

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

Desarrollo de plataforma de biosensado basado en antenas microstrip para detección de cáncer

Natalia Carolina Lara Davila

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Ingeniera en Telecomunicaciones

Asesores
PhD. Erick Reyes Vera
Ing. Sebastián Montoya Villada

Instituto Tecnológico Metropolitano - ITM
Facultad de Ingenierías
Departamento Electrónica y Telecomunicaciones
Medellín, Colombia
2023

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

RESUMEN

En las últimas décadas el uso de transductores ha sido ampliamente explorados para el estudio de diversos componentes biológicos, con el fin de detectar con precisión la presencia de biomarcadores específicos relacionados a uno o varios tipos de cánceres. En especial, los sensores basados en tecnología microstrip han sido una alternativa ampliamente explorada en los últimos años, esto, debido a que son dispositivos no invasivos, sensibles, de fácil fabricación y bajos costos.

Por lo anterior, en este trabajo, se llevó a cabo el estudio, diseño, fabricación y validación experimental de un sensor de microondas capaz de medir los cambios en frecuencia asociados con variaciones en la permitividad dieléctrica de ciertas sustancias biológicas y químicas. Se optó por realizar un diseño basado en sensores de división de frecuencia, utilizando una topología de pares de resonadores de impedancia escalonada (SIR) ya que son capaces de detectar pequeñas variaciones en las propiedades dieléctricas.

Además, se realizó un protocolo para la activación química y biofuncionalización de estos sensores, con el objetivo de eliminar la pasivación de las capas de óxido de los electrodos de cobre, con el propósito de mejorar su capacidad de interactuar selectivamente con las moléculas de interés para su detección y análisis.

Inicialmente, se estudió el comportamiento del sensor frente a la interacción de Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) con diferentes concentraciones de Albúmina Sérica Bovina (BSA). Esta proteína que se encuentra en la sangre de los bovinos y se utiliza comúnmente como marcador biológico de referencia en múltiples investigaciones. Está etapa es crucial, ya que permite establecer la sensibilidad, especificidad y límites de detección del sensor de microondas antes de utilizarlos en muestras biológicas más determinadas por el uso de la proteína p-53, la cual es asociada a varios tipos de cáncer.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

Este trabajo contribuye al desarrollo de sensores de microondas eficientes y asequibles que pueden desempeñar un papel crucial en la detección temprana y precisa de variedad de biomarcadores, incluyendo aquellas relacionadas con enfermedades graves como el cáncer.

Palabras clave: Antenas microstrip, Biofuncionalización, Biosensor, Monocapa autoensamblada, Proteína p-53, Especificidad.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

RECONOCIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi familia por su constante apoyo a lo largo de mi formación académica. Asimismo, expreso mi gratitud principalmente a mis asesores, Erick Reyes Vera y Sebastián Montoya Villada, quienes me brindaron su valioso conocimiento, experiencia y paciencia, lo cual fue fundamental para la ejecución de este trabajo.

Adicionalmente, quiero reconocer el apoyo de mis compañeros de pregrado, en particular, aquellos del semillero de investigación de Fibra óptica, optoelectrónica y antenas. También agradezco al Instituto Tecnológico Metropolitano por permitirme acceder a los espacios y recursos destinados a la investigación, los cuales fueron esenciales para realizar este proyecto, además de brindarme el conocimiento necesario a lo largo de la carrera.

Por otro lado, extiendo mi agradecimiento al programa “Jóvenes investigadores e innovadores ITM-2023” por permitirme fortalecer mis capacidades y habilidades en investigación e innovación. Finalmente agradecemos al Instituto Tecnológico Metropolitano, la Universidad Nacional de Colombia, la Universidad Francisco de Paula Santander y el Ministerio de Ciencia y Tecnología (Minciencias) por apoyar la ejecución de esta tesis a través del proyecto Aplicador de microondas para el Tratamiento del Melanoma mediante Hipertermia (RC1086-2021).

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

ACRÓNIMOS

SIR: resonadores de impedancia escalonada

MUT: Muestra bajo prueba

BSA: Suero Albumina Bovina

PBS: Solución salina tamponada con fosfato

SAM: Monocapa autoensamblada

DTSP: 3.3'-dithiodipropionic acid

DMSO: Dimetilsulfóxido

fM: Femtomolar

p-53: proteína supresora de tumores

Al₂O₃: Óxido de aluminio

HNO₃: Ácido nítrico

HCL: Ácido clorhídrico

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
	Objetivo general.....	11
	Objetivos específicos.....	11
2.	MARCO TEÓRICO.....	12
	2.1 Tecnología microcinta.....	12
	2.1.1 Configuración y principios de funcionamiento de antenas microcinta.....	13
	2.1.2 Geometría y materiales en antenas microcinta.....	14
	2.1.3 Cálculo de impedancias de líneas de transmisión.....	17
	2.2 Biosensores.....	18
	2.2.1 Biosensores en la región de las microondas.....	21
	2.2.2 Sensores en la región microondas basados en resonadores de impedancia escalona (SIR) 22	
	2.3 Biofuncionalización de superficies.....	24
	2.3.1 Autoensamblaje de monocapa (SAM).....	25
	2.3.2 Ligados bifuncionales.....	27
3.	METODOLOGÍA.....	28
	3.1 Diseño del sensor en la región microondas basado en Resonadores de Impedancia Escalonada (SIR).....	28
	3.2 Modelamiento Computacional del sensor propuesto.....	30
	3.3 Fabricación del prototipo.....	33
	3.4 Optimización de sensibilidad.....	34
	3.5 Biofuncionalización de superficies.....	35
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
5.	CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y TRABAJO FUTURO.....	50
	REFERENCIAS.....	52
	ANEXOS.....	57

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha surgido un creciente interés en abordar los desafíos de la salud a nivel global. Entre estos desafíos, uno que ha captado particular atención está relacionado con la detección y diagnóstico del cáncer. Esta enfermedad se ha destacado como un área de especial relevancia, dado que su impacto es devastador, cobrando la vida de millones de personas cada año [1]–[3].

Por lo tanto, la detección temprana de esta condición adquiere una importancia fundamental. Esta medida no solo conlleva una serie de beneficios significativos que van más allá de la simple reducción de los costos del tratamiento, sino que también implica un aumento considerable en las posibilidades de supervivencia para el paciente.

Debido a que la mayoría de los tipos de cáncer no presentan síntomas en etapas iniciales, es imperativo crear alternativas para su detección temprana. Esto permitirá mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer a nivel mundial. [1], [3]–[6].

En Colombia, se ha logrado un avance significativo gracias a la universalización del aseguramiento en la salud. Esto ha generado notables avances en la lucha contra ciertos tipos de cáncer, evidenciando notables progresos en el sistema de salud del país. Sin embargo, de acuerdo con las estadísticas más recientes, esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de muerte en la población, con un incremento del 16.6% en la cantidad de casos nuevos atendidos en el año 2021 en comparación con el año anterior. [7]. Según el instituto nacional de cancerología, en el año 2021 se atendieron 5.562 casos nuevos de cáncer, siendo las mujeres más afectadas. Asimismo, se registraron 218 casos en menores de 18 años, con un mayor número de diagnósticos en el rango de edad de 0 a 9 años. En el mismo periodo, el INC (Instituto Nacional de Cancerología) certificó 1.191 defunciones, más de la mitad fueron mujeres y adultos de 65 años; Los tipos de cáncer más frecuentes dentro de la población colombiana según este estudio fueron el cáncer de piel, de mama, seguido de próstata y estomacal. [7].

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

Debido a la alarmante prevalencia de esta enfermedad, ha sido necesario desarrollar diversas herramientas y metodologías para analizar, detectar, verificar y medir de manera confiable. Entre estas herramientas, se encuentran los transductores utilizados en bioensayos, como los biosensores. Este tipo de dispositivos ha generado una auténtica revolución en los sistemas de atención de la salud a nivel global, al otorgar la capacidad de investigar diversas enfermedades, incluso en sus etapas iniciales, a través de la utilización de distintas biomoléculas, como proteínas, ADN y otros biomarcadores [8]–[10].

Un paso esencial en la investigación y desarrollo de estos dispositivos radica en el proceso de funcionalización, el cual desempeña un papel fundamental en la mejora de la sensibilidad y especificidad de los biosensores [11]. La funcionalización implica la modificación deliberada de la superficie de estos dispositivos con moléculas diseñadas específicamente para interactuar con las biomoléculas de interés. Al crear una interfaz altamente selectiva y receptiva, se logra una mayor eficiencia en la detección y análisis de las biomoléculas diana. Esta etapa de funcionalización no solo mejora la capacidad de detección, sino que también permite una mayor estabilidad y durabilidad de los biosensores, contribuyendo así a su viabilidad a largo plazo en aplicaciones clínicas y de diagnóstico [12]–[15]. Además, esta técnica también puede ser adaptada para detectar una amplia gama de biomarcadores, lo que abre la puerta a un diagnóstico más temprano y preciso de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer.

