang, J.; Zhou, J.; Liu, Z.; Li, X.; Geng, Y.; Tian, X.; Du, Y.; Qian, Z. Enhanced acetone-sensing properties to ppb detection level using Au/Pd-doped ZnO nanorod. *Sensors Actuators, B Chem.* **2020**, *310*, 127129, doi:10.1016/j.snb.2019.127129.
376. Wang, P.; Dong, T.; Jia, C.; Yang, P. Ultrasensitive acetone-gas sensor based ZnO flowers functionalized by Au nanoparticle loading on certain facet. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *288*, 1–11, doi:10.1016/j.snb.2019.02.095.
377. Wang, S.; Zhao, Y.; Huang, J.; Wang, Y.; Kong, F.; Wu, S.; Zhang, S.; Huang, W. Preparation and CO gas-sensing behavior of Au-doped SnO<sub>2</sub> sensors. *Vacuum* **2006**, *81*, 394–397, doi:10.1016/j.vacuum.2006.05.004.
378. Guo, J.; Zhang, J.; Gong, H.; Ju, D.; Cao, B. Au nanoparticle-functionalized 3D SnO<sub>2</sub> microstructures for high performance gas sensor. *Sensors Actuators, B Chem.* **2016**, *226*, 266–272, doi:10.1016/j.snb.2015.11.140.
379. Bahrami, B.; Khodadadi, A.; Kazemeini, M.; Mortazavi, Y. Enhanced CO sensitivity and selectivity of gold nanoparticles-doped SnO<sub>2</sub> sensor in presence of propane and methane. *Sensors Actuators, B Chem.* **2008**, *133*, 352–356, doi:10.1016/j.snb.2008.02.034.
380. Chinh, N. D.; Hien, T. T.; Do Van, L.; Hieu, N. M.; Quang, N. D.; Lee, S. M.; Kim, C.; Kim, D. Adsorption/desorption kinetics of nitric oxide on zinc oxide nano film sensor enhanced by light irradiation and gold-nanoparticles decoration. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *281*, 262–272, doi:10.1016/j.snb.2018.10.113.
381. Nilabh, A.; Sen, S.; Narjinary, M.; Kundu, S. A novel ppm level ethanol sensor based on La loaded ITO impregnated with Pd and Sb additives. *Microchem. J.* **2020**, *158*, 105146, doi:10.1016/j.microc.2020.105146.
382. Chiou, B. S.; Li, J. J.; Duh, J. G. Characteristics of Pd-doped tin oxide ceramics in response to CO gas. *J. Electron. Mater.* **1988**, *17*, 485–492, doi:10.1007/BF02652098.
383. Xiao, L.; Xu, S.; Yu, G.; Liu, S. Efficient hierarchical mixed Pd/SnO<sub>2</sub> porous architecture deposited microheater for low power ethanol gas sensor. *Sensors Actuators, B Chem.* **2018**, *255*, 2002–2010, doi:10.1016/j.snb.2017.08.216.
384. Wang, Q.; Wang, C.; Sun, H.; Sun, P.; Wang, Y.; Lin, J.; Lu, G. Microwave assisted synthesis of hierarchical Pd/SnO<sub>2</sub> nanostructures for CO gas sensor. *Sensors Actuators, B Chem.* **2016**, *222*, 257–263, doi:10.1016/j.snb.2015.07.115.
385. Barbosa, M. S.; Suman, P. H.; Kim, J. J.; Tuller, H. L.; Varela, J. A.; Orlandi, M. O. Gas sensor properties of Ag- and Pd-decorated SnO micro-disks to NO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> and CO: Catalyst enhanced sensor response and selectivity. *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, *239*, 253–261, doi:10.1016/j.snb.2016.07.157.
386. Pan, F.; Lin, H.; Zhai, H.; Miao, Z.; Zhang, Y.; Xu, K.; Guan, B.; Huang, H.; Zhang, H. Pd-doped TiO<sub>2</sub> film sensors prepared by premixed stagnation flames for CO and NH<sub>3</sub> gas sensing. *Sensors Actuators, B Chem.* **2018**, *261*, 451–459,

## Referencias

- doi:10.1016/j.snb.2018.01.173.
387. Dhongade, V.; Sharma, L.; Kahandal, A.; Aiyer, R. C.; Rajdeo, K.; Tagad, C. Pd doped SnO<sub>2</sub> based room temperature operable resistive sensor for the detection of ethanol vapors. *Mater. Today Proc.* **2021**, doi:10.1016/j.matpr.2020.12.973.
388. Lee, S.; Sun, G. J.; Lee, J. K.; Hyun, S. K.; Lee, C. Enhanced ethanol gas sensing performance of the networked Pd, In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-codecorated ZnO nanorod sensor. *J. Korean Phys. Soc.* **2017**, *71*, 494–499, doi:10.3938/jkps.71.494.
389. Cao, P.; Yang, Z.; Navale, S. T.; Han, S.; Liu, X.; Liu, W.; Lu, Y.; Stadler, F. J.; Zhu, D. Ethanol sensing behavior of Pd-nanoparticles decorated ZnO-nanorod based chemiresistive gas sensors. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *298*, 126850, doi:10.1016/j.snb.2019.126850.
390. Epifani, M.; Kaciulis, S.; Mezzi, A.; Zhang, T.; Arbiol, J.; Siciliano, P.; Landström, A.; Concina, I.; Moumen, A.; Comini, E.; Xiangfeng, C. Rhodium as efficient additive for boosting acetone sensing by TiO<sub>2</sub> nanocrystals. Beyond the classical view of noble metal additives. *Sensors Actuators, B Chem.* **2020**, *319*, 128338, doi:10.1016/j.snb.2020.128338.
391. Kou, X.; Xie, N.; Chen, F.; Wang, T.; Guo, L.; Wang, C.; Wang, Q.; Ma, J.; Sun, Y.; Zhang, H.; Lu, G. Superior acetone gas sensor based on electrospun SnO<sub>2</sub> nanofibers by Rh doping. *Sensors Actuators, B Chem.* **2018**, *256*, 861–869, doi:10.1016/j.snb.2017.10.011.
392. Mousavi, H.; Mortazavi, Y.; Khodadadi, A. A.; Saberi, M. H.; Alirezaei, S. Enormous enhancement of Pt/SnO<sub>2</sub> sensors response and selectivity by their reduction, to CO in automotive exhaust gas pollutants including CO, NO<sub>x</sub> and C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>. *Appl. Surf. Sci.* **2021**, *546*, 149120, doi:10.1016/j.apsusc.2021.149120.
393. Selvakumar, D.; Rajeshkumar, P.; Dharmaraj, N.; Kumar, N. S. NO<sub>2</sub> Gas sensing properties of hydrothermally prepared platinum doped indium oxide nanoparticles. In *Materials Today: Proceedings*; Elsevier Ltd, 2016; Vol. 3, pp. 1725–1729.
394. Hyodo, T.; Goto, T.; Takamori, M.; Ueda, T.; Shimizu, Y. Effects of Pt loading onto SnO<sub>2</sub> electrodes on CO-sensing properties and mechanism of potentiometric gas sensors utilizing an anion-conducting polymer electrolyte. *Sensors Actuators, B Chem.* **2019**, *300*, 127041, doi:10.1016/j.snb.2019.127041.
395. Wang, Q.; Bao, L.; Cao, Z.; Li, C.; Li, X.; Liu, F.; Sun, P.; Lu, G. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of Pt/SnO<sub>2</sub> gas sensor for CO detection. *Chinese Chem. Lett.* **2020**, *31*, 2029–2032, doi:10.1016/j.cclet.2019.12.007.
396. Kang, K. S.; Lee, S. P. CO gas sensors operating at room temperature. *J. Mater. Sci.* **2003**, *38*, 4319–4323, doi:10.1023/A:1026383031931.
397. Wang, K.; Zhao, T.; Lian, G.; Yu, Q.; Luan, C.; Wang, Q.; Cui, D. Room temperature CO sensor fabricated from Pt-loaded SnO<sub>2</sub> porous nanosolid. *Sensors Actuators, B Chem.* **2013**, *184*, 33–39, doi:10.1016/j.snb.2013.04.054.
398. Wang, L.; Wang, Y.; Yu, K.; Wang, S.; Zhang, Y.; Wei, C. A novel low temperature gas sensor based on Pt-decorated hierarchical 3D SnO<sub>2</sub> nanocomposites. *Sensors Actuators*,

## Referencias

- B Chem.* **2016**, *232*, 91–101, doi:10.1016/j.snb.2016.02.135.
399. Liu, B.; Luo, Y.; Li, K.; Wang, H.; Gao, L.; Duan, G. Room-Temperature NO<sub>2</sub> Gas Sensing with Ultra-Sensitivity Activated by Ultraviolet Light Based on SnO<sub>2</sub> Monolayer Array Film. *Adv. Mater. Interfaces* **2019**, *6*, 1900376, doi:10.1002/admi.201900376.
400. Gates, B. D.; Xu, Q.; Stewart, M.; Ryan, D.; Willson, C. G.; Whitesides, G. M. New Approaches to Nanofabrication: Molding, Printing, and Other Techniques. **2005**, doi:10.1021/cr030076o.
401. Ando, Y.; Miyake, K.; Mizuno, A.; Korenaga, A.; Nakano, M.; Mano, H. Fabrication of nanostripe surface structure by multilayer film deposition combined with micropatterning. *Nanotechnology* **2010**, *21*, 095304, doi:10.1088/0957-4484/21/9/095304.
402. Ariga, K.; Li, M.; Richards, G. J.; Hill, J. P. Nanoarchitectonics: A conceptual paradigm for design and synthesis of dimension-controlled functional nanomaterials. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2011**, *11*, 1–13, doi:10.1166/jnn.2011.3839.
403. Biswas, A.; Bayer, I. S.; Biris, A. S.; Wang, T.; Dervishi, E.; Faupel, F. Advances in top-down and bottom-up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2012**, *170*, 2–27, doi:10.1016/j.cis.2011.11.001.
404. Salem, D. R. Electrospinning of nanofibers and the charge injection method. In *Nanofibers and Nanotechnology in Textiles*; Elsevier Ltd, 2007; pp. 3–21 ISBN 9781845691059.
405. García Alija, S. Electrohydrodynamic spraying for the production of metal powder. *UniversidadComillas* **1995**.
406. Zhakin, A. I. Electrohydrodynamics. *Physics-Uspokhi* **2012**, *55*, 465–488, doi:10.3367/ufne.0182.201205b.0495.
407. Auffan, M.; Santaella, C.; Thiéry, A.; Paillès, C.; Rose, J.; Achouak, W.; Thill, A.; Masion, A.; Wiesner, M.; Bottero, J.-Y. Electrohydrodynamic Forming. In *Encyclopedia of Nanotechnology*; Springer Netherlands, 2016; pp. 1024–1024.
408. Duque Sánchez, L. M.; Rodríguez, L.; López, M. Electrospinning : la era de las nanofibras. *Rev. Iberoam. Polímeros* **2013**, *14*, 10–27.
409. Gugulothu, D.; Barhoum, A.; Nerella, R.; Ajmer, R.; Bechelany, M. Fabrication of Nanofibers: Electrospinning and Non-electrospinning Techniques. In *Handbook of Nanofibers*; Bechelany, A., Mikhael, B., Makhlof, A. S., Eds.; Springer Nature, 2019; pp. 45–73 ISBN 9783319536545.
410. Muñoz, N. R. Análisis experimental de procesos de atomización de líquidos basados en campos hidrodinámicos y electrohidrodinámicos, 2015.
411. Zhu, N.; Che, X. Biofabrication of Tissue Scaffolds. In *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*; InTech, 2013.
412. Gamo Sánchez, M. Sensores de nanofibras de dióxido de estaño para la detección de dióxido de nitrógeno, Universidad Politécnica de Madrid, Consejo Superior de

## Referencias

- Investigaciones Científicas, 2018.
413. Detlefsen, A. Electro spray Ionization (ESI) Available online: <https://medium.com/pitt-undergraduate-science-writing/electrospray-ionization-esi-f74d5725336b> (accessed on May 31, 2021).
  414. Garoz Gómez, D. Flujos con superficies libres. Electro spray y generación de burbujas, Universidad Politécnica de Madrid, 2010.
  415. Barnocky, G.; Davis, R. H. The influence of pressure-dependent density and viscosity on the elasto hydrodynamic collision and rebound of two spheres. *J. Fluid Mech.* **1989**, *209*, 501–519, doi:10.1017/S0022112089003198.
  416. Batchelor, G. K. *An Introduction to Fluid Dynamics*; Cambridge University Press, 2000;
  417. Theimaging source DMK 23UP1300 monochrome industrial camera Available online: <https://www.theimaging source.com/> (accessed on Apr 21, 2021).
  418. New Era Pump Systems Available online: <http://www.syringepump.com/> (accessed on Apr 18, 2021).
  419. Neubert, S.; Pliszka, D.; Góra, A.; Jaworek, A.; Wintermantel, E.; Ramakrishna, S. Focused deposition of electro spun polymer fibers. *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, *125*, 820–827, doi:10.1002/app.35578.
  420. Santos, J.; Fernández, M.; Fontecha, J.; Matatagui, D.; Sayago, I.; Horrillo, M.; Gracia, I. Nanocrystalline Tin Oxide Nanofibers Deposited by a Novel Focused Electro spinning Method. Application to the Detection of TATP Precursors. *Sensors* **2014**, *14*, 24231–24243, doi:10.3390/s141224231.
  421. Sánchez-Vicente, C.; Santos, J. P.; Lozano, J.; Sayago, I.; Sanjurjo, J. L.; Azabal, A.; Ruiz-Valdepeñas, S. Graphene-Doped Tin Oxide Nanofibers and Nanoribbons as Gas Sensors to Detect Biomarkers of Different Diseases through the Breath. *Sensors* **2020**, *20*, 7223, doi:10.3390/s20247223.
  422. Masschelein-Kleiner, L. *Los solventes*; Centro Nacional de Conservación y Restauración: Santiago de Chile, 2004; ISBN 9562441660.
  423. Theengineeringtoolbox Fluids Latent Heat of Evaporation Available online: [https://www.engineeringtoolbox.com/fluids-evaporation-latent-heat-d\\_147.html](https://www.engineeringtoolbox.com/fluids-evaporation-latent-heat-d_147.html) (accessed on May 4, 2021).
  424. Labchem Isopropyl alcohol IPA Available online: <https://www.labchem.com/> (accessed on May 4, 2021).
  425. Pierson, H. O. Fundamentals of Chemical Vapor Deposition. In *Handbook of Chemical Vapor Deposition (CVD)*; Elsevier, 1999; pp. 36–67.
  426. Sayago, I.; Hontañón, E.; Aleixandre, M. Preparation of tin oxide nanostructures by chemical vapor deposition. In *Tin Oxide Materials*; Elsevier Inc., 2020; pp. 247–280.
  427. Zervos, M.; Othonos, A.; Tsokkou, D.; Kioseoglou, J.; Pavlidou, E.; Komninou, P. Structural properties of SnO<sub>2</sub> nanowires and the effect of donor like defects on its

## Referencias

- charge distribution. *Phys. status solidi* **2013**, *210*, 226–229, doi:10.1002/pssa.201200403.
428. MKS Low Pressure Chemical Vapor Deposition Systems Available online: <https://www.mksinst.com/n/lpcvd-systems> (accessed on Apr 15, 2021).
429. Fan, Z.; Lu, J. G. Metal oxide nanowires: Fundamentals and sensor applications. In *Metal Oxide Nanomaterials for Chemical Sensors*; Springer New York, 2013; pp. 287–319 ISBN 9781461453956.
430. Sun, Q.; Pan, D.; Li, M.; Zhao, J.; Chen, P.; Lu, W.; Zou, J. In situ TEM observation of the vapor-solid-solid growth of InAs nanowires. *Nanoscale* **2020**, *12*, 11711–11717, doi:10.1039/d0nr02892d.
431. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: A bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267, doi:10.1021/ja010037z.
432. Yilbas, B. S.; Al-Sharafi, A.; Ali, H. Surfaces for Self-Cleaning. In *Self-Cleaning of Surfaces and Water Droplet Mobility*; Elsevier, 2019; pp. 45–98.
433. Sayago, I.; Fernandez, M. J.; Fontecha, J. L.; Horrillo, M. C.; Santos, J. P. Synthesis and characterization of SnO<sub>2</sub> nanowires grown by CVD for application as gas sensors. In *Proceedings of the 2015 10th Spanish Conference on Electron Devices, CDE 2015*; Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2015; p. 4.
434. Van Nguyen, C.; Bartali, R.; Crema, L.; Speranza, G. Effect of glass surface treatments on the deposition of highly transparent reduced graphene oxide films by dropcasting method. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2016**, *498*, 231–238, doi:10.1016/j.colsurfa.2016.03.051.
435. Bonn, D.; Eggers, J.; Indekeu, J.; Meunier, J. Wetting and spreading. *Rev. Mod. Phys.* **2009**, *81*, 739–805, doi:10.1103/RevModPhys.81.739.
436. Keithley 2700/7700 Available online: <https://www.tek.com/keithley> (accessed on Apr 12, 2021).
437. Rohde&Schwarz Programmable Power Supply HM7044 Available online: <https://cdn.rohde-schwarz.com/> (accessed on Apr 12, 2021).
438. FischerScientific Hamilton Jeringas Microliter Available online: <https://www.fishersci.es/> (accessed on Apr 12, 2021).
439. IntelligentLedSolutions Led infrarrojo Available online: <https://i-led.co.uk/> (accessed on Apr 21, 2021).
440. Qi, P.; Wang, J.; Wang, X.; Wang, X.; Wang, Z.; Xu, H.; Di, S.; Wang, Q.; Wang, X. Sensitive determination of fenitrothion in water samples based on an electrochemical sensor layered reduced graphene oxide, molybdenum sulfide (MoS<sub>2</sub>)-Au and zirconia films. *Electrochim. Acta* **2018**, *292*, 667–675, doi:10.1016/j.electacta.2018.09.187.
441. Zhang, D.; Sun, Y.; Jiang, C.; Zhang, Y. Room temperature hydrogen gas sensor based on palladium decorated tin oxide/molybdenum disulfide ternary hybrid via hydrothermal

## Referencias

- route. *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, *242*, 15–24, doi:10.1016/j.snb.2016.11.005.
442. Cho, B.; Yoon, J.; Lim, S. K.; Kim, A. R.; Kim, D. H.; Park, S. G.; Kwon, J. D.; Lee, Y. J.; Lee, K. H.; Lee, B. H.; Ko, H. C.; Hahm, M. G. Chemical Sensing of 2D Graphene/MoS<sub>2</sub> Heterostructure device. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 16775–16780, doi:10.1021/acsami.5b04541.
443. Shpak, A. P.; Kotrechko, S. O.; Mazilova, T. I.; Mikhailovskij, I. M. Inherent tensile strength of molybdenum nanocrystals. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2009**, *10*, 45004–45013, doi:10.1088/1468-6996/10/4/045004.
444. Perry, W. L.; Katz, J. D.; Rees, D.; Paffet, M. T.; Datye, A. K. Kinetics of the microwave-heated CO oxidation reaction over alumina-supported Pd and Pt catalysts. *J. Catal.* **1997**, *171*, 431–438, doi:10.1006/jcat.1997.1824.
445. Liu, X.; Ding, S.; Shigenobu, S.; Hojo, H.; Einaga, H. Catalyst design of Pt/TiO<sub>2</sub> microsphere for benzene oxidation under microwave irradiation. *Catal. Today* **2020**, doi:10.1016/j.cattod.2020.05.021.
446. Villani, F.; Loffredo, F.; Santos, J. P.; Sayago, I.; Aleixandre, M.; Miglietta, M. L.; Alfano, B.; Polichetti, T. Inkjet Printed Graphene-Based Nanosensors for the Detection of Nitrogen Dioxide. In *Lecture Notes in Electrical Engineering*; Springer, 2020; Vol. 629, pp. 431–436.
447. Brock, S. L. Nanostructures and Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14679–14679, doi:10.1021/ja0409457.
448. ThermoFisherScientific Scanning Electron Microscopes Available online: [https://www.thermofisher.com/es/es/home/electron-microscopy/products/scanning-electron-microscopes.html?cid=2020-ms-beacon-products-sem&utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=2020-ms-beacon-products-sem&gclid=Cj0KCQjwnueFBhChARIsAPu3YkRwXXwkrghuxAh](https://www.thermofisher.com/es/es/home/electron-microscopy/products/scanning-electron-microscopes.html?cid=2020-ms-beacon-products-sem&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=2020-ms-beacon-products-sem&gclid=Cj0KCQjwnueFBhChARIsAPu3YkRwXXwkrghuxAh) (accessed on Jun 5, 2021).
449. Wikipedia Transmission electron microscopy Available online: [https://en.wikipedia.org/wiki/Transmission\\_electron\\_microscopy](https://en.wikipedia.org/wiki/Transmission_electron_microscopy) (accessed on May 20, 2021).
450. Sigma-Aldrich Carbon Supported Copper Grids Available online: <https://www.sigmaaldrich.com/> (accessed on Jun 5, 2021).
451. ThermoFisher Energy Dispersive Spectroscopy Available online: <https://www.thermofisher.com/es/es/home/materials-science/eds-technology.html> (accessed on Jun 4, 2021).
452. ThermoScientific Thermo Scientific XPS: What is XPS Available online: <https://xpssimplified.com/whatisxps.php> (accessed on Jun 5, 2021).
453. OwlstoneMedical *Simulating human breath. The Complete Guide to Generating VOC and Humidity Calibration Standars*; 2020;
454. Owlstone Build Your Own Permeation Tubes Available online: <https://www.owlstoneinc.com/> (accessed on Apr 16, 2021).

## Referencias

455. Najmi, H.; El-Tabach, E.; Gascoïn, N.; Chetehouna, K.; Lamoot, L.; Falempin, F. Fluid flow analysis to describe the permeation process along the length of the porous tube. *Int. J. Hydrogen Energy* **2017**, *42*, 25531–25543, doi:10.1016/j.ijhydene.2017.08.132.
456. Metrology, F. Permeation Tubes applications and chemical list Available online: <https://www.finepermeation.it/permeation-tubes/applications/> (accessed on Apr 16, 2021).
457. Susaya, J.; Kim, K. H.; Cho, J. W.; Parker, D. The use of permeation tube device and the development of empirical formula for accurate permeation rate. *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 9328–9335, doi:10.1016/j.chroma.2011.11.007.
458. Owlstone OVG-4 Calibration Gas Generator Available online: <https://www.owlstoneinc.com/> (accessed on Apr 16, 2021).
459. AlicatScientific Controlador de flujo másico de gas Available online: <https://www.alicat.com/> (accessed on Apr 17, 2021).
460. AlicatScientific Cajas de conexiones multipunto Available online: <https://www.alicat.com/> (accessed on Apr 17, 2021).
461. Tektronic 6517B Electrometer/High Resistance Meter Datasheet Available online: <https://www.tek.com/> (accessed on Apr 17, 2021).
462. Keithley 6522 Available online: <https://www.tek.com/keithley> (accessed on Apr 12, 2021).
463. Su, P. G.; Yu, J. H.; Chen, I. C.; Syu, H. C.; Chiu, S. W.; Chou, T. I. Detection of ppb-level NO<sub>2</sub> gas using a portable gas-sensing system with a Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/MWCNTs/WO<sub>3</sub> sensor using a pulsed-UV-LED. *Anal. Methods* **2019**, *11*, 973–979, doi:10.1039/c8ay02500b.
464. Sayago, I.; Aleixandre, M.; Santos, J. P. Development of Tin oxide-based nanosensors for electronic nose environmental applications. *Biosensors* **2019**, *9*, doi:10.3390/bios9010021.
465. Sanchez-Vicente, C.; Santos, J. P.; Lozano, J.; Sayago, I. Hand-Held Electronic Nose to Detect Biomarkers of Diseases Through Breath. In *Lecture Notes in Electrical Engineering*; Springer, 2020; Vol. 629, pp. 43–48.
466. Arroyo, P.; Meléndez, F.; Suárez, J. I.; Herrero, J. L.; Rodríguez, S.; Lozano, J. Electronic nose with digital gas sensors connected via bluetooth to a smartphone for air quality measurements. *Sensors (Switzerland)* **2020**, *20*, 786, doi:10.3390/s20030786.
467. Nasriddinov, A.; Rumyantseva, M.; Konstantinova, E.; Marikutsa, A.; Tokarev, S.; Yaltseva, P.; Fedorova, O.; Gaskov, A. Effect of humidity on light-activated NO and NO<sub>2</sub> gas sensing by hybrid materials. *Nanomaterials* **2020**, *10*, 915, doi:10.3390/nano10050915.
468. Cho, B.; Hahm, M. G.; Choi, M.; Yoon, J.; Kim, A. R.; Lee, Y. J.; Park, S. G.; Kwon, J. D.; Kim, C. S.; Song, M.; Jeong, Y.; Nam, K. S.; Lee, S.; Yoo, T. J.; Kang, C. G.; Lee, B. H.; Ko, H. C.; Ajayan, P. M.; Kim, D. H. Charge-transfer-based gas sensing using atomic-layer MoS<sub>2</sub>. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8052, doi:10.1038/srep08052.

## Referencias

469. Jensen, I. J. T.; Ali, A.; Zeller, P.; Amati, M.; Schrade, M.; Vullum, P. E.; Muñiz, M. B.; Bisht, P.; Taniguchi, T.; Watanabe, K.; Mehta, B. R.; Gregoratti, L.; Belle, B. D. Direct Observation of Charge Transfer between NO<sub>x</sub> and Monolayer MoS<sub>2</sub> by Operando Scanning Photoelectron Microscopy. *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, doi:10.1021/acsnm.1c00137.
470. Zhang, Y.; Zeng, W.; Li, Y. Hydrothermal synthesis and controlled growth of hierarchical 3D flower-like MoS<sub>2</sub> nanospheres assisted with CTAB and their NO<sub>2</sub> gas sensing properties. *Appl. Surf. Sci.* **2018**, *455*, 276–282, doi:10.1016/j.apsusc.2018.05.224.
471. Zhao, Y.; Song, J. G.; Ryu, G. H.; Ko, K. Y.; Woo, W. J.; Kim, Y.; Kim, D.; Lim, J. H.; Lee, S.; Lee, Z.; Park, J.; Kim, H. Low-temperature synthesis of 2D MoS<sub>2</sub> on a plastic substrate for a flexible gas sensor. *Nanoscale* **2018**, *10*, 9338–9345, doi:10.1039/c8nr00108a.
472. Kibsgaard, J.; Chen, Z.; Reinecke, B. N.; Jaramillo, T. F. Engineering the surface structure of MoS<sub>2</sub> to preferentially expose active edge sites for electrocatalysis. *Nat. Mater.* **2012**, *11*, 963–969, doi:10.1038/nmat3439.
473. Rajesh, N.; Kannan, J. C.; Krishnakumar, T.; Leonardi, S. G.; Neri, G. Sensing behavior to ethanol of tin oxide nanoparticles prepared by microwave synthesis with different irradiation time. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, *194*, 96–104, doi:10.1016/j.snb.2013.12.060.
474. SigmaAldrich Tedlar Bolsa 1L Available online: <https://www.sigmaaldrich.com/> (accessed on Jun 7, 2021).
475. MedLinePlus Teofilina: MedlinePlus medicinas Available online: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a681006-es.html> (accessed on Jun 2, 2021).
476. Antileucotrienos: ¿Qué papel tienen en el tratamiento del asma y rinitis alérgica? | Familia y Salud Available online: <https://www.familiaysalud.es/sintomas-y-enfermedades/asma-y-alergia/asma/antileucotrienos-que-papel-tienen-en-el-tratamiento-del> (accessed on Jun 2, 2021).
477. Hanania, N. A.; Cazzola, M. Bronchodilators: Beta2-Agonists and Anticholinergics. In *Clinical Asthma*; Elsevier Inc., 2008; pp. 241–250 ISBN 9780323042895.
478. Filella, X.; Molina, R.; Ballesta, A. Estructura y función de las citocinas. *Med. Integr.* **2002**, *39*, 63–71.
479. NIH Definición de quimiocina Available online: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/quimiocina> (accessed on Jun 2, 2021).
480. Alcamí, J.; Rullas, J.; Bermejo, M.; Beltrán, M.; Sánchez-Palomin, S. Inmunopatología del sida. *Med. Integr.* **2001**, *37*, 428–442.
481. Martínez-Canabal, A.; Rivas-Arancibia, S. Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. *Rev Fac Med UNAM* **2005**, *48*, 8.
482. MedlinePlus Acute respiratory distress syndrome Available online: <https://medlineplus.gov/ency/article/000103.htm#:~:text=Acute respiratory distress>

## Referencias

- syndrome (ARDS,also have respiratory distress syndrome. (accessed on Feb 5, 2021).
483. Bataller, R.; Brenner, D. A. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 209–18, doi:10.1172/JCI24282.
484. Lember, M. Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2012**, *122*, 60–4, doi:10.20452/pamw.1517.
485. Electr3filo Available online: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Electr3filo.html> (accessed on May 31, 2021).
486. Fernandes, J. O.; Bernardino, C. A. R.; Braz, B. F.; Mahler, C. F.; Santelli, R. E.; Cincotto, F. H. (Bio)Sensing Materials: Quantum Dots. In *Reference Module in Biomedical Sciences*; Elsevier, 2021; p. 24.
487. Fitzer, E.; K3ochling, K. H.; Boehm, H. P.; Marsh, H. Recommended terminology for the description of carbon as a solid. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 473–506, doi:10.1351/pac199567030473.
488. Jeitschko, W.; Nowotny, H.; Benesovsky, F. Carbides of formula T<sub>2</sub>MC. *J. Less-Common Met.* **1964**, *7*, 133–138, doi:10.1016/0022-5088(64)90055-4.
489. Schuster, J. C.; Nowotny, H.; Vaccaro, C. The ternary systems: Cr–Al–C, V–Al–C, and Ti–Al–C and the behavior of H-phases (M<sub>2</sub>AlC). *J. Solid State Chem.* **1980**, *32*, 213–219, doi:10.1016/0022-4596(80)90569-1.
490. G3ller, F.; Llois, A. M. Enlace al texto completo: Propiedades electr3nicas y magn3ticas de dicalcogenuros de metales de transici3n en la nanoescala, Universidad de Buenos Aires, 2015.
491. Harreus, A. L.; Backes, R.; Eichler, J.-O.; Feuerhake, R.; J3kel, C.; Mahn, U.; Pinkos, R.; Vogelsang, R. 2-Pyrrolidone. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011.
492. Medical Cañada Agujas y jeringas Luer Lock Available online: <https://blog.medicalcanada.es/2015/10/agujas-y-jeringas-luer-lock/> (accessed on Apr 10, 2021).
493. Smith, S.; Hashemi, J.; C3zares, G.; Gonz3lez, P. A.; Carillo, L.; Bellido, J. 3. *Fundamentos de la ciencia e ingenier3a de materiales*; The McGraw-Hill, 2004; ISBN 0-07-295358-6.
494. Okamoto, H.; Schlesinger, M. E.; Mueller, E. M. Eutectic Alloy Systems. In *Alloy Phase Diagrams*; Okamoto, H., Schlesinger, M. E., Mueller, E. M., Eds.; ASM International, 2018; pp. 42–51.
495. I2C. Aprendiendo Arduino Available online: <https://aprendiendoarduino.wordpress.com/2017/07/09/i2c/> (accessed on Jun 3, 2021).
496. Brown, D. *Communicating Design: Developing Web Site Documentation for Design and Planning*; 2nd ed.; New Riders Press, 2011; ISBN 978-0321712462.

## Referencias

497. MIPI alliance MIPI Overview Available online: <https://www.mipi.org/about-us> (accessed on Apr 21, 2021).
498. Digi\_International ¿Qué es XBee? XBee.cl - Comunicación Inalámbrica para Tus Proyectos Available online: <https://xbee.cl/que-es-xbee/> (accessed on Apr 26, 2021).
499. Puertos y Buses 1: I2C y UART - Geeky Theory Available online: <https://geekytheory.com/puertos-y-buses-1-i2c-y-uart> (accessed on Jun 3, 2021).
500. Duralcor Helicoil: Qué es, dónde se usa y para qué sirve Available online: <https://duralcor.es/helicoil-que-es-donde-se-usa-y-para-que-sirve/> (accessed on Jun 4, 2021).

## 8 Anexos



### 8.1. Anexo I: programa de control de la línea de gases

En el apartado 3.7.4 se ha descrito la estructura del programa de control de la línea de gases, donde se puede observar la interfaz gráfica de usuario creada para poder configurar el proceso de medidas. En este anexo se describen los diferentes bloques del programa de control realizado con Labview.

Como se ha especificado en la estructura del programa descrita en la Figura 3.78 el software está realizado utilizando programación multihilo. El programa se compone de diferentes bucles:

- Bucle principal de control del programa.
- Bucle dedicado a interrupciones y actualización de los valores de la interfaz
- Bucles dedicados al control de los equipos (electrómetro, fuente de alimentación y caudalímetros).
- Por último, se ha creado un bucle exclusivamente para controlar el proceso de medida: determinar cuándo empiezan/acaban cada una de las fases (adsorción y desorción), encender/apagar el LED, cerrar los gases y el programa al terminar las tareas.

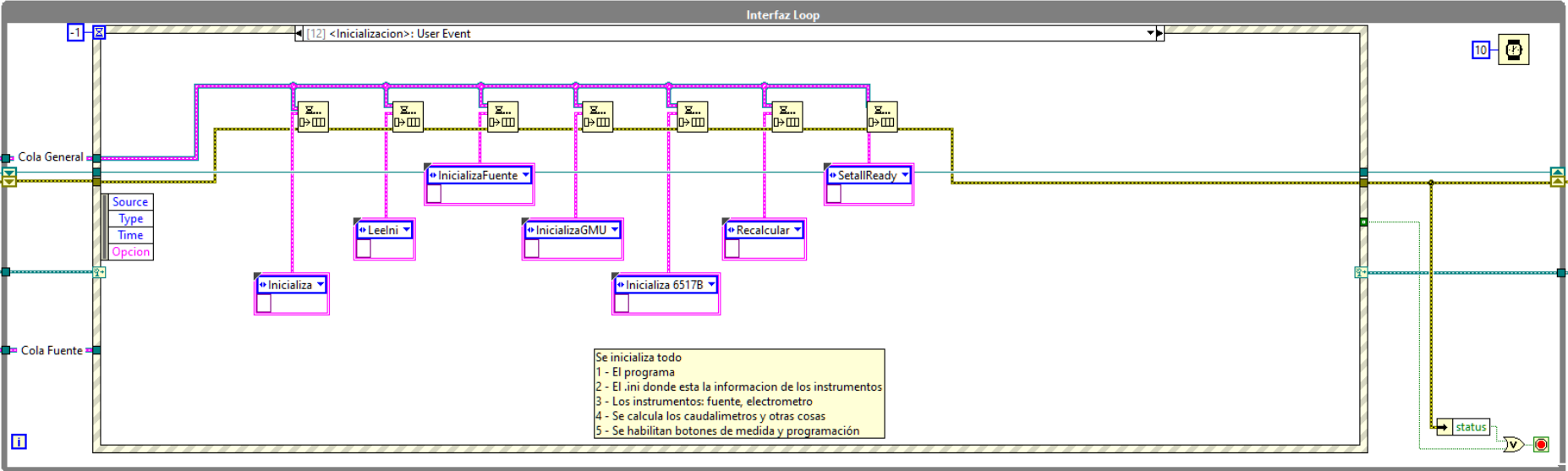


Figura 8.1. Bucle de actualización de parámetros de la interfaz gráfica e interrupciones