El concepto de este tipo de dispositivos fue introducido inicialmente en el año 1962, por Leland C. Clark y Champ Lyons, quienes innovaron al inmovilizar por primera vez la enzima glucosa oxidasa (GOx) sobre un electrodo para monitorizar electroquímicamente la glucosa en nuestra sangre [16]. Desde entonces, ha habido un desarrollo continuo de diferentes métodos de biosensado, tales como sensores ópticos, eléctricos, electroquímicos y mecánicos, que han demostrado ser efectivos en la identificación de distintos biomarcadores asociados con diversas patologías [17]–[19]. En este contexto, en el año 2014, se introdujo un biosensor innovador basado en una línea de transmisión de guía de

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

onda coplanar (CPW) de microondas para caracterizar dieléctricamente células cancerosas del hepatoma humano (HepG2). Este dispositivo permitió la detección sin etiquetas, es decir, sin usar marcadores, con un amplio ancho de banda (1 – 40 GHz) y alta sensibilidad en la medición de parámetros dieléctricos de células dependientes de la frecuencia [20]. Otro tipo de biosensores que han despertado un gran interés dentro de la comunidad científica han sido los biosensores ópticos, debido a su alta sensibilidad, selectividad, rapidez y versatilidad [21], [22].

Un biosensor nanoplasmonico de fibra óptica sin amplificación, basado en ensayo sorbente ligado a nano oro (FONLISA) ha sido estudiado recientemente, para detectar la metilación del gen SOCS-1 en cáncer gástrico. Esta novedosa alternativa ofrece una detección cuantitativa ultrasensible y elimina la necesidad de realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) lo convierten en una prometedora y rentable alternativa a enfoques convencionales. Con un límite de detección de 0,81 fM para el ADN metilado y un tiempo de detección de 15 min, fortaleciendo la evaluación pronóstica y el diagnóstico temprano en pacientes [23]. Por otro lado, los biosensores electroquímicos también han sido ampliamente estudiados como herramientas clínicas para identificar biomarcadores de proteínas para el cáncer, gracias a su capacidad para ofrecer métodos analíticos precisos, rápidos y económicos [24], [25]. Por ejemplo, la creación de una Interfaz nanoestructurada de ácido tiofeno acético polimerizado (PTAA), oro (Au) y azul de metileno polimerizado (PMB) como plataforma altamente conductiva para la inmunodetección electroquímica de la proteína p53 la cual juega un papel crítico en la preservación de la integridad del genoma y en la supresión del desarrollo de cánceres de ovario, esófago, colorrectal, laringe, pulmón, cabeza y cuello [25], [26].

Por otro lado, en el ámbito de las aplicaciones médicas, las microondas desempeñan un papel fundamental para determinar las propiedades biológicas de los tejidos midiendo sus parámetros dieléctricos que son característicos de su estado patológico [27]. Esta característica hace que los sensores de microondas posean un gran potencial para

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

aplicaciones biomédicas, ya que son capaces de lograr mediciones no invasivas de sólidos y líquidos, con bajo costo, alta sensibilidad, fácil miniaturización y sencilla integración [28]–[30] A lo largo del tiempo se han desarrollado diversos sensores de microondas que miden dichos cambios de permitividad mediante estructuras como resonadores de anillo dividido (SRR) [31], resonadores de anillo dividido complementario (CSRR) [32], resonadores de impedancia escalonada (SIR) [33], y guías de onda integrada en el sustrato (SIW) [34], [35]. Estas estructuras han sido fundamentales para optimizar la sensibilidad y selectividad de los sensores, y su elección depende de su aplicación, además de los requisitos de diseño y rendimiento necesarios. Por ejemplo, las estructuras tipo SIR las cuales fueron inicialmente empleadas en aplicaciones como filtros y osciladores debido a su capacidad para realizar análisis precisos y pronósticos de diseños confiables y las cuales han sido utilizadas en una variedad más amplia de estructuras, incluyendo coaxiales, línea de transmisión de franja y circuitos planos [36], han demostrado ser altamente efectivas en la detección de pequeñas variaciones en la permitividad dieléctrica [37]–[41], lo que los convierte en una opción atractiva para aplicaciones de biosensado de ciertas patologías.

En este trabajo, se propone una metodología novedosa basada en un sensor en la región microondas, el cual consta de un circuito a alta frecuencias para la detección de la proteína p-53, la cual está asociada a cáncer de colon [24], [25], [42]. Específicamente emplean un par de resonadores de impedancia escalonada (SIR, por su sigla en inglés) [43]. Para este fin se presenta el diseño y validación experimental del sensor de microondas cuando es empleado en la medición de cambios de permitividad dieléctrica de las muestras biológicas y/o químicas. Sin embargo, para demostrar su aplicabilidad en la detección de cáncer de colon, se ha realizado un análisis cuando el sensor es empleado para identificar la proteína p-53. Como parte integral del proceso de fabricación y estudio de estos sensores, se llevaron a cabo procesos de aleación de la proteína p-53 con la superficie de cobre del sensor. Para garantizar su adecuado funcionamiento, se realizan pruebas de concepto del sensor activado. Además, se hicieron pruebas utilizando diferentes concentraciones de sustancias biológicas, como la proteína Suero Albumina Bovina (BSA) y una solución salina tamponada

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

con fosfato (PBS). Durante estas pruebas se aseguró el correcto rendimiento del sensor antes de someterlo a pruebas más complejas con el fin de obtener resultados más precisos y optimizar la eficiencia del mismo. Finalmente, fue necesaria la creación de una monocapa autoensamblada (SAM, por sus siglas en inglés), con la finalidad de funcionar como receptor selectivo de la proteína p-53 por parte del sensor, garantizando la calidad y confiabilidad de los resultados obtenidos. Permitiendo así un estudio más preciso y eficiente de las muestras biológicas relacionadas con el tejido cancerígeno de la zona colorrectal.

Objetivo general

- Desarrollar y validar un biosensor basado en antenas microstrip para detección de cáncer.

Objetivos específicos

- Diseñar y fabricar un sensor basado en antena microstrip que permita medir cambios de permitividad dieléctrica en sustancias biológicas y/o químicas.
- Desarrollar un protocolo para activación y funcionalización para sensores basados en antenas microstrip.
- Implementar y caracterizar un biosensor basado en antenas microstrip para detección de cáncer.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

2. MARCO TEÓRICO

En este capítulo, se realizará una revisión de los conceptos teóricos fundamentales que resultan esenciales para una comprensión más profunda de los resultados alcanzados en esta tesis. Comenzamos proporcionando una breve introducción a la tecnología de microcinta, la cual fue la elección fundamental para la fabricación del sensor que se propone en este trabajo. A continuación, se lleva a cabo un análisis exhaustivo de las principales técnicas de biosensado utilizadas en esta investigación. Para concluir, se detalla el proceso de biofuncionalización de las superficies, un paso crucial que, como se mencionó anteriormente, desempeña un papel fundamental en la fijación de la proteína de interés y en la consecución de la sensibilidad y selectividad del sensor propuesto.

2.1 Tecnología microcinta.

La tecnología microcinta se utiliza actualmente para diseñar antenas microcinta y circuitos electrónicos de alta frecuencia, es decir, dispositivos que operan en el rango de las microondas (300MHz-300GHz). Esta tecnología se caracteriza por permitir la creación de componentes y dispositivos de compactos y de bajo costo, convirtiéndola en una herramienta de gran valor para aplicaciones de telecomunicaciones y electrónica [40], [41], [44]–[49]. Por ejemplo, este tipo de estructuras han ganado gran relevancia en áreas como las comunicaciones inalámbricas, radares y sistemas de detección [50]–[52].

El diseño de este tipo de estructuras implica la impresión de líneas conductoras sobre sustratos dieléctricos, ofreciendo la capacidad de controlar y ajustar sus propiedades electromagnéticas debido a lo moldeable que puede ser su geometría [53] indispensable en aplicaciones que demandan respuestas específicas en términos de frecuencia, ganancia, impedancia, etc. De esta manera, las antenas microcinta no solo proporcionan la capacidad de transmitir y recibir señales, sino que también permiten influir en el campo

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

electromagnético cercano a la antena, lo que resulta especialmente valioso en la detección de cambios en sustancias biológicas.