Anexo I: programa de control de la línea de gases

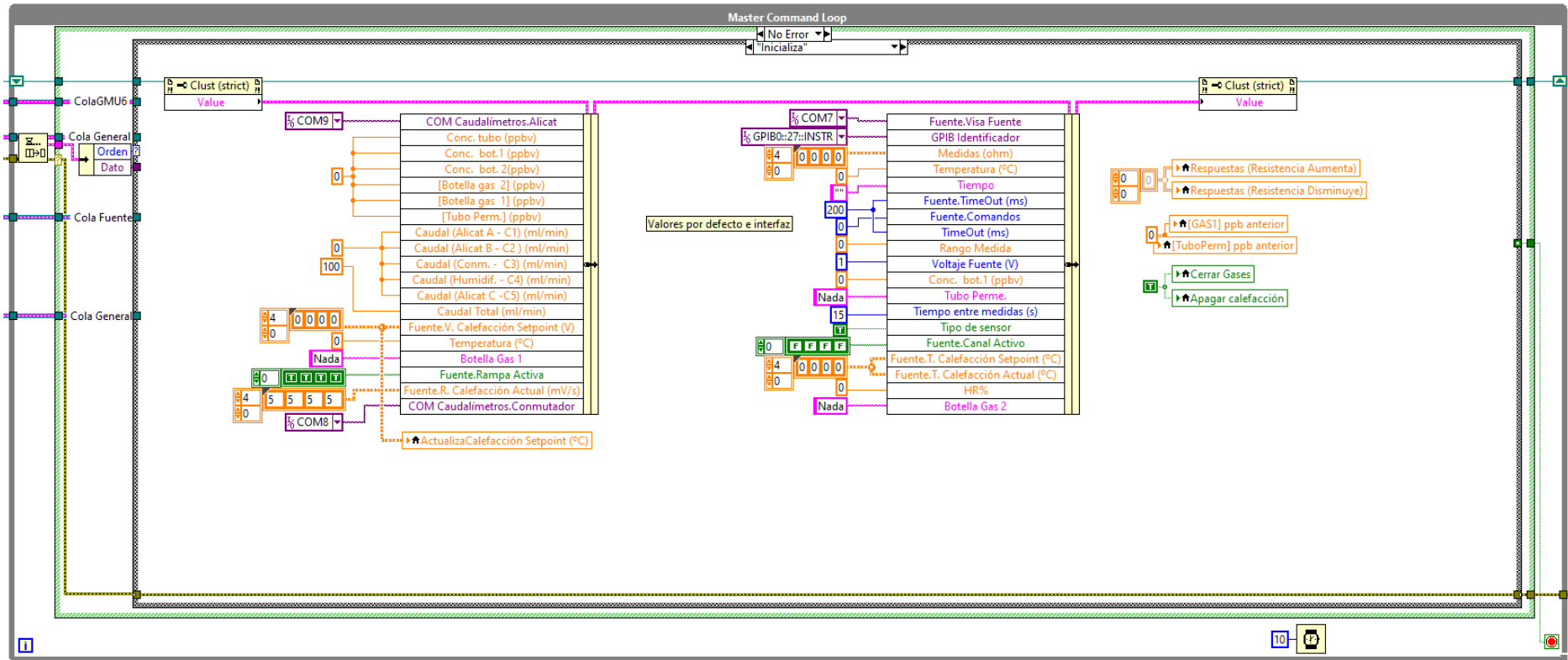


Figura 8.2. Bucle maestro para controlar el funcionamiento del programa

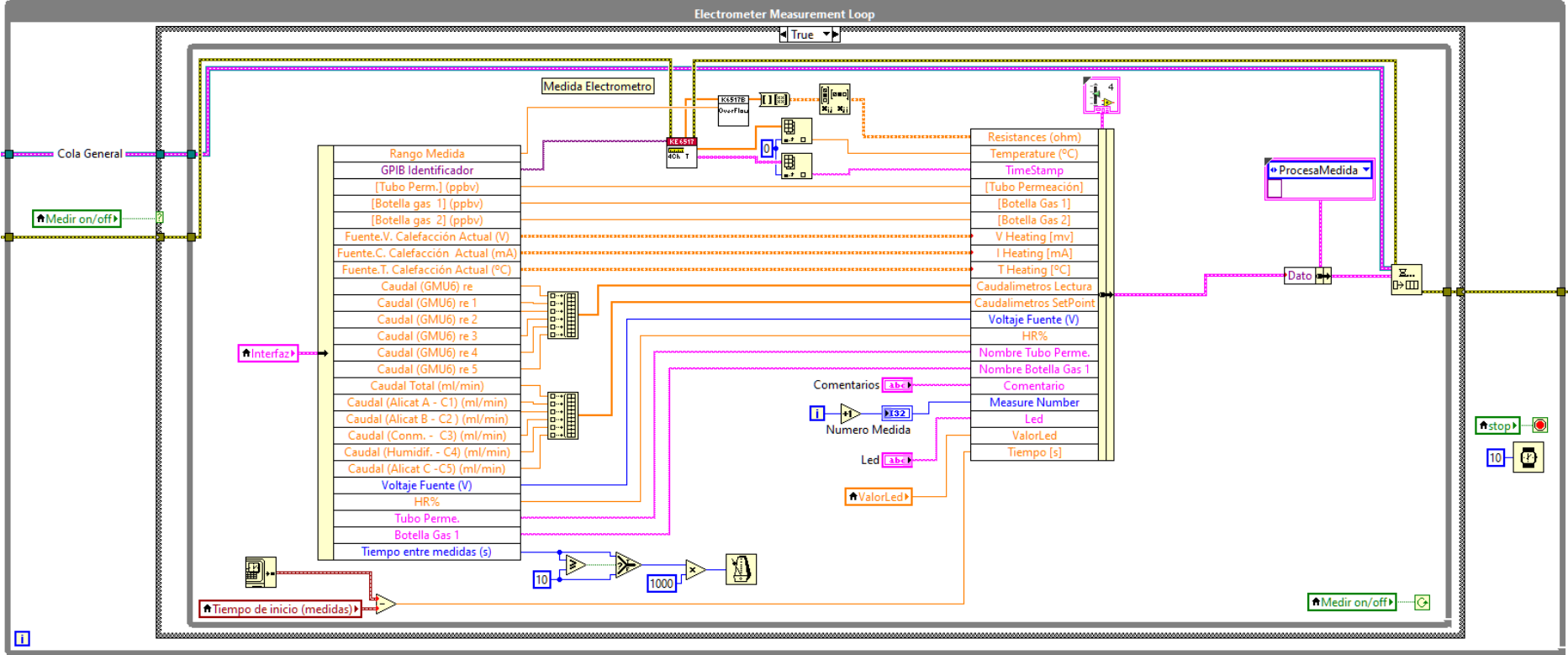


Figura 8.3. Bucle de control del funcionamiento del electrómetro

Anexo I: programa de control de la línea de gases

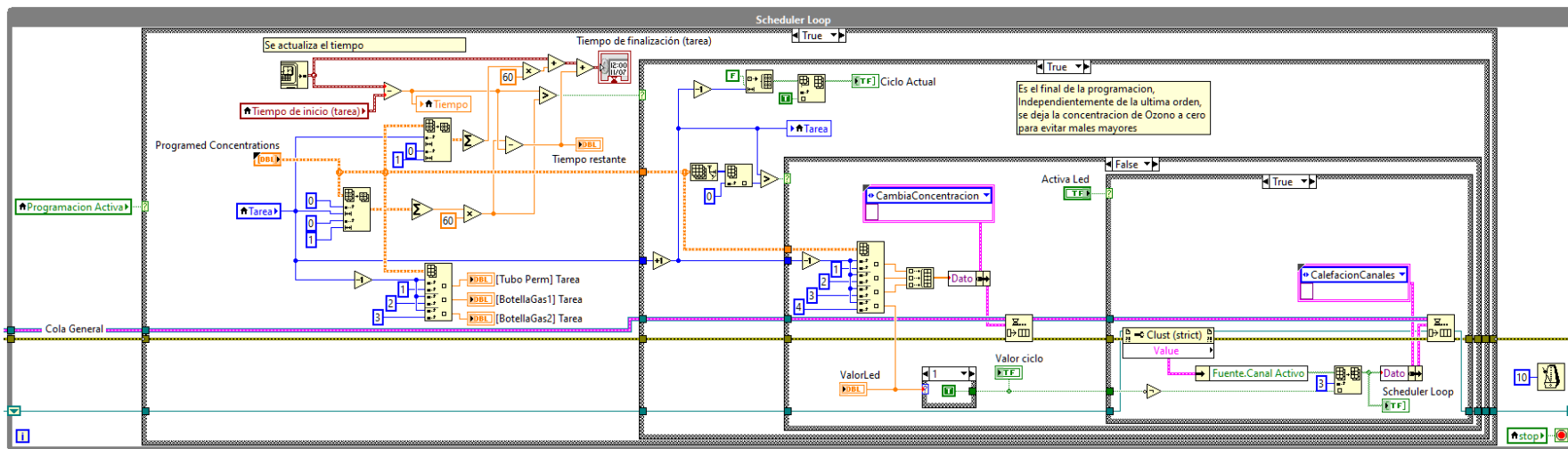


Figura 8.4. Bucle de control de la programación de las tareas

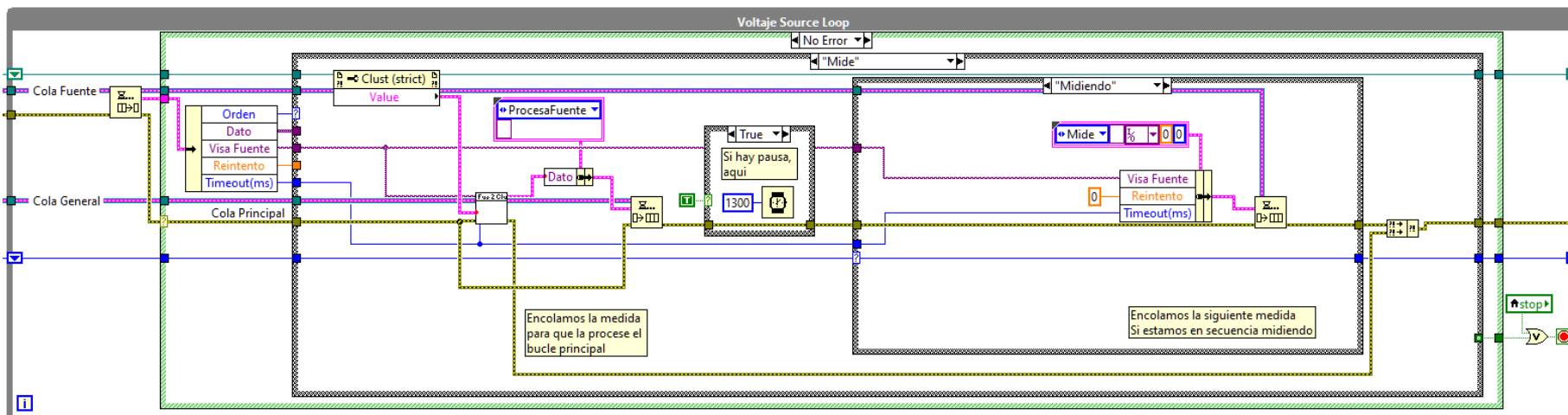


Figura 8.5. Bucle de control de la fuente de alimentación

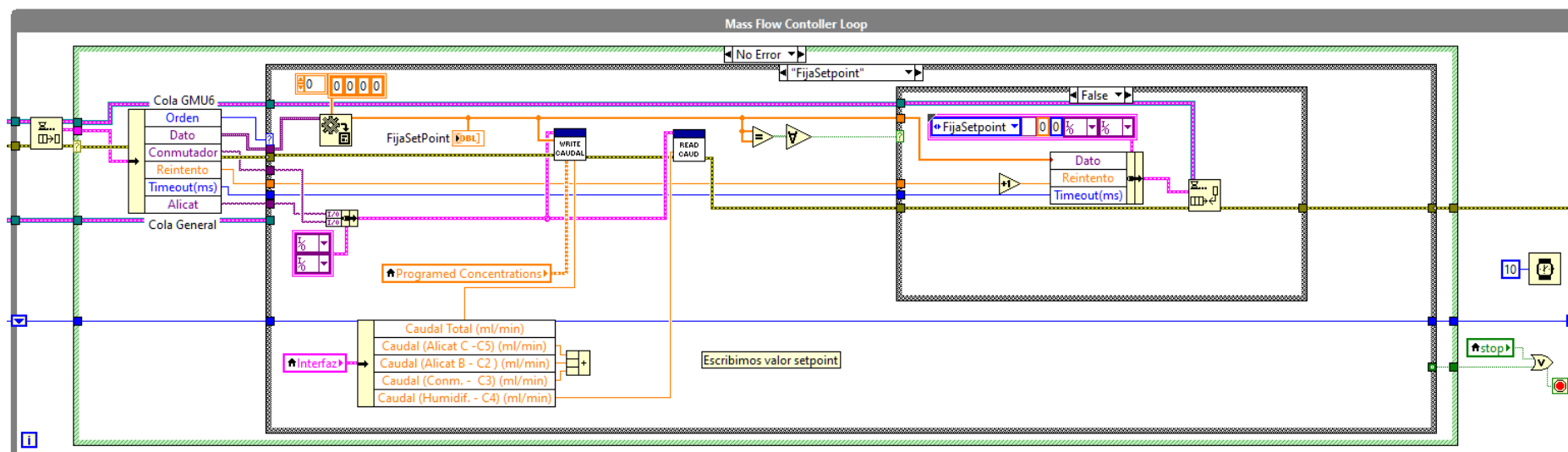
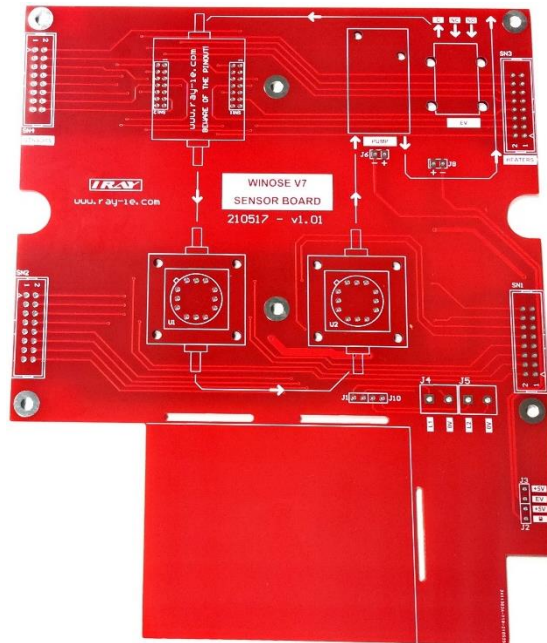


Figura 8.6. Bucle de control de los caudalímetros que se integran en la línea

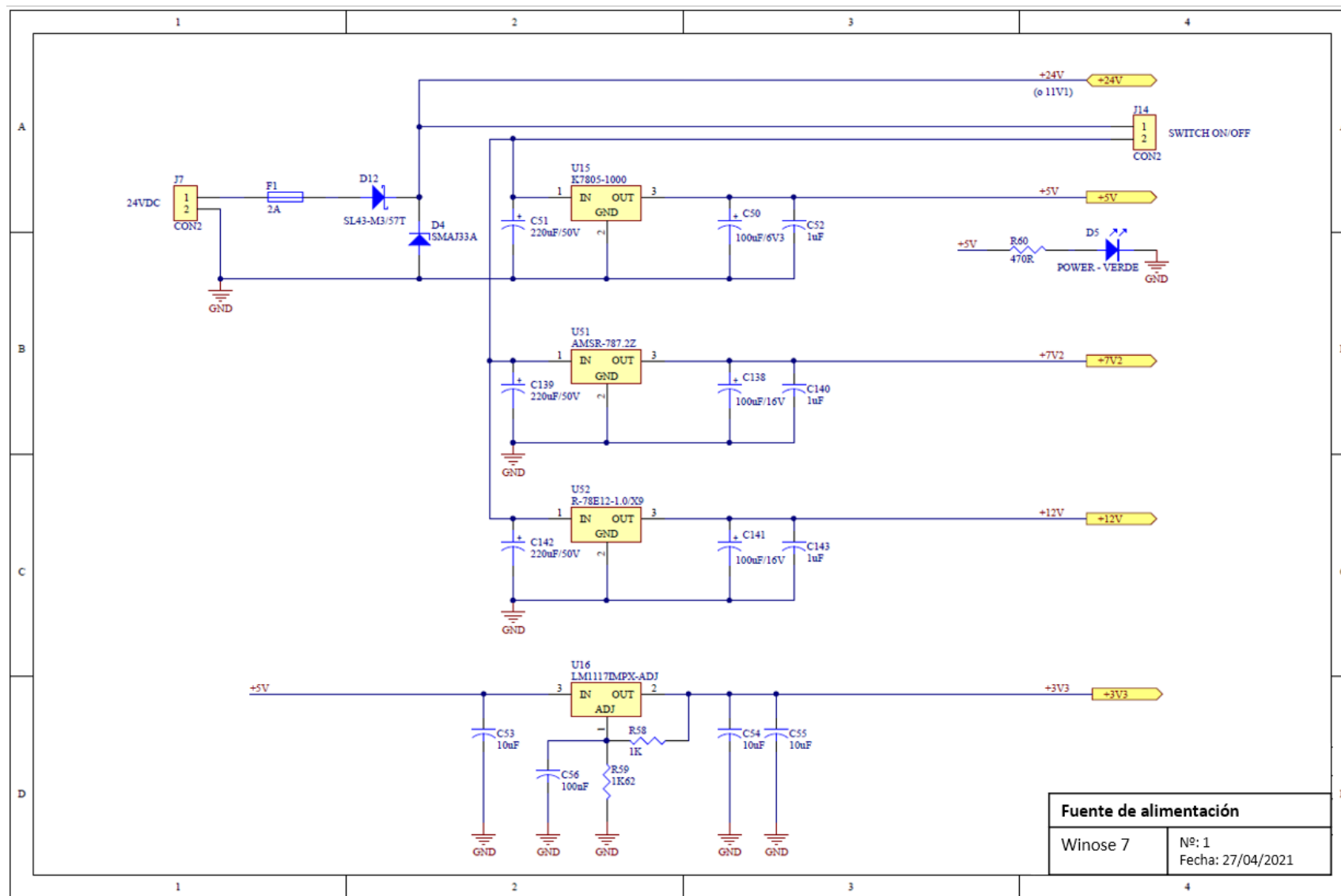
## 8.2. Anexo II: esquemáticos Winose 7

En este anexo se describen los esquemáticos de la Winose 7. En la Figura 8.7 se puede observar una imagen del PCB de medida fabricado.

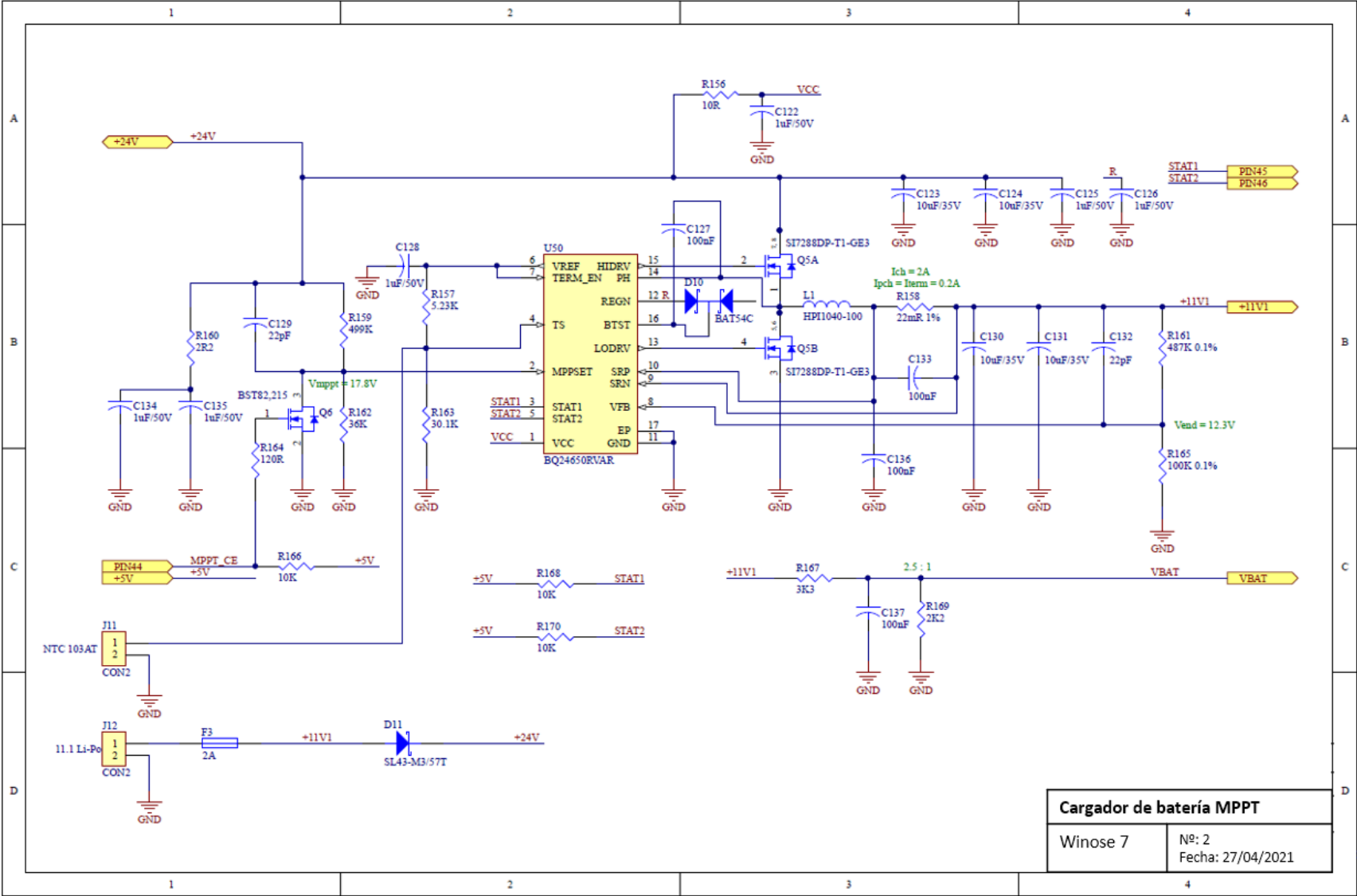


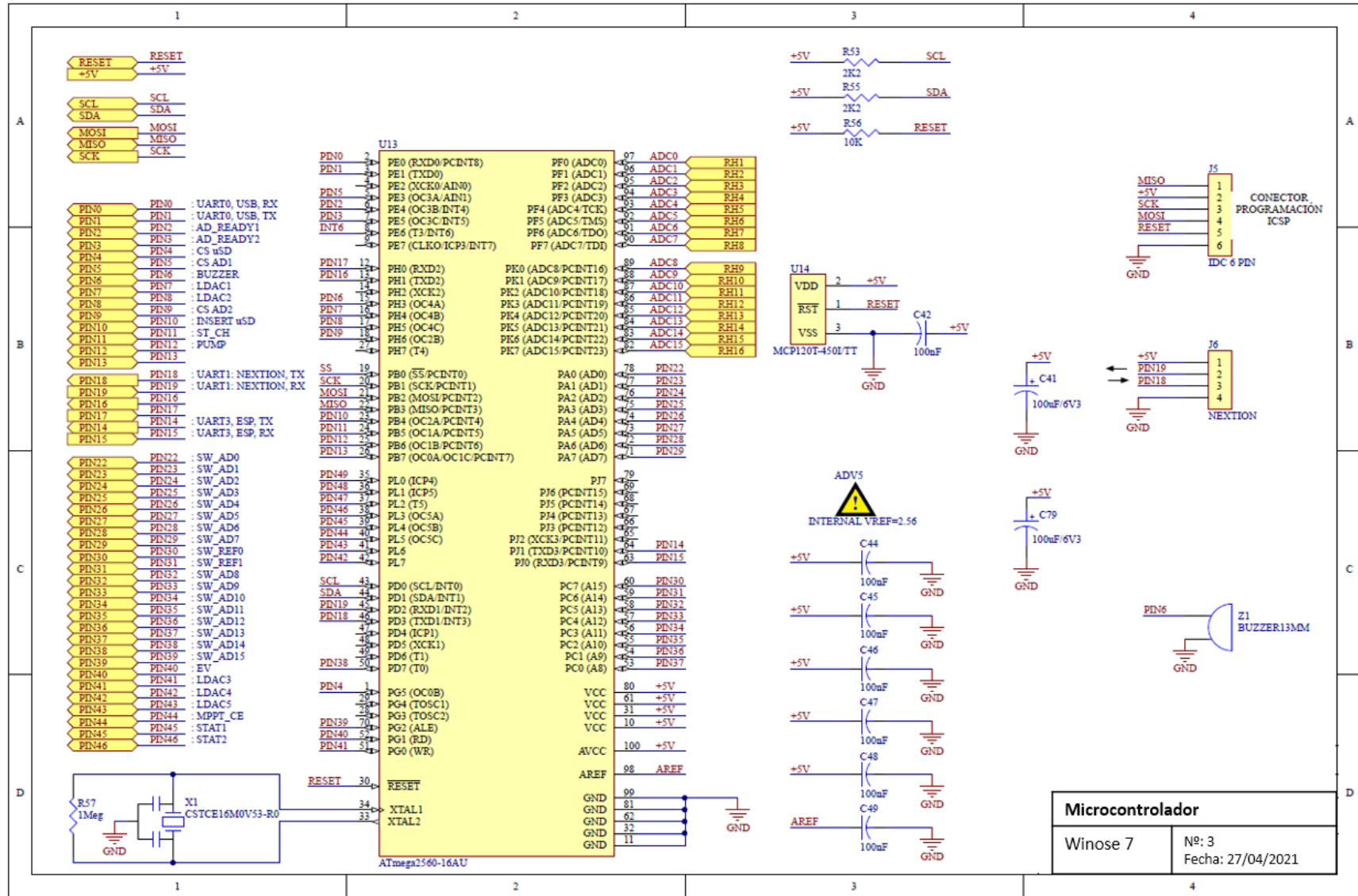
**Figura 8.7.** PCB de medida donde se colocan las celdas de los sensores, electroválvula y microbomba