2.1.1 Configuración y principios de funcionamiento de antenas microcinta.

Las antenas de microcinta están compuestas de varias capas, cada una con características específicas. Generalmente, en la parte superior, se encuentra una estructura denominada parche radiante, fabricada con materiales conductores. En esta capa se emplean específicamente materiales de transición tales como cobre, aluminio, plata, oro, grafito, grafeno, polímeros conductores, entre otros. Este parche se posiciona sobre una superficie de un material dieléctrico con espesor inferior a 2 mm. El material dieléctrico empleado es importante ya que su composición determina la eficiencia de la radiación mediante la permitividad relativa y las pérdidas tangenciales, estos factores dependen de las características físicas y estructurales de los materiales que la componen [54]. La configuración se completa con una placa conductiva, conocida como plano tierra, tal como se ilustra en la Figura 2.1.

El principio físico que sustenta estas antenas es similar a la forma en cómo funciona un circuito RLC, puesto que el parche radiante forma un sistema capacitivo con la tierra, generando una diferencia de potencial capaz de propagar ondas electromagnéticas al interior del material dieléctrico. Adicionalmente la geometría de las pistas introduce una inductancia en el sistema. Finalmente, la resistencia está presente en la pérdida de energía en los materiales (conductores y dieléctricos) que componen toda la estructura, debido a factores como la conductividad eléctrica [53]. En este contexto, el material seleccionado para el sustrato desempeña un papel crucial, ya que cumple la función de almacenar energía eléctrica [54].

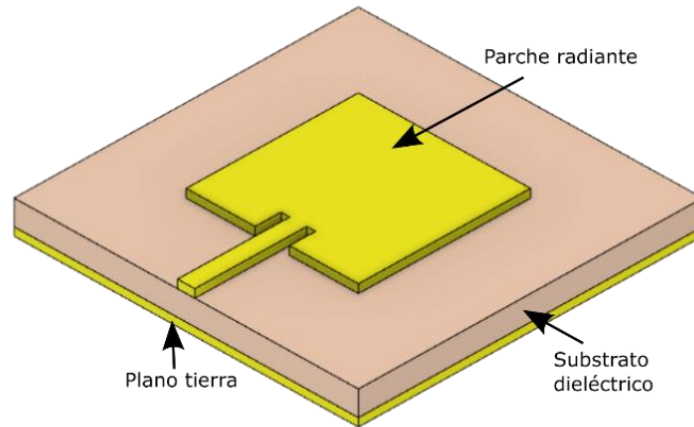


Figura 2.1: Esquema de la estructura convencional de una antena microcinta.

2.1.2 Geometría y materiales en antenas microcinta.

El diseño y las dimensiones de las antenas microcinta tienen un impacto crítico en su rendimiento y operación [53]. En este sentido, la geometría de estas estructuras se convierte en un elemento esencial, ya que abarca factores cruciales como el tamaño y la forma del parche radiante, así como las dimensiones y la configuración del sustrato dieléctrico y el plano de tierra. Además, la permitividad del material dieléctrico juega un papel fundamental en el desempeño de la antena, esta propiedad no solo está determinada por la geometría, sino también por la frecuencia de trabajo. Por consiguiente, es imperativo definir la permitividad dieléctrica efectiva utilizando la (Ecuación 2) [53], [55].

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

$$W = \frac{C}{2f_r} \sqrt{\frac{2}{\epsilon_r + 1}} \quad (1)$$

$$\epsilon_{eff} = \frac{\epsilon_r + 1}{2} + \frac{\epsilon_r + 1}{2} \left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{2h}{W}}} \right) \quad (2)$$

Donde h es el espesor del sustrato dieléctrico, f es la frecuencia de resonancia deseada, ϵ_r es la permitividad dieléctrica relativa, y ϵ_0 es la permitividad dieléctrica en el vacío. Estos últimos, pueden ser empleados para calcular la permitividad dieléctrica absoluta del material, tal como se muestra en la (Ecuación 3).

$$\epsilon = \epsilon_0 \cdot \epsilon_r \quad (3)$$

Donde $\epsilon_0 = 8,854 \times 10^{-12} [F/m]$.

Por otro lado, en general se presentan un efecto de borde en este tipo de estructuras, ya que el campo eléctrico presenta una mayor cobertura como consecuencia de que las líneas de campo eléctrico no son rectas. Esto hace que se genere un incremento en la longitud eléctrica del dispositivo. Para compensar esto, se ha añadido una extensión de longitud ΔL en cada extremo del parche, como se indica en la Ecuación 4 [55]. Esto nos permite determinar parámetros clave, como la permitividad dieléctrica efectiva, el ancho del parche y la altura del sustrato dieléctrico, y calcular la longitud real de esta componente. para obtener este parámetro, primero es necesario conocer el valor de la longitud efectiva del parche, como se describe en la Ecuación 5. Luego, es posible calcular la longitud real de la antena microcinta aplicando la Ecuación 6.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

$$\Delta L = 0.412h \frac{(\epsilon_{eff} + 0.3) + \left(\frac{W}{h} + 0.264\right)}{(\epsilon_{eff} + 0.258) + \left(\frac{W}{h} + 0.8\right)} \quad (4)$$

$$L_{eff} = \frac{1}{2f_r \sqrt{\epsilon_{eff}} \sqrt{\mu_0 \epsilon_0}} \quad (5)$$

$$L = L_{eff} - 2\Delta L \quad (6)$$

Una vez identificadas las dimensiones adecuadas para el parche en términos de largo (L) y ancho (W), adaptadas a un sustrato dieléctrico en específico y a una determinada frecuencia de operación, surge la necesidad de establecer el método de alimentación que tendrá la estructura. Dependiendo del método de alimentación, se alterará la impedancia de entrada de dicho dispositivo [53]. Dentro de las opciones más utilizadas, destacan los métodos de alimentación directa, los cuales se caracterizan por su fácil implementación. En estos métodos, la técnica de suministro de energía requiere de un contacto directo entre la estructura de alimentación y el parche radiante. En esta categoría los dos métodos más comunes son: la línea de transmisión Figura 2.2 (a) y el conector coaxial Figura 2.2 (b). En el método de la línea de transmisión, resulta crucial determinar con precisión las dimensiones adecuadas de la línea, ya que las señales generadas por esta deben sufrir la mínima atenuación de la señal, con el fin de evitar las reflexiones en los extremos de la línea y que la impedancia característica coincida con la impedancia de los componentes [54], [56]. Las ecuaciones empleadas para el diseño de este método dependen en gran medida de la geometría, la permitividad y la permeabilidad en la configuración. Por otro lado, la alimentación por conector coaxial se basa en llevar la impedancia característica de este tipo de conexión hasta la entrada de la antena, asegurando así un adecuado funcionamiento. La impedancia característica, que es esencial para la transmisión eficiente de la señal, depende del diámetro del pin central, generalmente hecho de cobre, y del radio del conductor externo, que además está cubierto por un aislante dieléctrico.

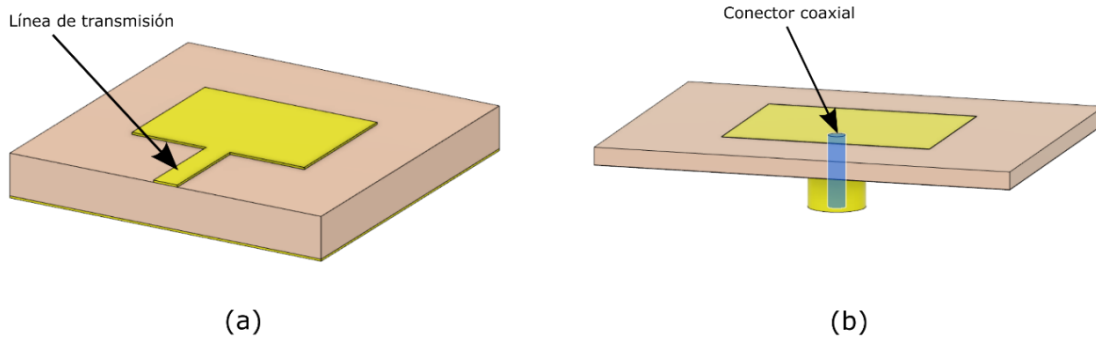


Figura 2.2: Técnicas de alimentación antenas microstrip. La figura (a) ilustra el método de alimentación con línea de transmisión, mientras (b) muestra el método de alimentación con conector coaxial.

2.1.3 Cálculo de impedancias de líneas de transmisión

El cálculo de impedancias en las líneas de transmisión de una configuración microstrip son fundamentales para guiar las señales eléctricas de un punto a otro. Generalmente, se requieren que dichas líneas de transmisión tengan impedancias características específicas, que suelen situarse en el rango de 20Ω a 130Ω . Valores los cuales son esenciales para garantizar una transferencia de señal eficiente y sin pérdidas.

Para calcular la impedancia característica (Z_0) de una línea de transmisión Ecuación 7, como una línea microstrip, es indispensable considerar varios factores y utilizar ecuaciones específicas. Uno de los parámetros fundamentales es la constante dieléctrica efectiva del sustrato (ϵ_{eff}), la cual está relacionada funcionalmente con las propiedades dieléctricas del material usado como sustrato, como se ilustra en la ecuación (2). Este parámetro influye en la velocidad de propagación de la señal a lo largo de la línea de transmisión, lo que a su vez afecta la impedancia característica [53].

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

Además, hay factores que influyen en el cálculo de impedancias de una línea de transmisión, como el espesor del sustrato dieléctrico (h) el cual influye en la capacitancia entre la línea y el plano de tierra, el ancho de la línea (w) factor que determina la capacitancia por unidad de longitud de la línea y el espesor de la línea de transmisión (t) [57].

$$Z_0 = \frac{60}{\sqrt{\epsilon_{ref}}} \ln \frac{5.98h}{0.8w + t} \quad (7)$$

Tomando como ejemplo una línea de transmisión con un ancho de 3.9 mm y un sustrato dieléctrico de 1.52 mm de espesor, que presenta una constante dieléctrica de 2.94, y con un espesor de la línea de transmisión de 0.035, se obtiene una impedancia de aproximadamente 47.7 Ω utilizando la ecuación 7.

2.2 Biosensores

Los biosensores son herramientas poderosas que combinan un componente de reconocimiento biológico con un elemento transductor, lo que les permite medir reacciones biológicas o químicas y generar señales eléctricas, térmicas u ópticas proporcionalmente a la concentración de un analito en las muestras analizadas [58], [59]. Estos dispositivos tienen la versatilidad necesaria para abordar una amplia variedad de analitos en muestras que incluyen fluidos corporales, muestras agroalimentarias, cultivos celulares y muestras ambientales, entre otras [60]. Adicionalmente, los biosensores se distinguen gracias a una serie de ventajas, lo cual los convierte en herramientas invaluable para la detección y el análisis. Estas ventajas incluyen una rápida respuesta, la capacidad de miniaturización, facilidad de uso, alta sensibilidad, especificidad, amplio rango de detección y larga vida útil. Además, pueden realizar mediciones directas en muestras complejas en tiempo real.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

El funcionamiento de estos dispositivos se basa en la interacción precisa entre el componente de reconocimiento biológico y el analito presente en la muestra. Esta interacción específica es fundamental para lograr la eficacia y versatilidad de los biosensores, permitiendo la detección altamente selectiva de sustancias objetivo en medio de mezclas complejas. Cuando el analito se une al elemento biológico, se genera una señal medible utilizando diversas técnicas, como la electroquímica [61], óptica [62], piezoeléctrica [63], entre otras. Es relevante destacar que cada una de estas técnicas puede ser más adecuada para ciertos tipos de analitos o condiciones de muestra. Por ejemplo, la detección óptica puede ser especialmente efectiva para analitos fluorescentes, mientras que la electroquímica puede ser preferible para analitos electroactivos.

En última instancia, la combinación de reconocimiento biológico y diversas técnicas de transducción permite la detección y cuantificación precisa de una amplia gama de sustancias, lo que convierte a los biosensores en herramientas esenciales en campos que abarcan desde la medicina y la biotecnología hasta la monitorización ambiental y la seguridad alimentaria. Así, la interacción específica entre el analito y el bioreceptor da forma a una unidad funcional donde la selectividad se encuentra arraigada en esta interacción precisa [64].

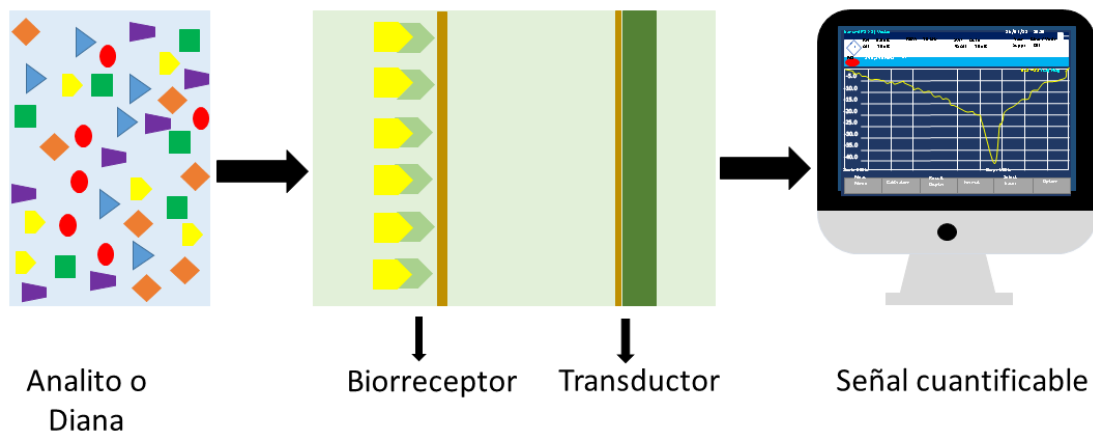


Figura 2.3: Proceso de biofuncionalización para detección selectiva de analitos específico.

A continuación, se presenta un esquema que ilustra la variedad de biosensores que están siendo investigados en la actualidad para el seguimiento y detección de biomarcadores. Además, se clasifican estos biosensores en función de variables específicas, lo cual se muestra de manera detallada en la figura 2.4. Esta representación visual ofrece una visión completa de la diversidad de enfoques y aplicaciones que abarcan los biosensores en la investigación actual, proporcionando una guía valiosa para entender cómo estos dispositivos se adaptan a las distintas necesidades y desafíos en el campo de la detección de biomarcadores y más allá.

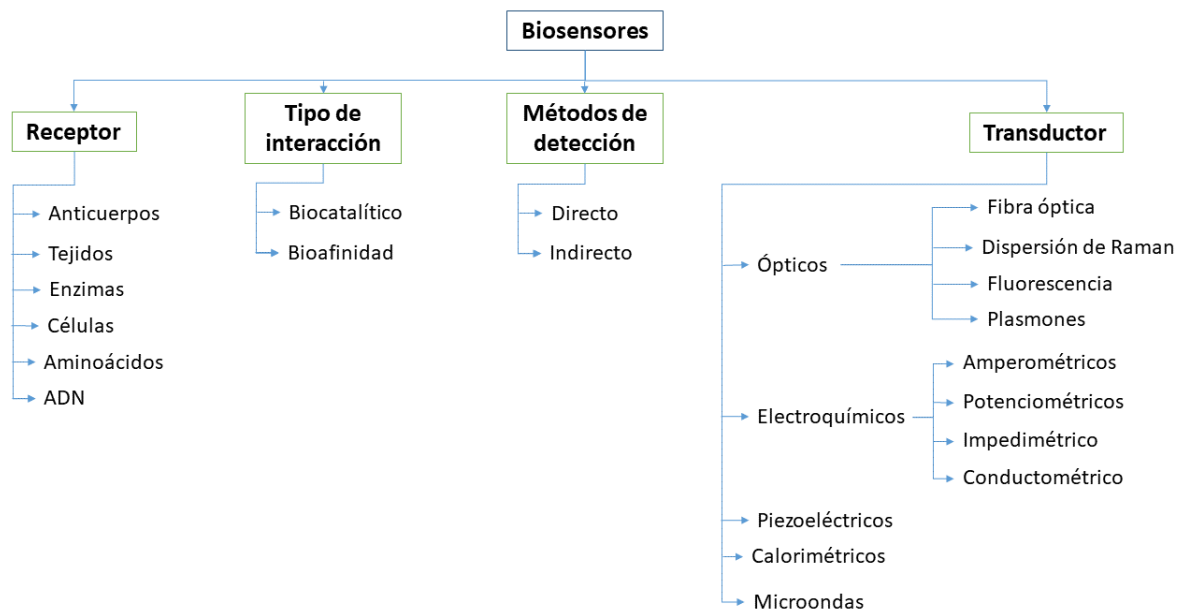


Figura 2.4: Clasificación de los biosensores.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

2.2.1 Biosensores en la región de las microondas.

La región de las microondas abarca frecuencias que van desde 300MHz hasta los 300 GHz, lo que representa ventajas únicas para la interacción con muestras biológicas y la detección de biomoléculas. Esto se debe a que en esta región es posible obtener información detallada sobre las propiedades dieléctricas y características estructurales de las moléculas, lo que facilita la identificación y cuantificación de componentes biológicos de interés.