Anexo II: esquemáticos Winose 7

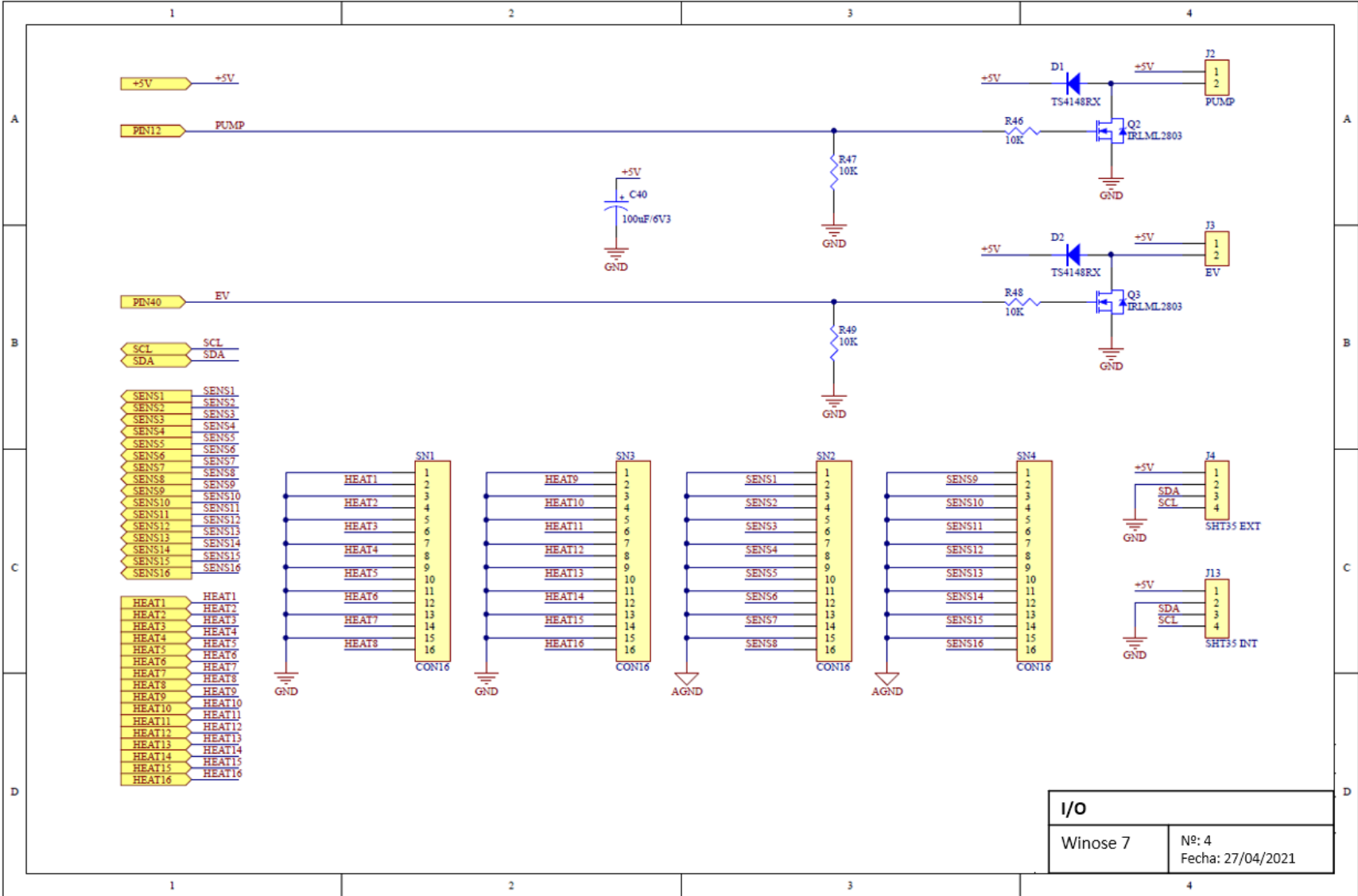


Anexo II: esquemáticos Winose 7

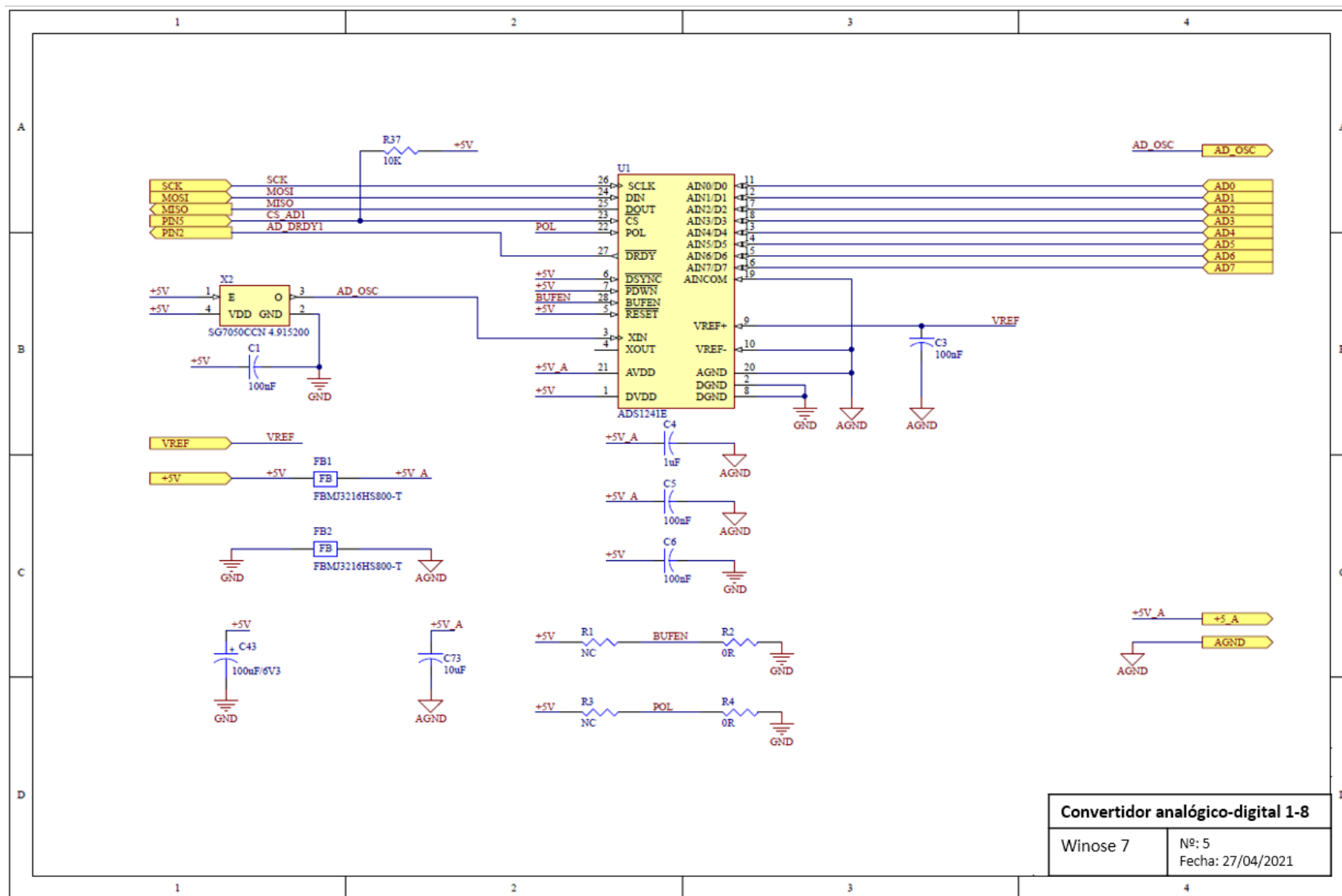




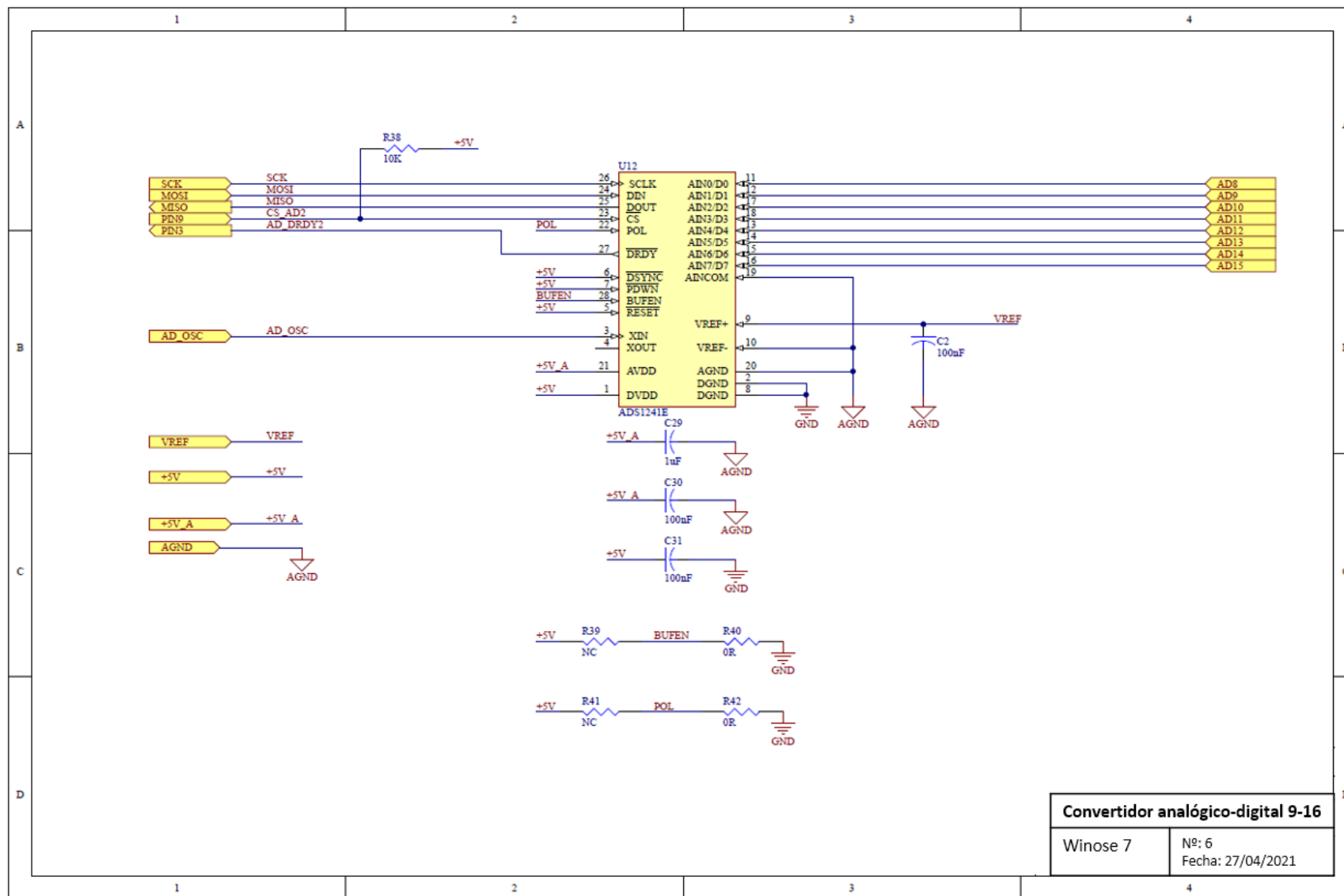
Anexo II: esquemáticos Winose 7



Anexo II: esquemáticos Winose 7

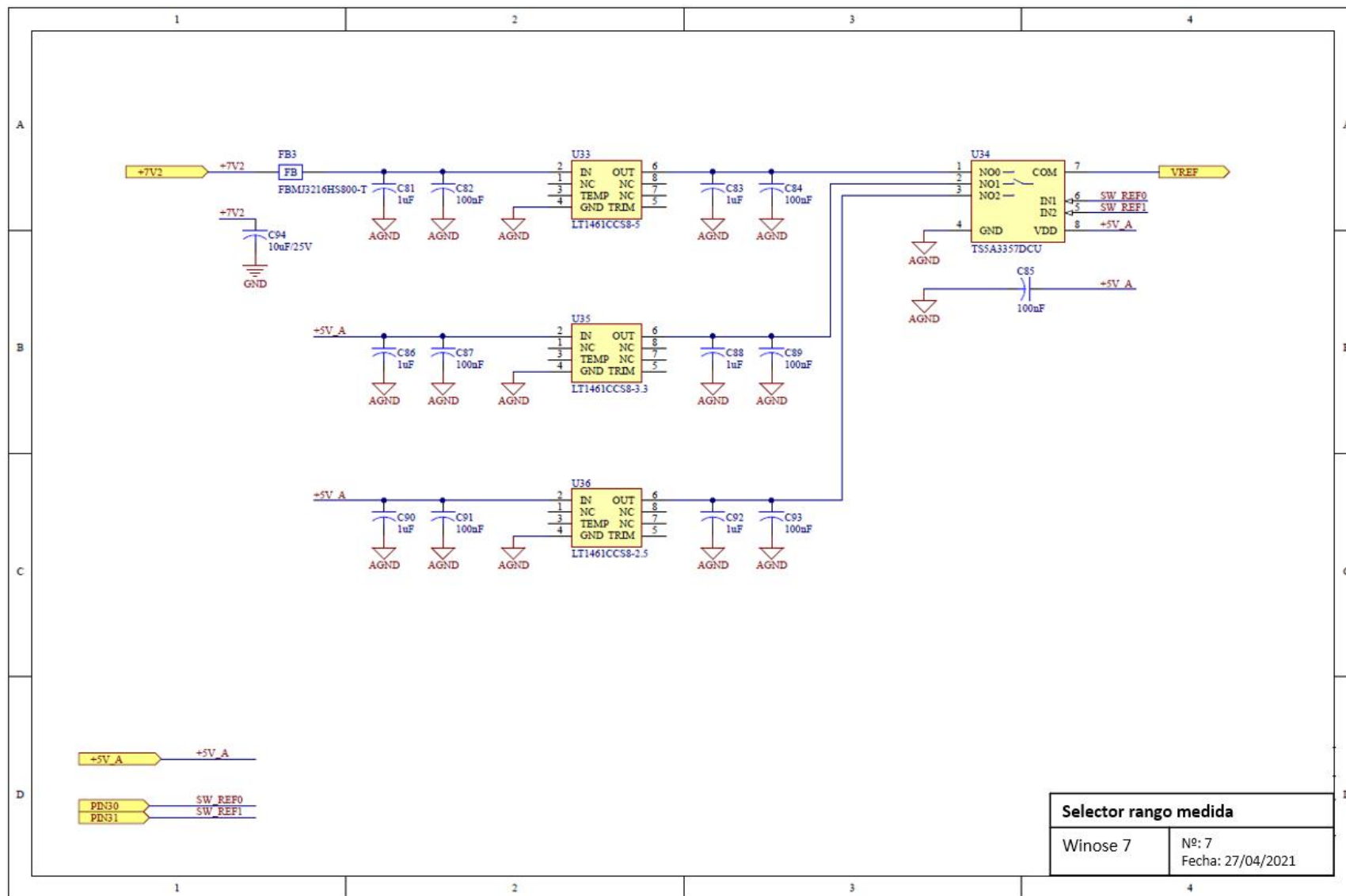


Anexo II: esquemáticos Winose 7

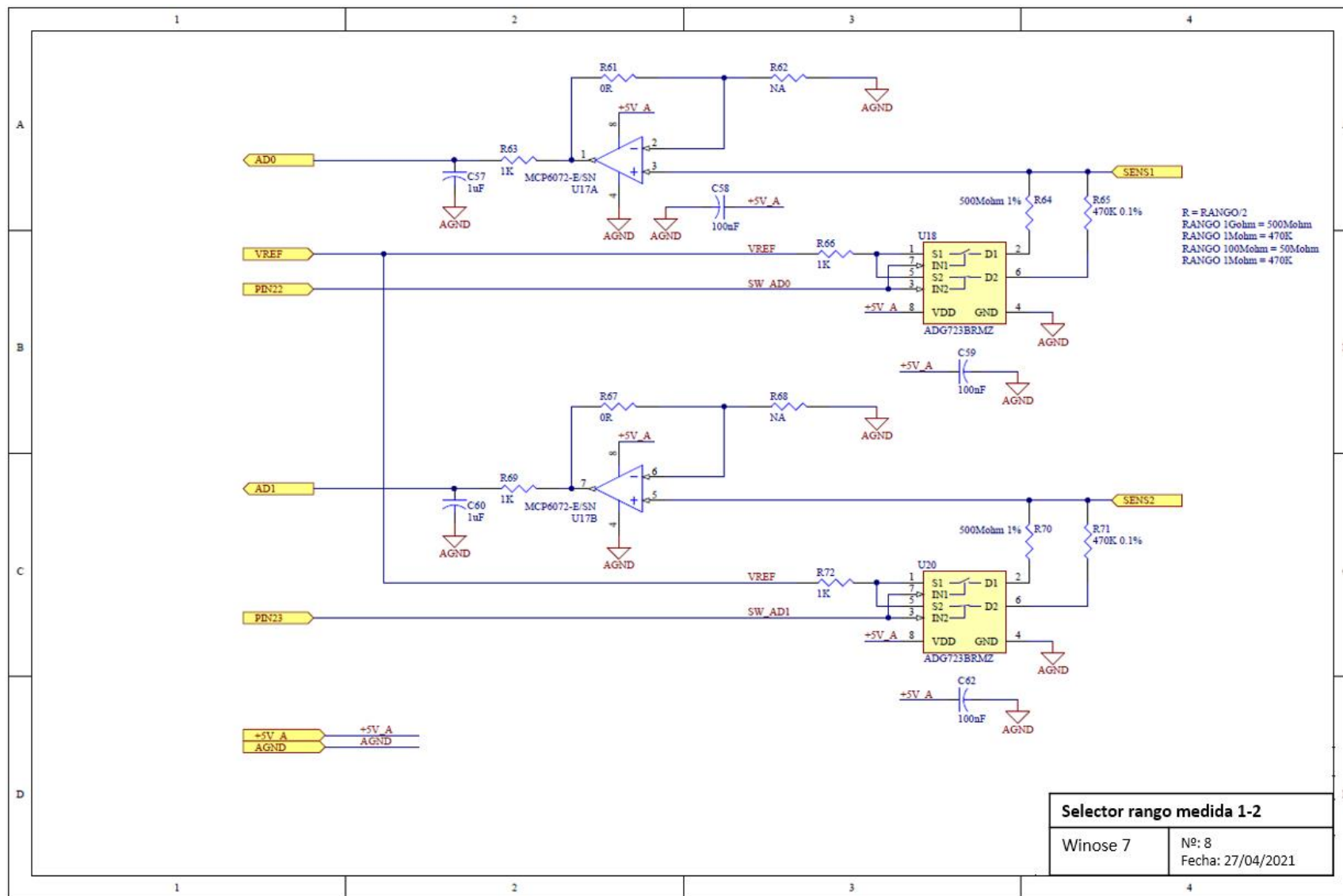


**Convertidor analógico-digital 9-16**  
 Winose 7      Nº: 6  
 Fecha: 27/04/2021

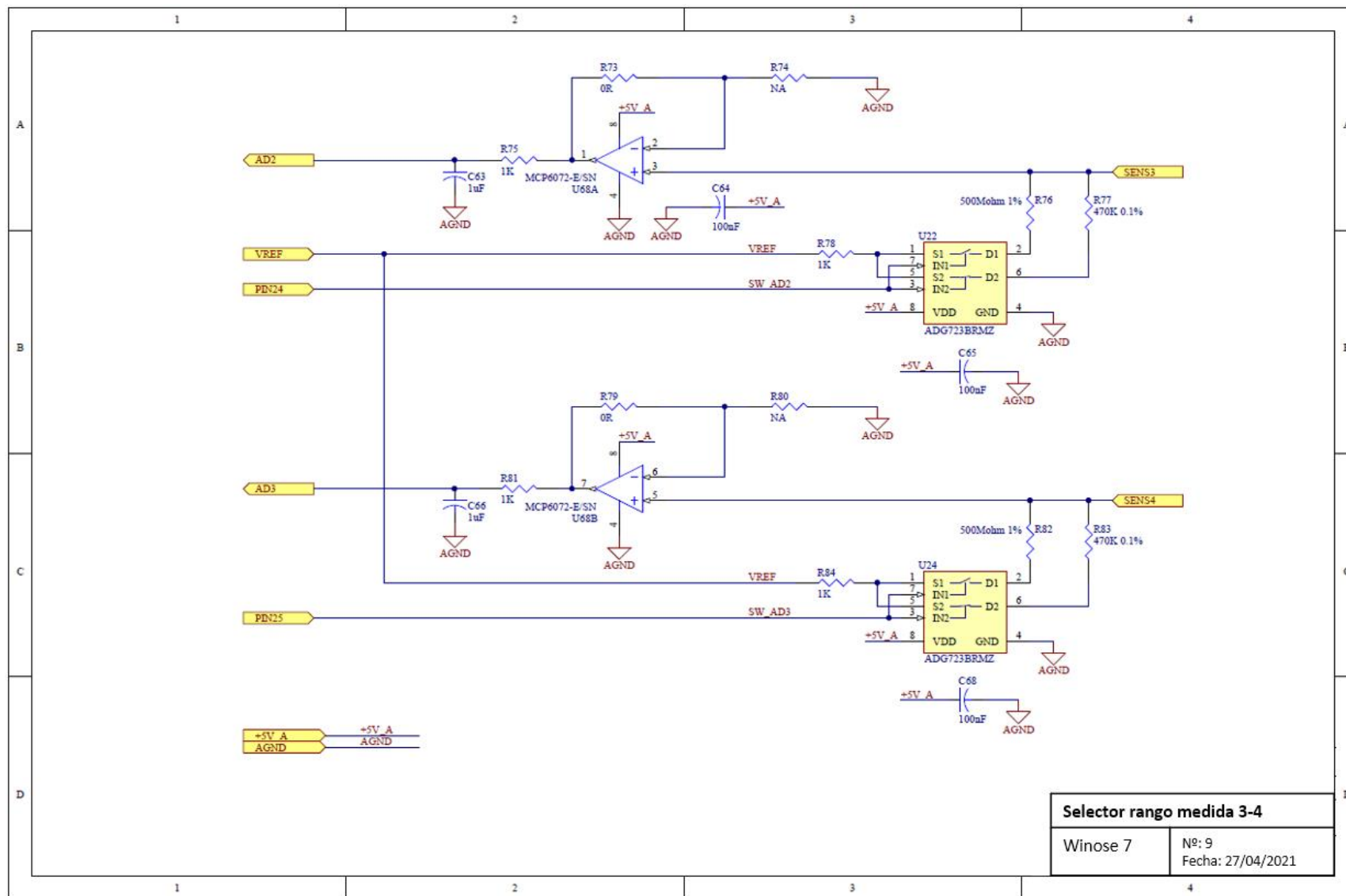
Anexo II: esquemáticos Winose 7



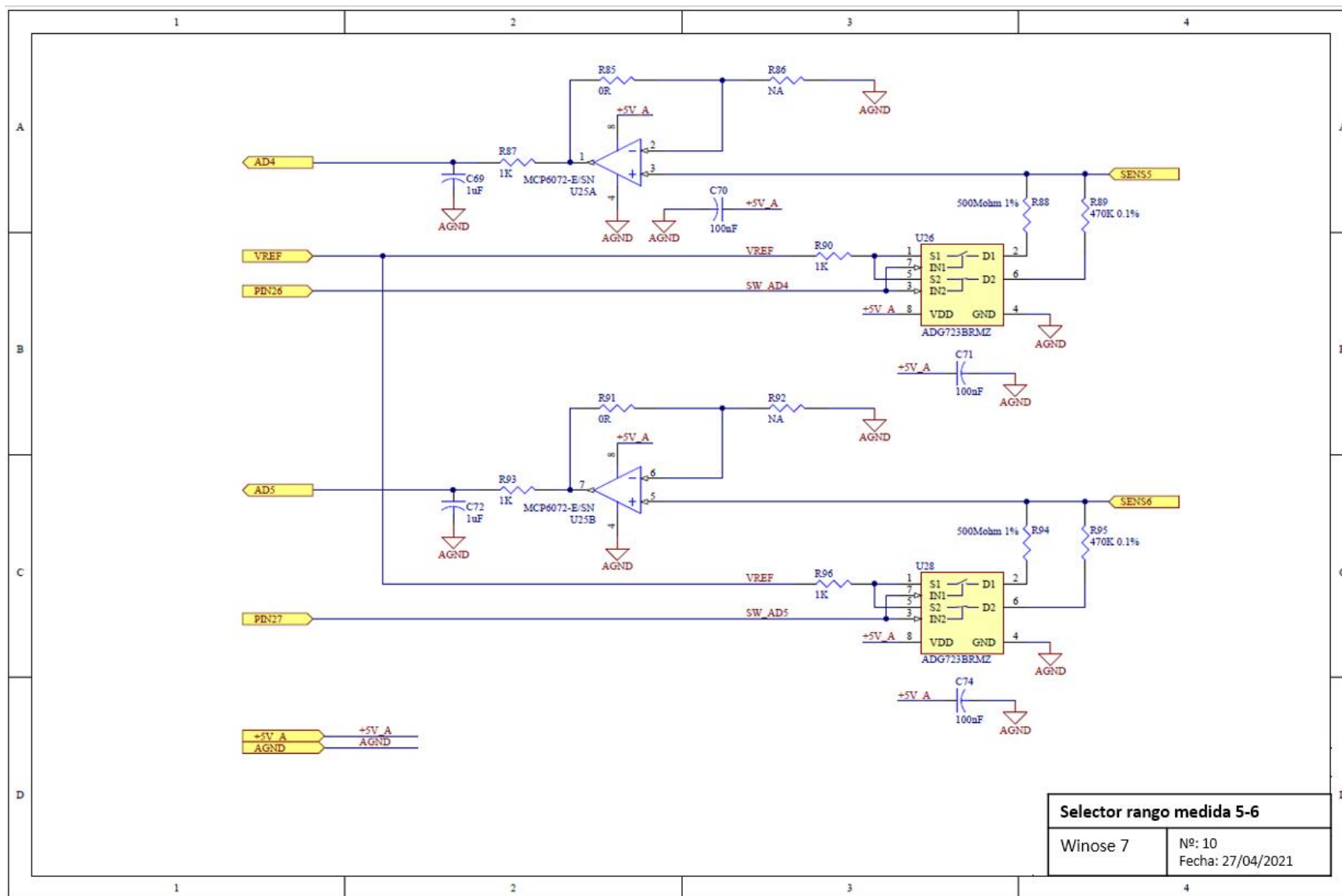
Anexo II: esquemáticos Winose 7



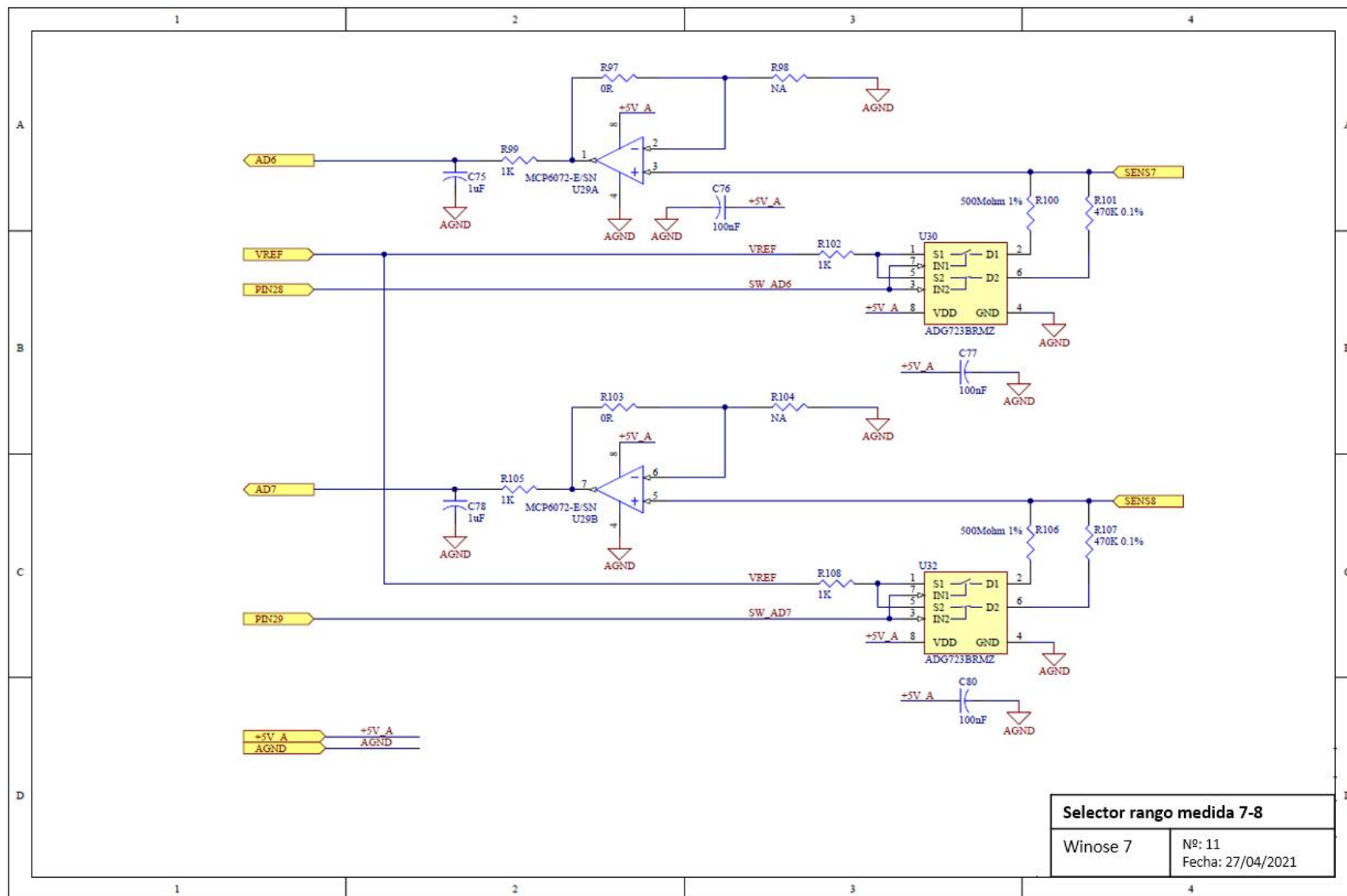
Anexo II: esquemáticos Winose 7



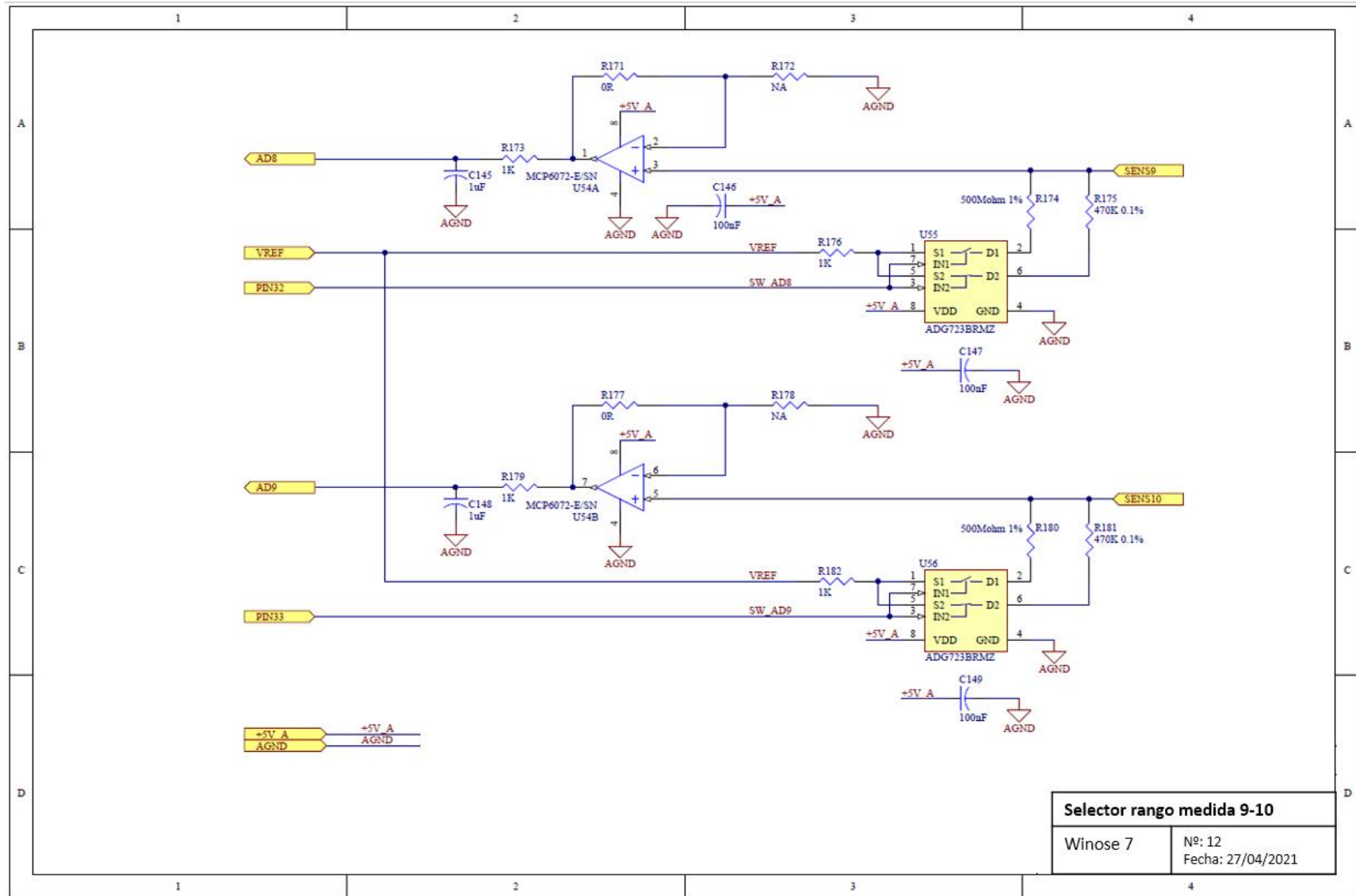
Anexo II: esquemáticos Winose 7



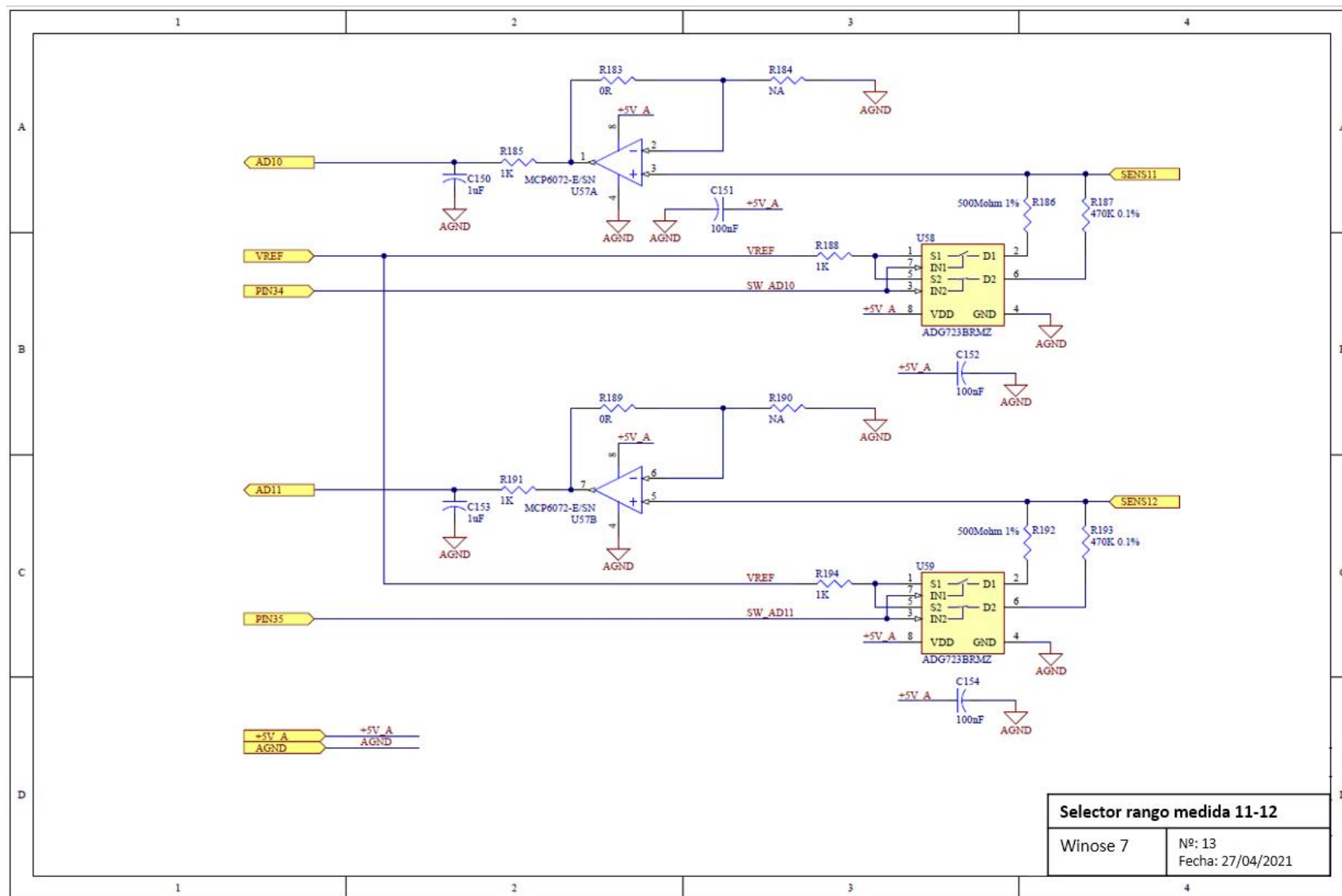
Anexo II: esquemáticos Winose 7



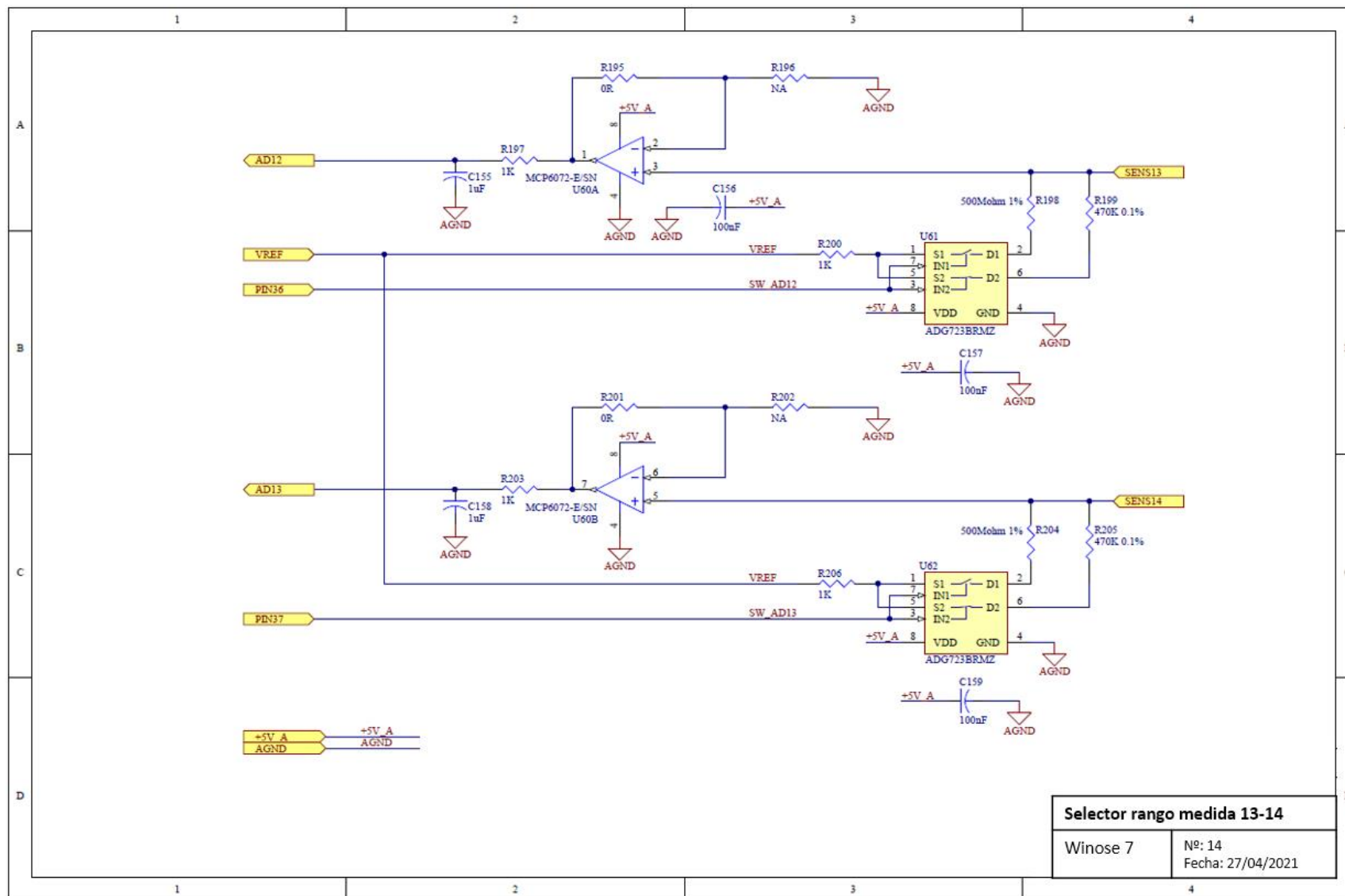