Los biosensores en la región de las microondas para la detección de muestras biológicas pueden operar mediante diferentes principios, como la respuesta en frecuencia y las propiedades dieléctricas del biomarcador en cuestión [65]. El uso de dispositivos de microondas ofrece la posibilidad de llevar a cabo un análisis en tiempo real, minimizando los requerimientos de muestra y permitiendo mediciones no invasivas [66]. Además, esta tecnología puede ser integrada en dispositivos miniaturizados y portátiles, lo que amplía sus aplicaciones potenciales en diagnóstico médico.

El proceso de diseño y desarrollo de biosensores en la región de las microondas involucra una serie de consideraciones específicas, que incluyen la geometría del dispositivo, la elección del sustrato, la frecuencia de operación, los materiales utilizados y las técnicas de alimentación y detección. Para aprovechar al máximo estas estructuras como biosensores en esta región, resulta fundamental optimizar su rendimiento. Esto implica la implementación de metodologías para eliminar la capa de óxido y dejar una superficie de cobre limpia y activa, lo que permite la unión de moléculas funcionales mediante la biofuncionalización de la superficie del sensor. Además, la selección adecuada de materiales biológicos y la evaluación de la especificidad y sensibilidad en la detección de biomoléculas representan objetivos críticos en esta área de investigación. En conjunto, estas consideraciones contribuyen a la eficacia y utilidad de los biosensores de microondas en una amplia gama de aplicaciones científicas y médicas.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

2.2.2 Sensores en la región microondas basados en resonadores de impedancia escalona (SIR)

Los resonadores de impedancia escalona (SIR) pueden ser considerados como dos líneas de transmisión con diferentes longitudes e impedancias características. En este contexto, este tipo de estructuras de pueden ser diseñadas ajustando el número de las secciones y la impedancia en cada una de ellas. Este enfoque permite controlar con precisión las densidades de corriente en puntos específicos a lo largo de la línea, teniendo la capacidad para modular y dirigir el flujo de energía a lo largo del resonador [67], [68]. La flexibilidad en la adaptación de la impedancia de las líneas de transmisión, así como su longitud, facilita la configuración personalizada de estos resonadores para aplicaciones específicas. Esto desempeña un papel crucial en la optimización de diversos dispositivos de microondas y radiofrecuencia. Los sensores que emplean esta configuración demuestran una notable versatilidad, ya que la cantidad física de interés puede ser la permitividad u otra variable directamente relacionada con ella tal como la humedad, temperatura, concentración, etc [69]–[72].

Por otro lado, la carga de pares de resonadores de impedancia escalonada (SIR), ya sea en conexiones en paralelo o en cascada, a una línea de microcinta, ofrece la ventaja de reducir el tamaño del circuito y concentrar la energía eléctrica en un área más pequeña. Esto resulta ideal para la colocación precisa de la muestra que se desea analizar. Entre las diversas configuraciones disponibles, la más efectiva para llevar a cabo mediciones diferenciales es aquella en la que los SIR están conectados en paralelo como se identifica en la Figura 2.5 (a) [67] .

Esta disposición diferencial implica que una línea de transmisión se excita con una señal de radiofrecuencia (RF) desde un extremo, y los SIR se cargan simultáneamente e individualmente con materiales dieléctricos. La detección se basa en la división de frecuencias de resonancia, es decir, se genera una resonancia por cada resonador. En este

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

escenario, si ambos resonadores se exponen a la misma muestra, los dos picos de resonancia se superponen, y cualquier cambio en uno de ellos resultará en la generación de dos picos resonantes. Por lo tanto, esta configuración resulta particularmente interesante, ya que se establece como un sistema auto referenciado que facilita la detección precisa de cambios en la muestra analizada [73].

Una línea de transmisión que cuenta con una conexión en cascada de SIR idénticos, los cuales están separados entre sí por una sección de la línea de transmisión en el mismo lado como se muestra en la figura 2.5 (b), tienen la capacidad acoplarse tanto magnética como eléctricamente. Sin embargo, cuando estos resonadores están lo suficientemente separados el acoplamiento total entre ellos se vuelve despreciable. Esta configuración presenta ventajas sobre la configuración en paralelo.

En contraste con la configuración en paralelo, donde la perturbación de uno de los resonadores produce un cambio en las dos frecuencias de resonancia, en la configuración en cascada, solo se observa un cambio en la frecuencia de resonancia del resonador perturbado [72].

Adicionalmente, en la figura 2.5 (c), se muestra una estructura de microcinta con configuración combinada cargadas con un par de SIR, posicionados entre el plano medio del puerto de entrada y el de salida. Esta configuración específica tiene como optimizar la sensibilidad y discriminación de la estructura, convirtiéndolo en una opción favorable como sensor o comparador.

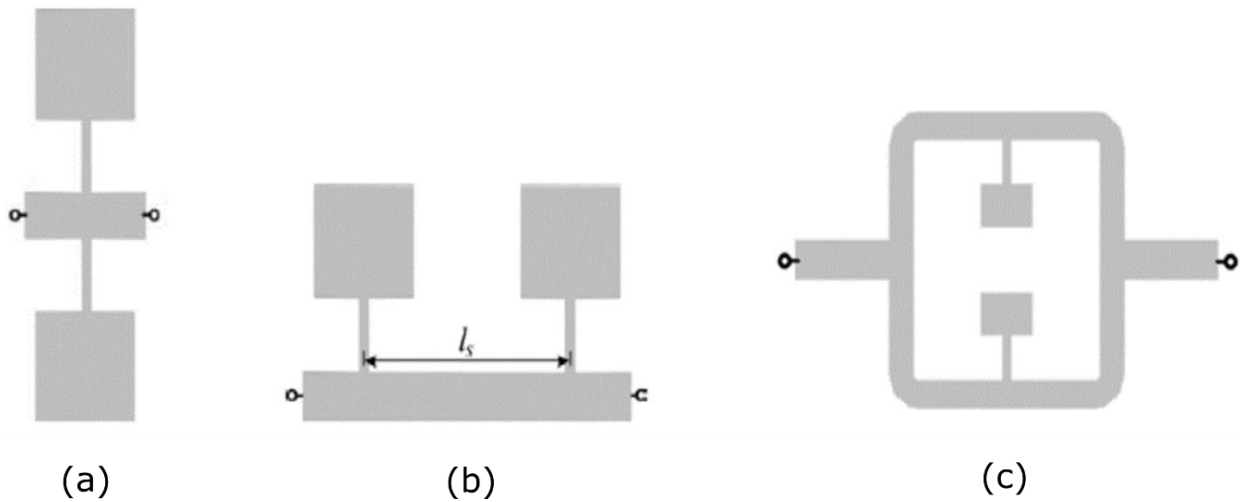


Figura. 2.5 Topologías de sensores basados en líneas cargadas con resonadores SIR. (a) Configuración en paralelo. (b) Configuración en cascada. (c) Configuración combinada.

Imagen tomada de [69].

2.3 Biofuncionalización de superficies.

La biofuncionalización de superficies representa un proceso esencial que implica la modificación de una superficie mediante la unión de biomoléculas. Este enfoque está diseñado con el propósito de mejorar tanto la calidad como la eficacia de los sensores y dispositivos de biosensado [74]. Para garantizar la efectividad de este proceso, es imperativo llevar a cabo una caracterización exhaustiva de la superficie en cuestión. Esta técnica proporciona una mejora significativa en las propiedades estructurales del material, incluyendo su sensibilidad, rugosidad y compatibilidad con el punto biológico de interés. En consecuencia, esta caracterización desempeña un papel fundamental en la creación de sensores precisos y eficientes, lo que contribuye en gran medida a la mejora de las aplicaciones de detección biomolecular [75].

La biofuncionalización de superficies se puede lograr mediante diversas técnicas que permiten la unión selectiva de biomoléculas a una superficie con fines específicos, como se

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

explorará en las subsecciones siguientes. Estas técnicas desempeñan un papel crucial en la adaptación de las superficies para interactuar con biomoléculas particulares, lo que es esencial en aplicaciones de detección biomolecular y en el desarrollo de dispositivos de biosensado altamente precisos, selectivos y eficaces.

2.3.1 Autoensamblaje de monocapa (SAM).

El enfoque de monocapa autoensamblada (SAM por sus siglas en inglés) como una de las mejores técnicas en el ámbito de la funcionalización de superficies metálicas, a cerámica, vidrio, plástico, entre otros materiales [76]–[78]. Esta técnica ha sido empleada especialmente en la inmovilización de biomoléculas tales como anticuerpos, proteínas, enzimas, y en la fabricación de nuevas arquitecturas supramoleculares. Este proceso es generado a partir de una capa regular y homogénea de moléculas que se forman de manera espontánea sobre una superficie, mediada por interacciones químicas y fuerzas intermoleculares tal como se ilustra en la Figura 2.6 [79]–[81].

En el contexto de las monocapas funcionales, la distinción entre dos componentes clave, el grupo principal y el grupo de anclaje, es esencial para comprender cómo estas estructuras se adhieren y desempeñan su función en la superficie de un sensor o dispositivo.

El grupo principal, que constituye el núcleo central de las moléculas que componen la monocapa, puede asumir diversas formas. Puede ser una cadena hidrocarbonada larga, lo que a menudo se elige para proporcionar una estructura flexible que se adapte bien a la superficie, o puede ser otro tipo de grupo funcional diseñado específicamente para interactuar de manera selectiva con los analitos de interés. La elección del grupo principal depende en gran medida de la aplicación y del tipo de moléculas que se espera detectar.

En contraste, el grupo de anclaje es un componente diseñado con precisión para establecer interacciones fuertes y específicas con la superficie del sensor. Su función principal es

asegurar la firme fijación de la molécula en su posición, evitando cualquier movilidad no deseada que pueda afectar la estabilidad de la monocapa.

El tiempo de incubación durante el proceso de autoensamblaje es un factor crítico. Durante este período, las interacciones entre las moléculas y la superficie se intensifican, lo que permite que las moléculas encuentren su posición óptima en la monocapa. Esto resulta en la formación de una capa uniforme y funcional sobre la superficie del sensor, lo que a su vez garantiza la estabilidad y la funcionalidad del dispositivo.

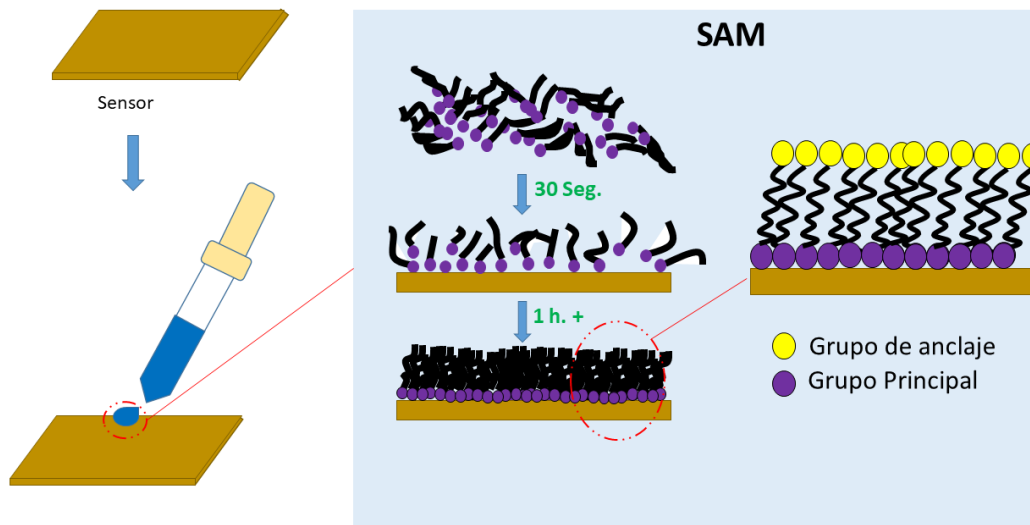


Figura ¡Error! No hay texto con el estilo especificado en el documento. **2.6:**

Funcionalización utilizando autoensamblaje de monocapa. Imagen adaptada en base a la información obtenida en [79], [81].

Este método se destaca por su notable simplicidad en el proceso de generación, lo que amplía significativamente su aplicabilidad al eliminar la necesidad de instrumentación costosa. Entre las características sobresalientes de este enfoque se encuentra la organización ordenada de las moléculas en una estructura regular y bien definida, lo que genera un patrón uniforme en la superficie del sensor. Además, las monocapas

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

autoensambladas (SAM, por sus siglas en inglés) suelen desarrollar una capa con un grosor uniforme que puede ser regulado de manera precisa controlando las condiciones durante el proceso de autoensamblaje [82]. Por lo anterior, este método de funcionalización ha sido ampliamente utilizado en diversas aplicaciones, destacando su relevancia en la fabricación de biosensores para la detección de niveles de glucosa en muestras biológicas como la sangre. Además, las SAM han demostrado su utilidad en aplicaciones de nanotecnología, donde se utilizan para la detección de moléculas específicas [83]–[85].

2.3.2 Ligados bifuncionales.

Esta técnica es ampliamente utilizada para unir biomoléculas, como proteínas o anticuerpos, a superficies sólidas con el fin de mejorar la especificidad y la afinidad de la interacción. Los ligados bifuncionales involucran el uso de moléculas estructuralmente definidas de bajo peso molecular que poseen dos grupos funcionales distintos que permiten la selectiva unión de dos tipos de moléculas diferentes [86]. En este procedimiento, se selecciona un ligado bifuncional apropiado con afinidad por las moléculas que se desean unir, y cada grupo del ligado interactuará de manera específica y selectiva con una de las moléculas. Posteriormente el ligado bifuncional se inmoviliza en la superficie del sustrato a través de procesos químicos, como la formación de enlaces covalentes o interacciones no covalentes, dependiendo de la naturaleza del sustrato y del ligado. La primera biomolécula, como una proteína o un anticuerpo, se une selectivamente a uno de los grupos funcionales del ligado bifuncional mediante interacciones específicas, como enlaces covalentes o de afinidad, como los enlaces antígeno-anticuerpo. La segunda biomolécula se une al otro grupo funcional del ligado bifuncional de manera similar. Finalmente, la unión de ambas biomoléculas a los grupos funcionales del ligado bifuncional da lugar a una unión bifuncional en la superficie del sustrato.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

3. METODOLOGÍA

Se realiza un estudio experimental controlado en los laboratorios de Óptica, Fotónica y Visión Artificial, y en el Laboratorio de Materiales Polímeros del Instituto Tecnológico Metropolitano (ITM). En este contexto, se sigue el procedimiento descrito a continuación para alcanzar los objetivos propuestos.

3.1 Diseño del sensor en la región microondas basado en Resonadores de Impedancia Escalonada (SIR).

Con base en la revisión de la literatura, se determinó la topología del transductor a implementar, escogiéndose los sensores de microondas que incorporan estructuras de tipo SIR. Esta elección se basa en la simplicidad de diseño de esta configuración, así como en su alta sensibilidad y capacidad para discriminar entre distintas estructuras. Esto se logra mediante un proceso en el cual se carga simétricamente los pares de SIR, con un enfoque particular en el control del acoplamiento de línea al resonador [87]. Por otro lado, su estructura simple, permitirá que el proceso de funcionalización sea más sencillo, en comparación a configuraciones que emplean estructuras complejas tales como anillos resonadores, o metamateriales [39]–[41].

Inicialmente se definieron los materiales a utilizar, así como las dimensiones específicas de la estructura para obtener el rango de frecuencia de operación deseado con el fin de analizar los parámetros de interés mediante CST Studio suite 2023. El diseño se realizó considerando un sustrato dieléctrico Rogers RT6002 con grosor de 1.52 mm, permitividad dieléctrica $\epsilon_r = 2.94$ y tangente de pérdida $\tan \delta = 0,0012$. La estructura superior del sensor se basa en la implementación de dos resonadores de impedancia escalonada consta, es decir, esta estructura se compone por una línea de microcinta de 47.7Ω cargada con un par de SIR idénticos. Estos son estructuras capacitivas cuyas dimensiones son $W_{11} \times L_1$, los cuales están dispuestos en configuración paralela, tal como se ilustra en la Fig. 3.1 (a). Por

otro lado, en la parte inferior se ubica el plano tierra cuyas dimensiones son las mismas del sustrato dieléctrico, es decir $W \times L$. En ambos casos la capa de cobre tiene un espesor (h_1) de $35 \mu\text{m}$ como se muestra en la Fig. 3.1 (c).