Anexo II: esquemáticos Winose 7



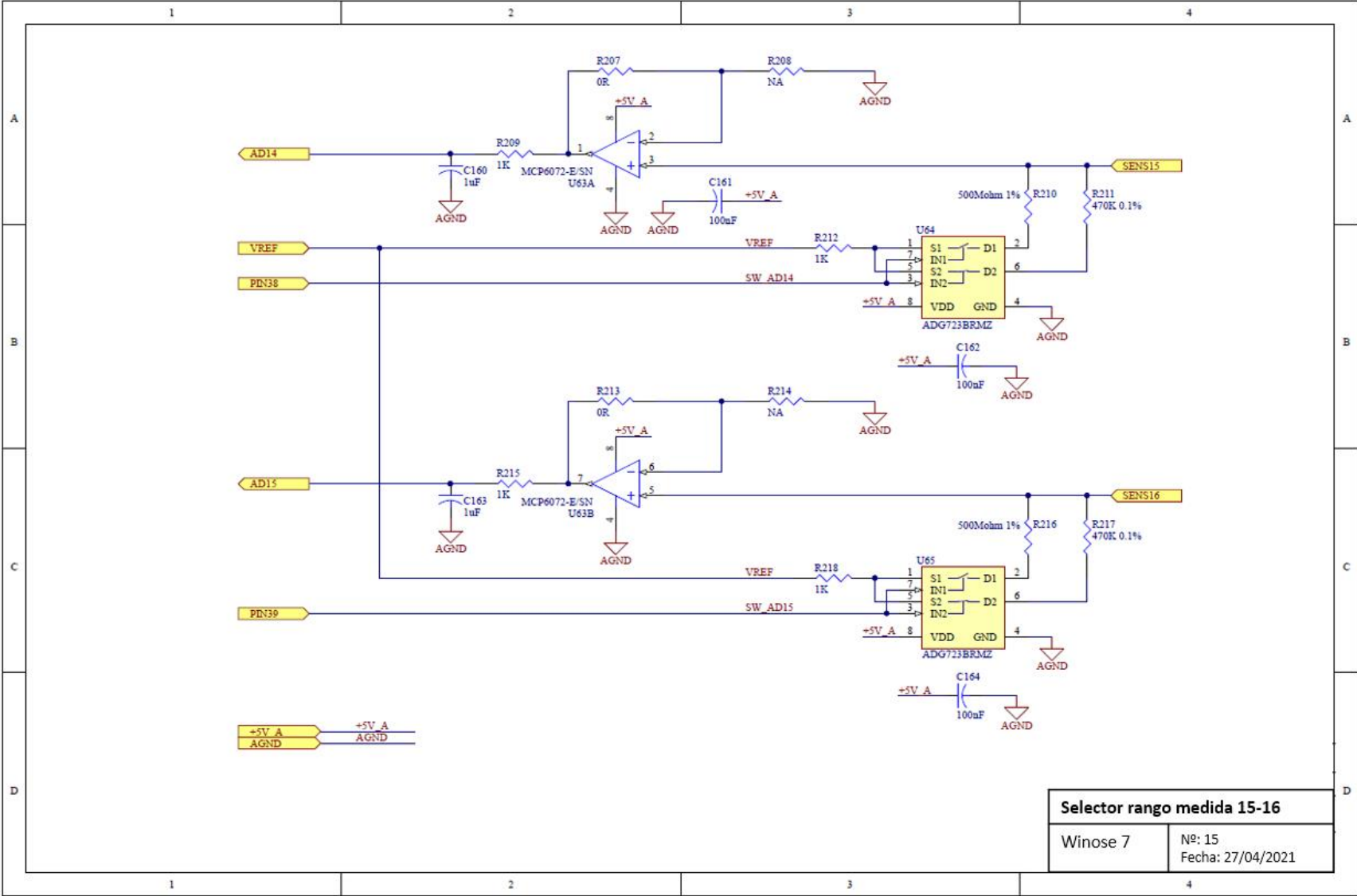
Anexo II: esquemáticos Winose 7



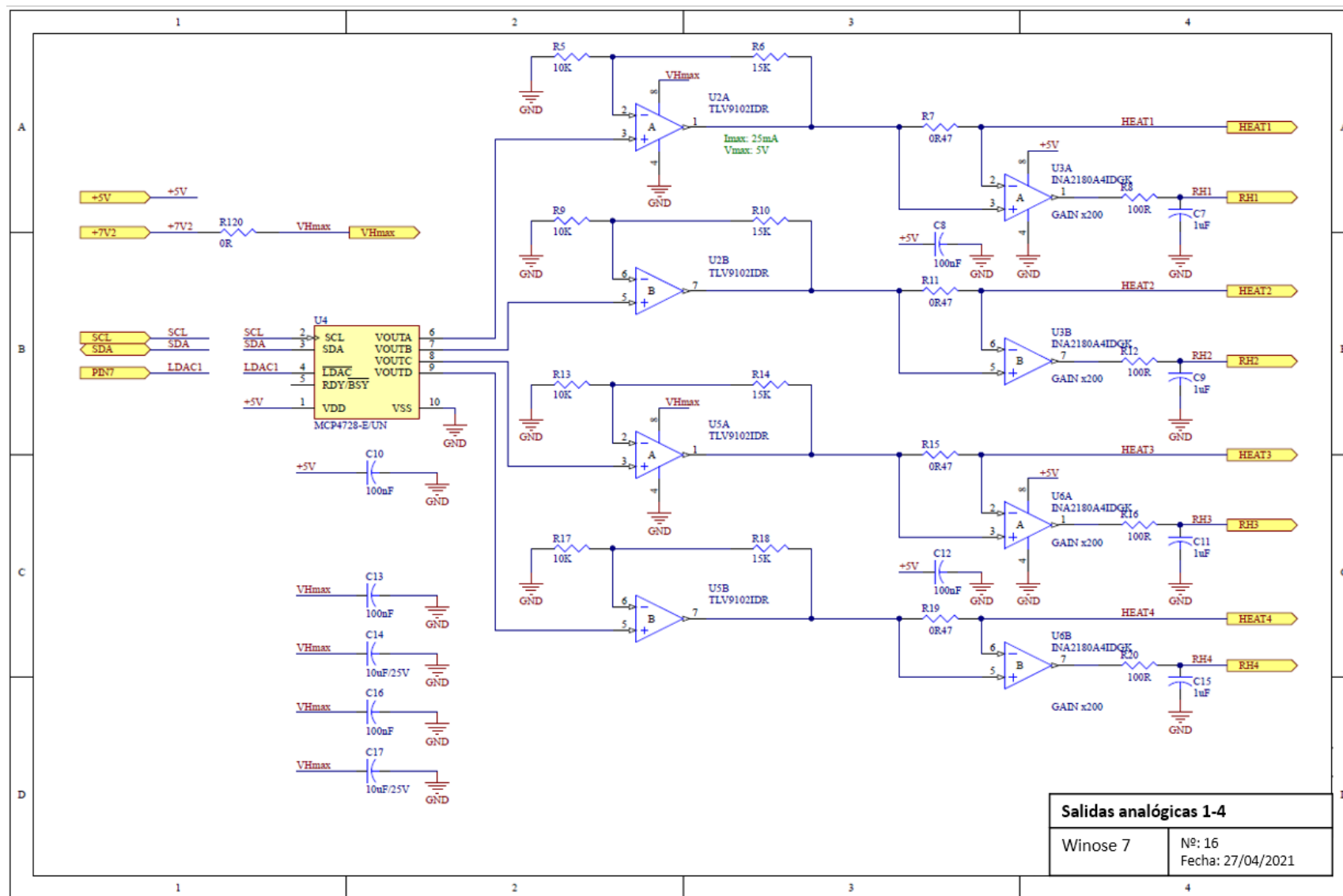
Anexo II: esquemáticos Winose 7



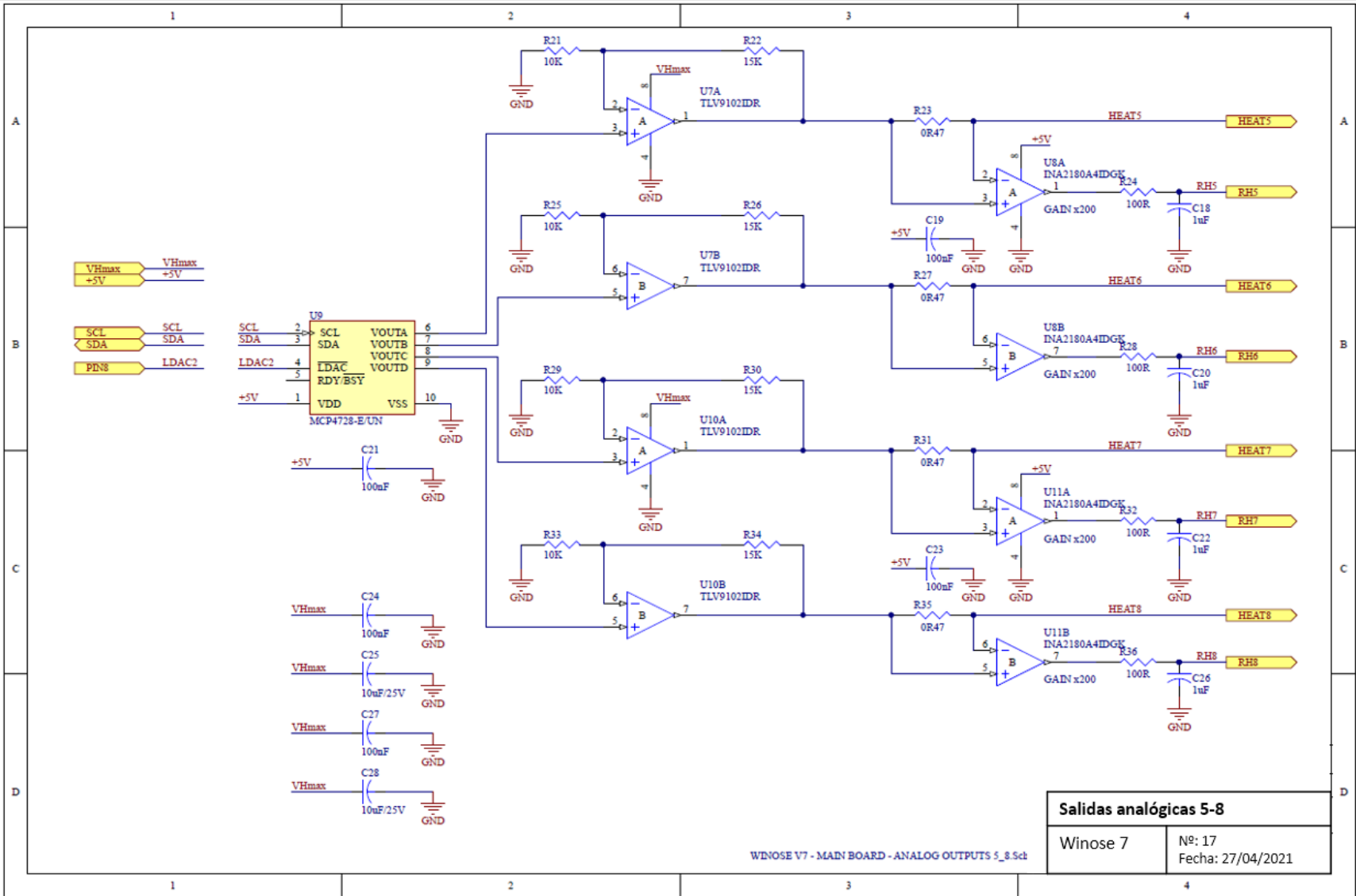
Anexo II: esquemáticos Winose 7



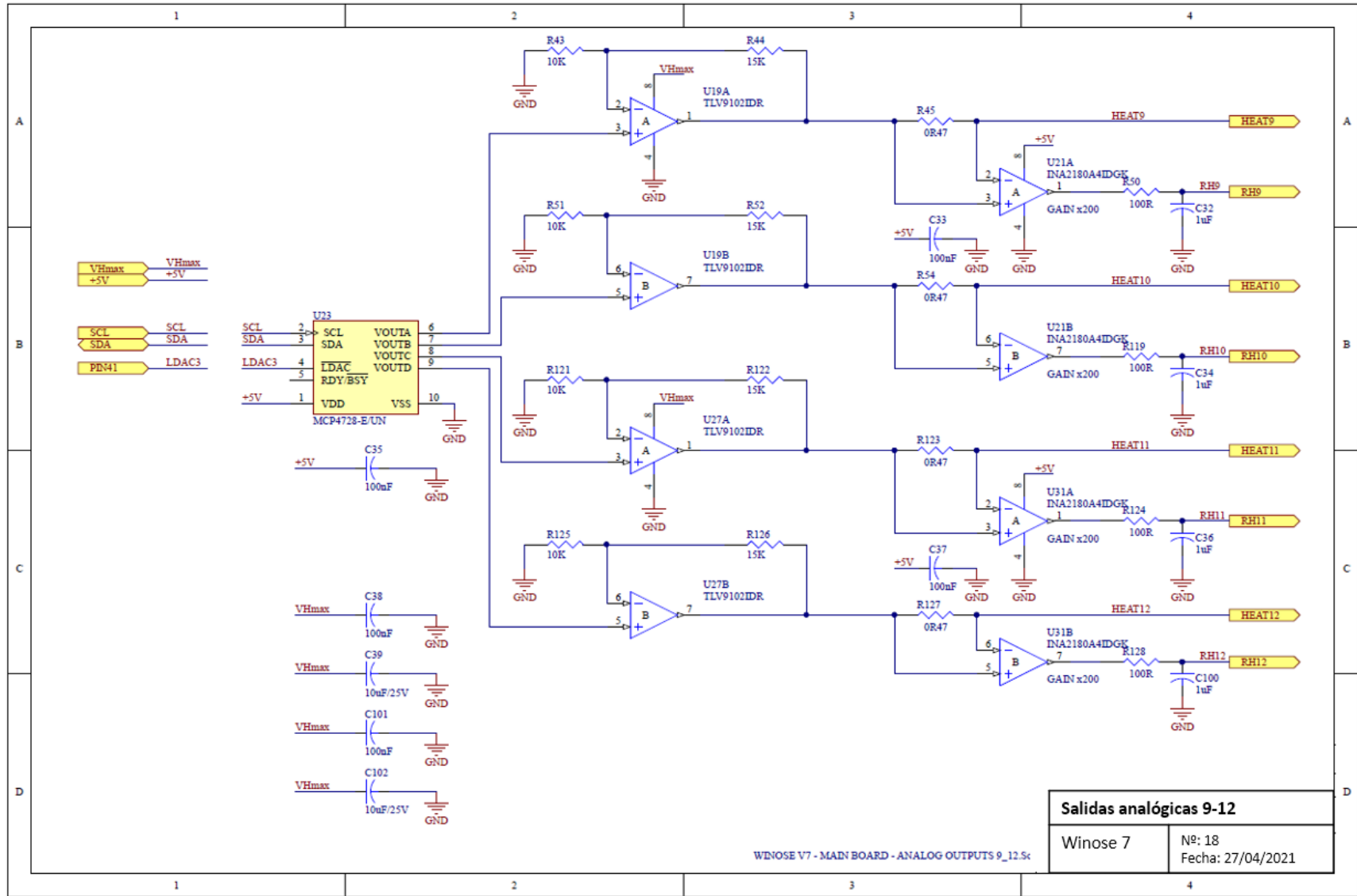
Anexo II: esquemáticos Winose 7



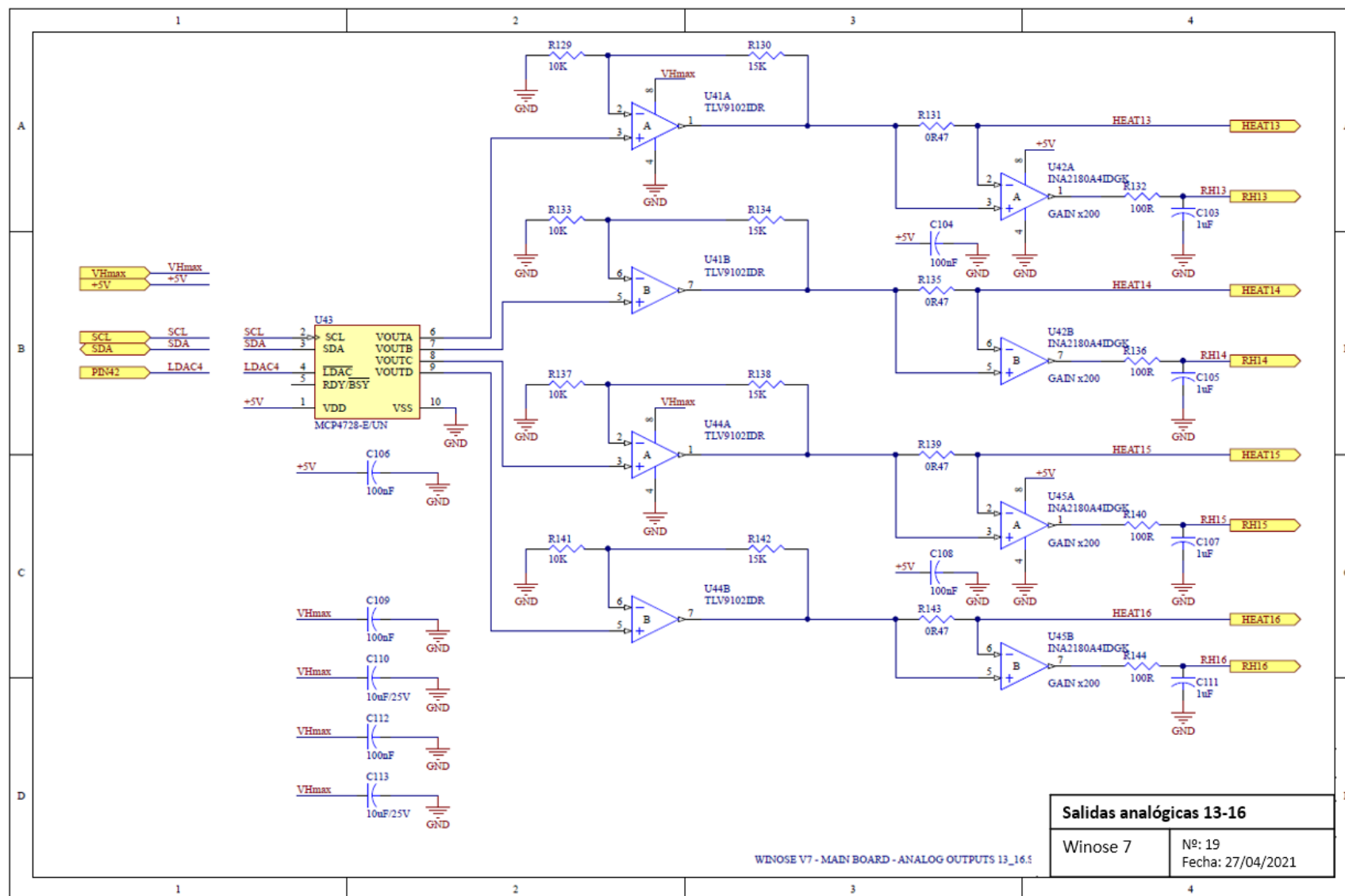
Anexo II: esquemáticos Winose 7



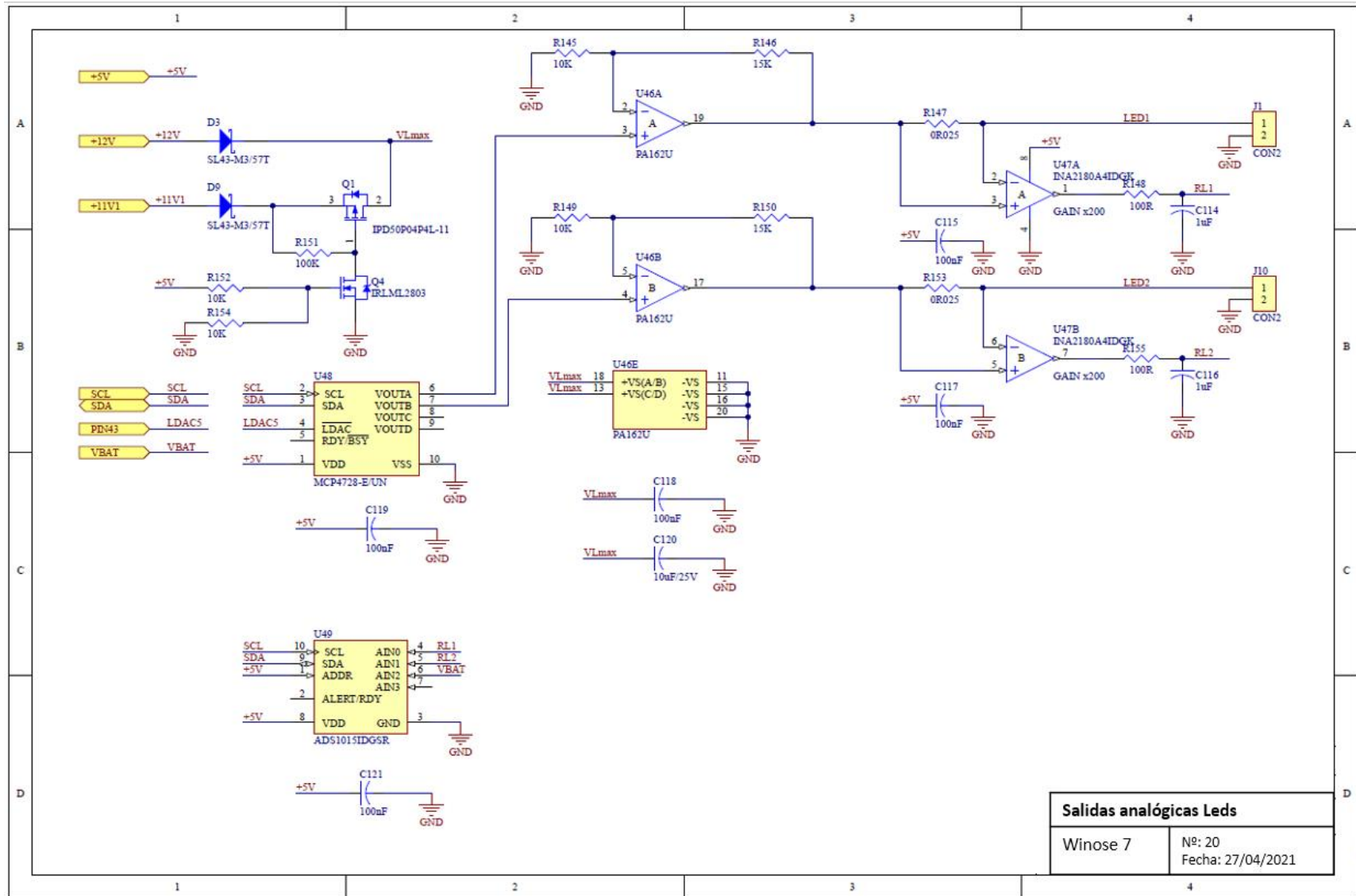
Anexo II: esquemáticos Winose 7



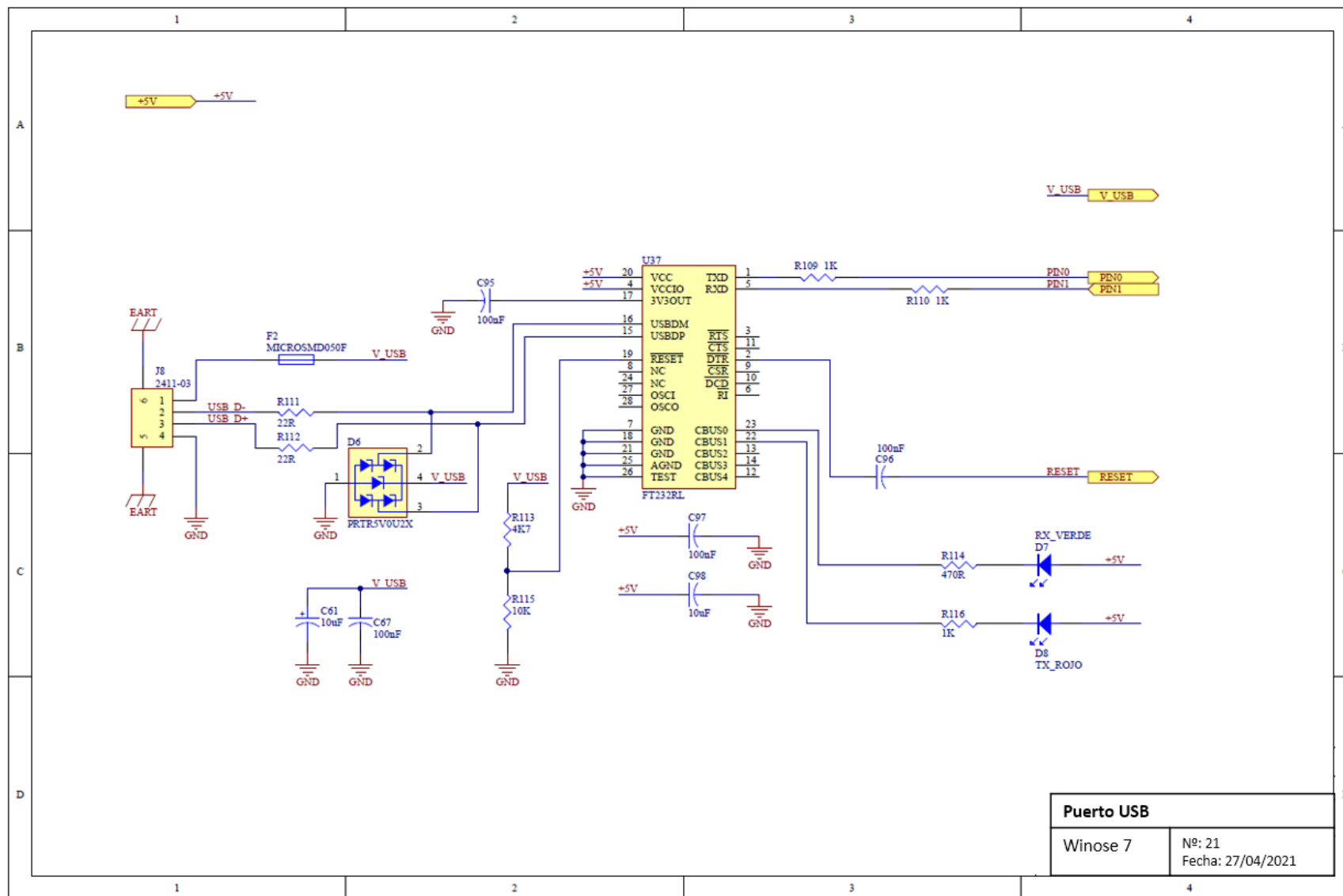
Anexo II: esquemáticos Winose 7



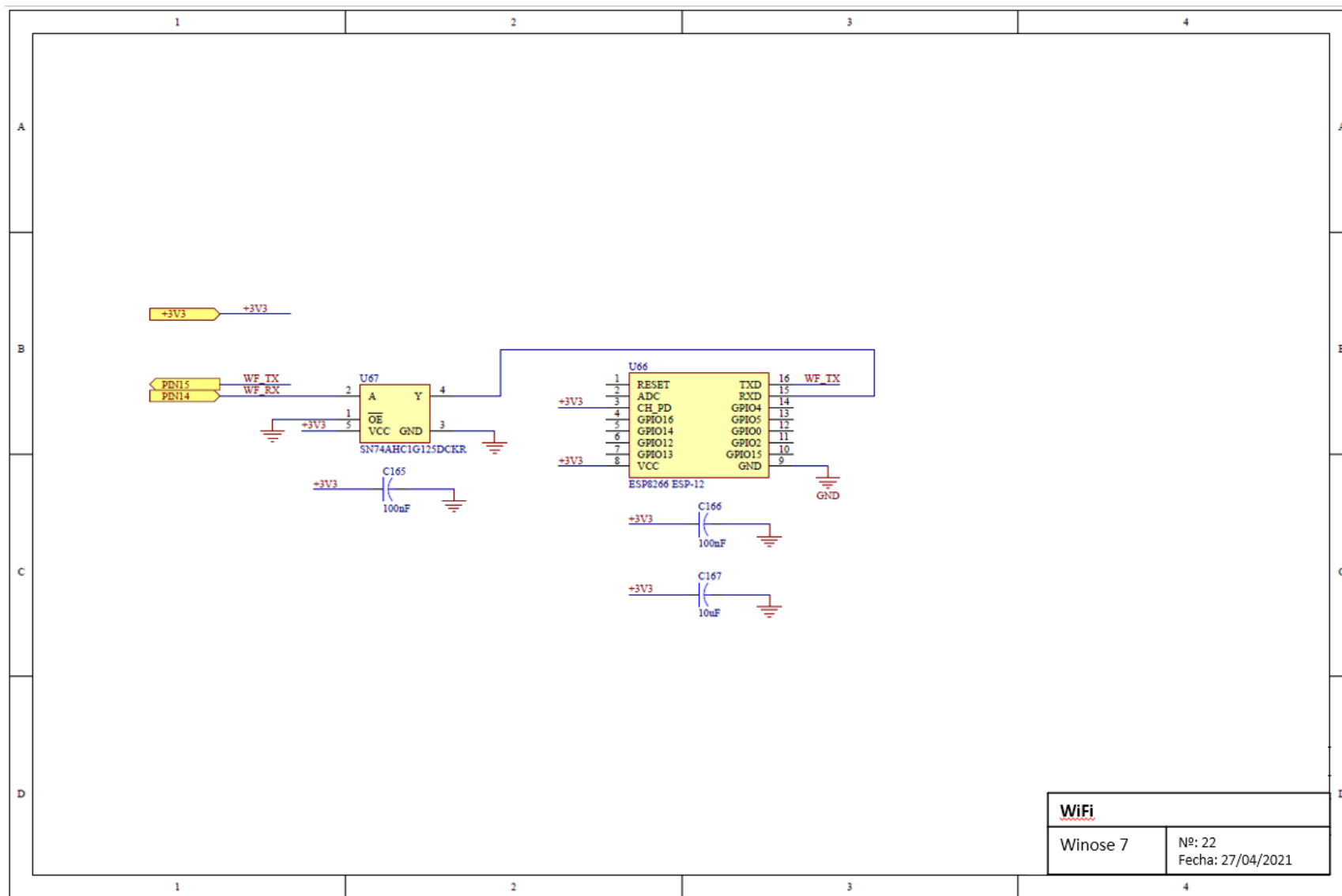
Anexo II: esquemáticos Winose 7



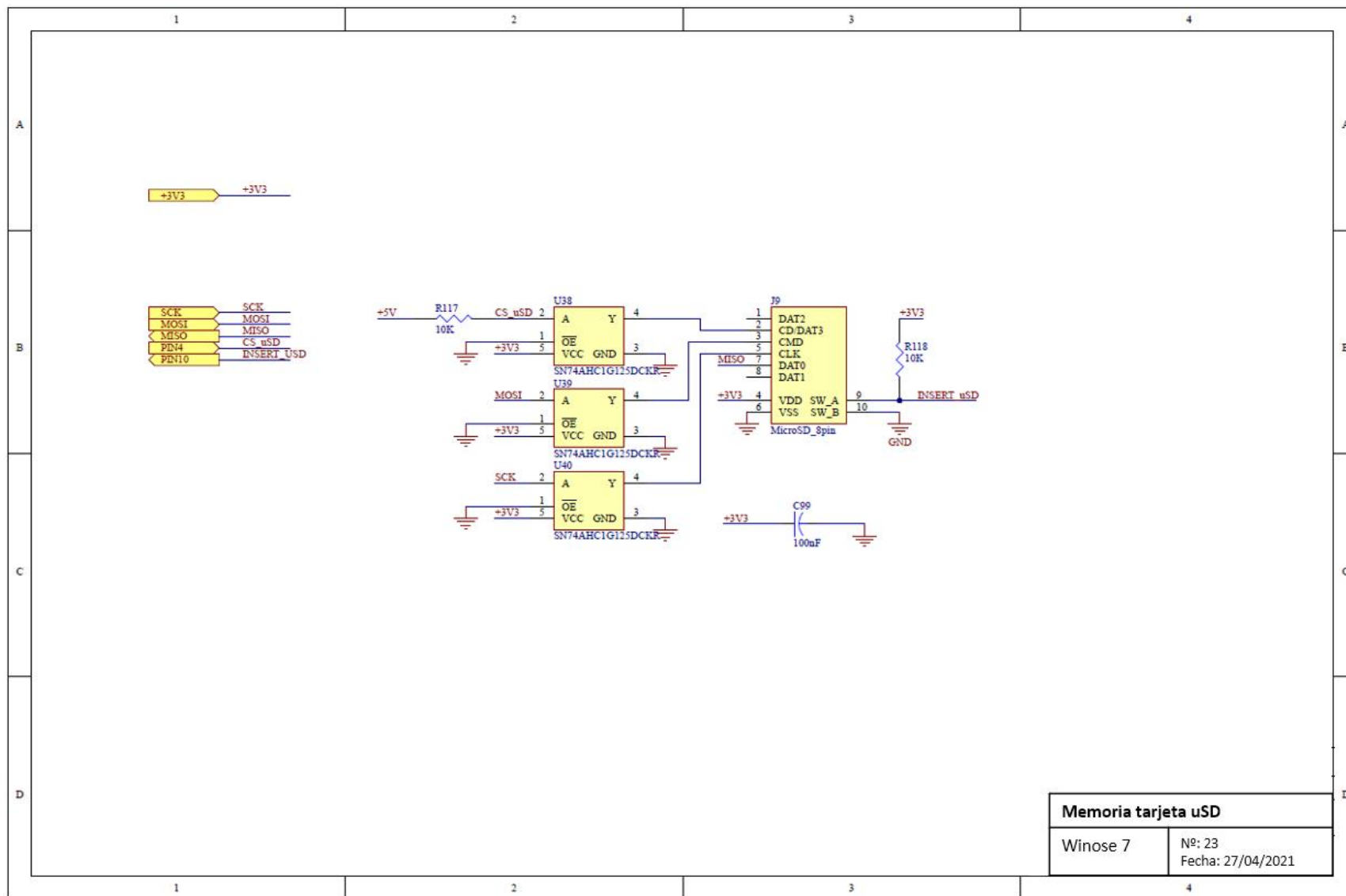
Anexo II: esquemáticos Winose 7



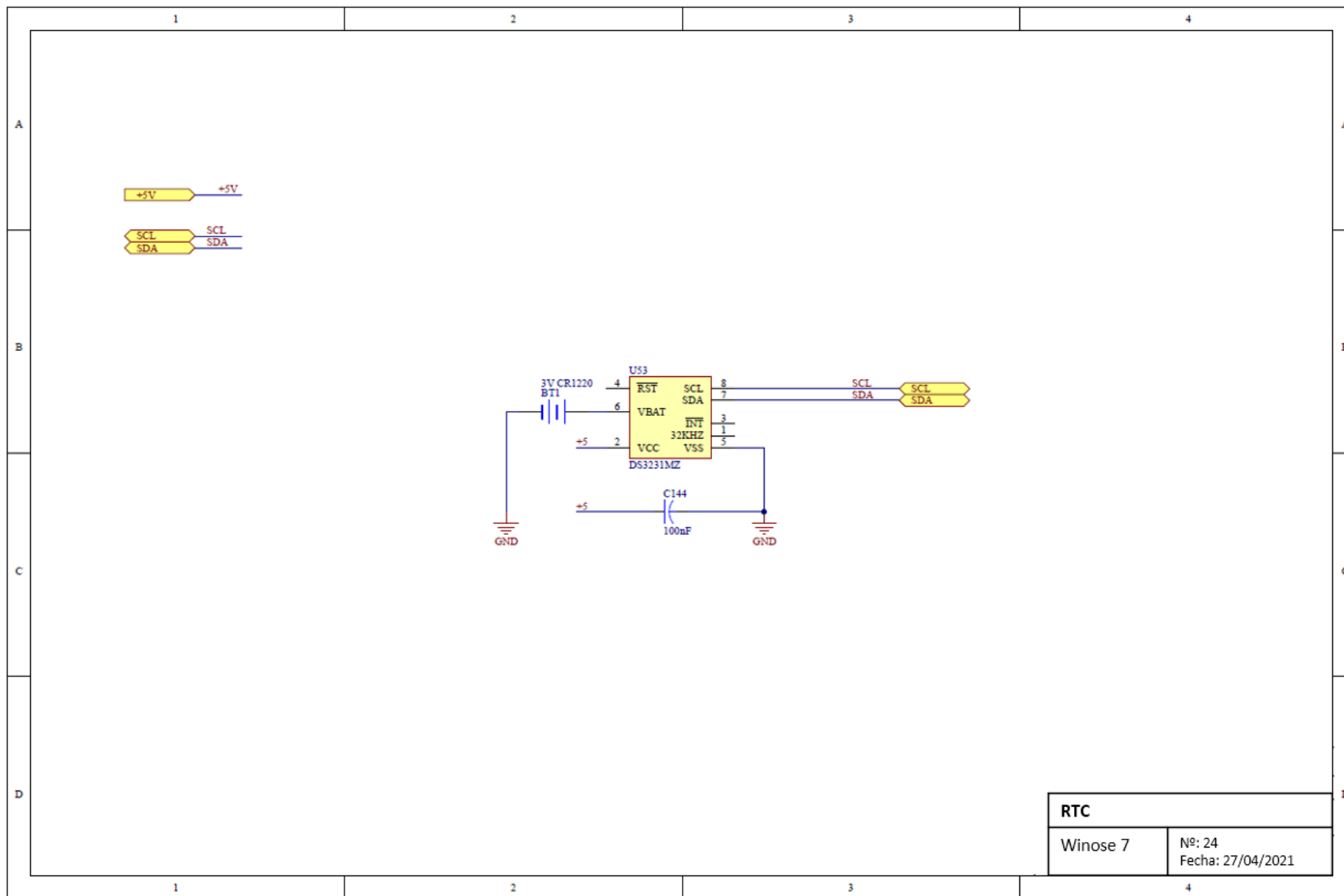
Anexo II: esquemáticos Winose 7



Anexo II: esquemáticos Winose 7



Anexo II: esquemáticos Winose 7