Para la elaboración del parche superior se utilizaron diferentes variables de entrada las cuales corresponden a las dimensiones de la estructura propuesta, estas variables son resumidas en la Tabla. 1. Una vez completado el diseño de la estructura, se realiza su simulación con el fin de caracterizar el sensor mediante el estudio de parámetros, tales como el coeficiente de transmisión S_{12} , el campo eléctrico cercano, la frecuencia de resonancia y la variación en frecuencia en presencia de un elemento bajo prueba que varía su permitividad.

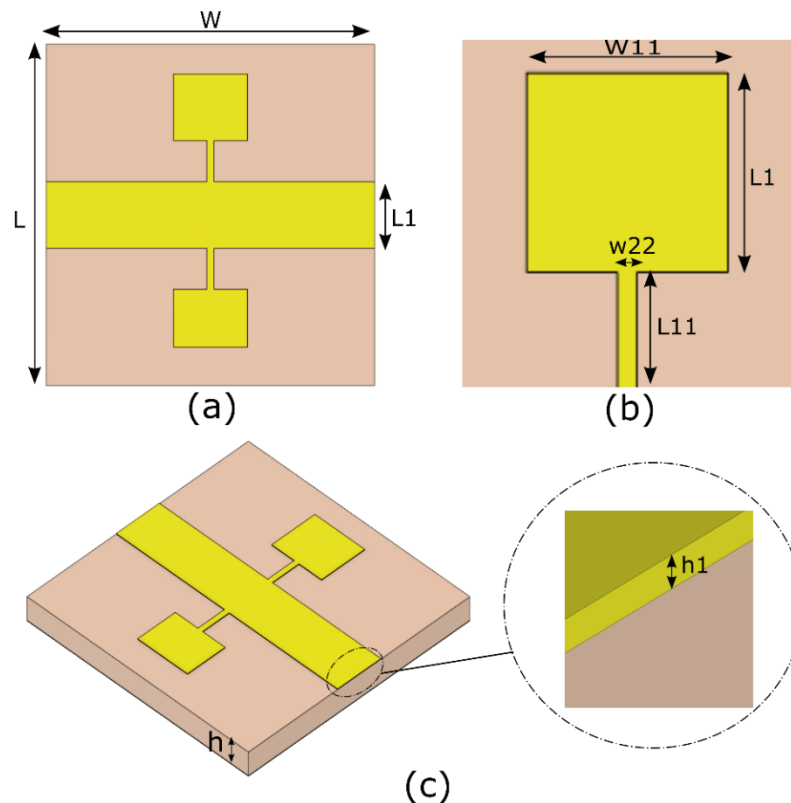


Figura 3.1: Parámetros de diseño. (a) Vista frontal. (b) dimensiones parche radiante. (c) Vista en perspectiva.

Tabla1: Parámetros de diseño sensor.

Parámetro	Valor (mm)
h	1.52
h₁	0.035
W	20
L	20
W₁₁	4.5
L₁	3.9
w₂₂	0.43
L₁₁	2.4

3.2 Modelamiento Computacional del sensor propuesto.

El modelamiento computacional se realizó utilizando el software CST Studio Suite 2023. Con el fin de validar, diseñar, analizar y optimizar el sensor de microondas propuesto y comprender el comportamiento de este en condiciones reales.

Específicamente, se llevó a cabo una simulación exhaustiva del comportamiento eléctrico del sensor en un rango de frecuencias que abarca desde 4 GHz hasta 6 GHz. Esta elección del rango de frecuencias se basa en el hecho de que los resonadores propuestos inicialmente presentan una resonancia a una frecuencia específica, que se encuentra en el rango mencionado. La simulación permitió evaluar cómo el sensor interactúa con las ondas electromagnéticas en el rango de estudio, identificando su respuesta, sus características de resonancia y cualquier fenómeno relacionado que pudiera influir en su funcionamiento.

Además, mediante el modelamiento computacional, se pudo explorar una variedad de parámetros y configuraciones del sensor, lo que facilitó el proceso de optimización. Esta fase de diseño y análisis contribuye de manera significativa a la creación de un sensor más sensible y con mejor resolución.

Uno de los primeros análisis realizados se centró en el comportamiento del parámetro S_{21} cuando el sensor interactúa con una muestra, tal como se ilustra en la Figura 3.2. En este escenario, se observa claramente que la muestra da como resultado la generación de un pico de resonancia en el rango de frecuencias de 4 a 6 GHz.

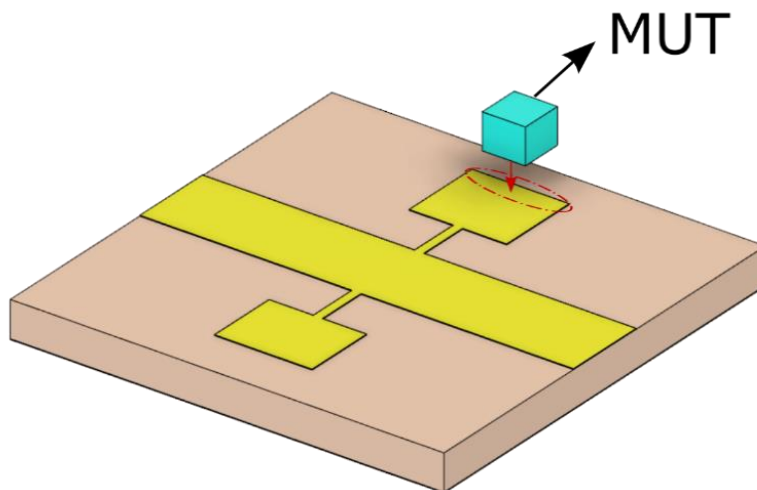


Figura 3.2: Esquema de sensor a analizar con MUT.

Es importante resaltar que la muestra se ha ubicado sobre el borde del sensor, como se ilustra en la Figura 3.2, para poder comprender la razón de la elección de esta ubicación, en la Figura 3.3 se ilustra la distribución del campo eléctrico a 5.188 GHz. En ella, se logra evidenciar como el campo eléctrico es mayor en los bordes del capacitor rectangular (color rojo), mientras que, en el centro del mismo, la intensidad es mínima (color azul). De hecho,

esto nos permite identificar cuáles podrían ser las posiciones más adecuadas para poner la muestra cuando se lleve a cabo la fase experimental del trabajo.

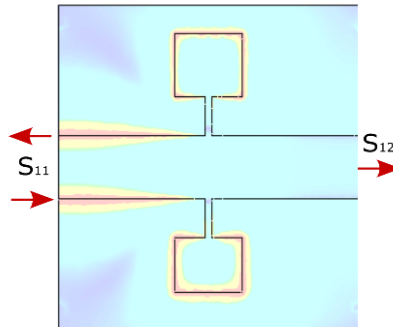


Figura 3.3: Distribución de campo eléctrico del sensor propuesto a 5.188 GHz.

Finalmente, se procedió a evaluar el comportamiento del sensor cuando la permitividad de la muestra dieléctrica es variada desde 1 hasta 80, con pasos de 20. Los resultados se muestran en la Figura 3.4. Claramente se puede evidenciar que se generan cambios en la frecuencia de resonancia del sensor, de hecho, estos cambios se generan hacia frecuencias bajas.

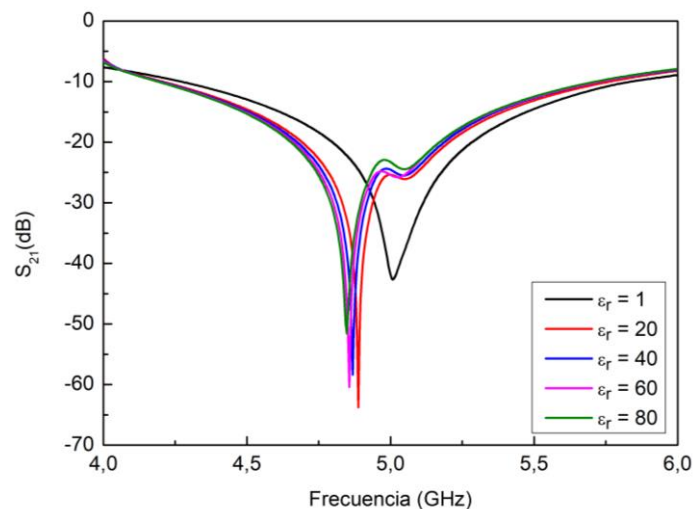


Figura 3.4: Espectros simulados cuando la muestra varía su permitividad dieléctrica entre 1 y 80.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

3.3 Fabricación del prototipo.

Una vez fue diseñado el sensor basado en estructuras tipo SIR, y su respuesta fue optimizada en CST STUDIO 2023. El siguiente paso fue exportar las características del mismo, para construir los planos GERBER. Esto con el fin de poder llevar a cabo la fabricación del dispositivo en la máquina de control numérico (CNC) (LPKF ProtoMat D104 de la compañía LPKF Laser & Electronics), ubicada en el laboratorio de investigación en electrónica y energías renovables del Instituto Tecnológico Metropolitano.