# Desarrollo y validación de sensores químicos nanoestructurados selectivos para la detección de marcadores de enfermedades respiratorias en el aliento.

El notable incremento en los últimos años de personas con enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida o las condiciones ambientales, puede tener un efecto perjudicial para la salud a largo plazo si no se diagnostican y controlan correctamente. Por ello, es importante desarrollar nuevos equipos de diagnóstico precoz y no invasivos, que permitan una mayor accesibilidad a la población y un control eficaz de estas patologías. Todo esto unido al desarrollo exponencial de la tecnología aplicada al sector médico, como la tecnología de nariz electrónica, ha hecho posible el estudio de estas enfermedades desde otro punto de vista, como por ejemplo, a través del aliento.

En este proyecto se ha buscado como objetivo desarrollar un equipo multisensor que pueda emplearse en el diagnóstico y control de enfermedades a través del aliento. Para ello se han utilizado diferentes técnicas de preparación de materiales nanoestructurados con los que obtener sensores de gases selectivos. Este dispositivo puede ser capaz de detectar variaciones en las concentraciones de biomarcadores gaseosos correspondientes a personas sanas y pacientes con una determinada enfermedad.

Esta tesis se ha llevado a cabo en la modalidad de doctorado industrial desarrollada en el Instituto de Tecnologías Físicas y de la Información del CSIC y en la empresa Up Devices & Technologies. Investigación financiada por la Consejería de Educación e Investigación de la Comunidad de Madrid (IND2017/TIC7714).

TESIS DOCTORAL

Carlos Sánchez Vicente

DIRECTOR

José Pedro Santos Blanco.  
Jesús S. Lozano Rogado.