La Figura 3.5 (a) muestra un sensor fabricado en el sustrato dieléctrico RT6002. Posteriormente, los sustratos fueron recubiertos con pintura antisolder usando la técnica de serigrafía. Una vez pintados los sensores con esta pintura de la compañía LPKF, se hace proceso de curado en un horno a 176 °F durante 10 min. Luego, la palca con los sensores se somete a radiación con luz UV durante 1 min. Después, la placa de sensores se sumerge en una mezcla de agua caliente con un neutralizador a 30°C. Finalmente, la placa de los sensores vuelve a colocarse dentro del horno a una temperatura de 320 °F durante 10 min.

Esto con el fin de evitar que se generara oxido en las estructuras de cobre, lo cual podría generar problemas durante las pruebas de caracterización de materiales biológicos (La Figura 3.5(b) muestra una imagen del sensor después de ser recubierto con pintura antisolder).

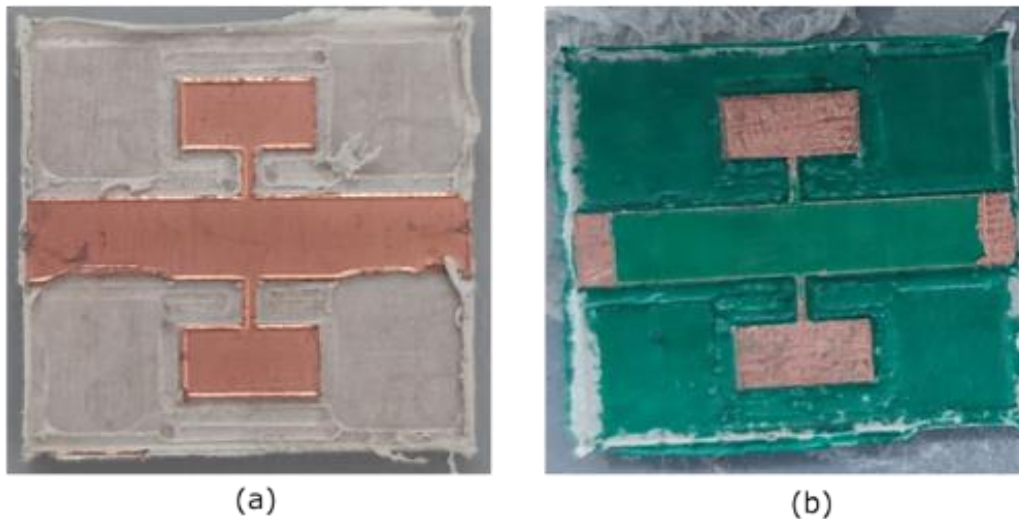


Figura 3.5 (a) Fotografía de los sensores propuestos fabricados en la máquina de control numérico. (b) Fotografía de los sensores luego de ser recubiertos con pintura antisolder.

3.4 Optimización de sensibilidad.

Se llevó a cabo una caracterización inicial del sensor fabricado con el propósito de evaluar el desplazamiento en frecuencia del sensor al aplicar gotas de glicerina a diferentes concentraciones y tamaños, que variaron desde $1\mu\text{L}$ hasta $10\mu\text{L}$, en diferentes áreas del dispositivo, como se muestra en detalle en la figura 3.6. El objetivo principal de esta caracterización era identificar la cantidad óptima de la sustancia a estudiar y determinar el punto de máxima sensibilidad del sensor.

Los resultados de este análisis revelaron que el punto más eficiente es cuando la muestra se ubica en la parte superior del resonador (posición 1 en la Figura 3.6) tal como se había predicho en las simulaciones computacionales (Ver Figura 3.2). Además, se determinó que una concentración de $5\mu\text{L}$ de la sustancia bajo estudio es la más adecuada para lograr una respuesta óptima y repetible del sensor. Esta información resulta crucial, ya que establece las condiciones ideales para la detección y medición de la sustancia de interés, lo que contribuye significativamente a la precisión y eficacia del sensor en su aplicación específica.

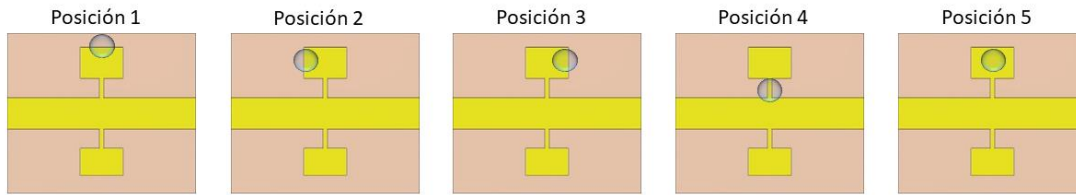


Figura 3.6: Gota 5µl de glicerina en diferentes zonas del dispositivo.

3.5 Biofuncionalización de superficies.

A continuación, la Figura 3.7 proporciona un diagrama esquemático que presenta las etapas involucradas en la biofuncionalización del sensor propuesto.

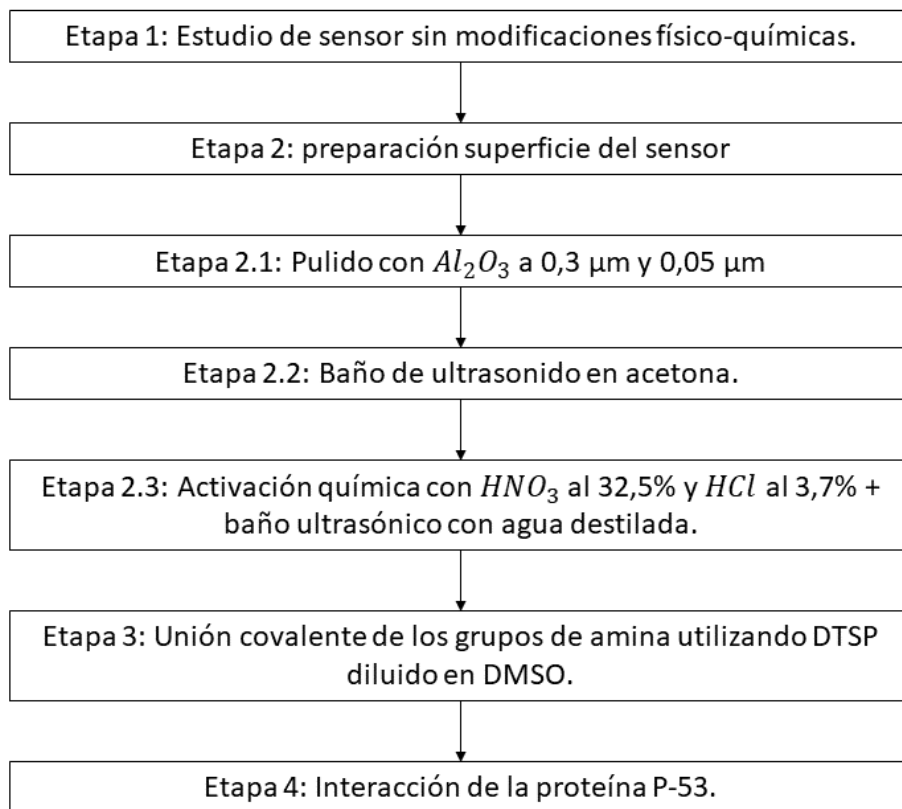


Figura 3.7: Etapas de biofuncionalización de la superficie del sensor.

Durante las etapas de funcionalización, se realizan una serie de pruebas de caracterización y evaluación del sensor para analizar su rendimiento en diversas condiciones. Para garantizar la precisión de estos ensayos, se emplea el analizador de redes vectorial Rohde & Schwarz FSH4. Durante estas pruebas experimentales, el equipo será calibrado en un rango de frecuencias de 2 GHz a 6 GHz. Entonces como se muestra en el esquema de la Figura 3.7 el primer paso (Etapa 1) es realizar la caracterización inicial del sensor, es decir, antes de iniciar los procesos de activación y funcionalización. Para ello, el sensor es conectado a los dos puertos del analizador de redes vectorial con el fin de medir el parámetro de transmisión S_{21} como se ilustra en la Figura 3.8. Para garantizar la repetibilidad del mismo, se tomaron tres sensores idénticos diferentes, y se les midió en todos los casos en S_{21} desde 4 GHz hasta 6 GHz.

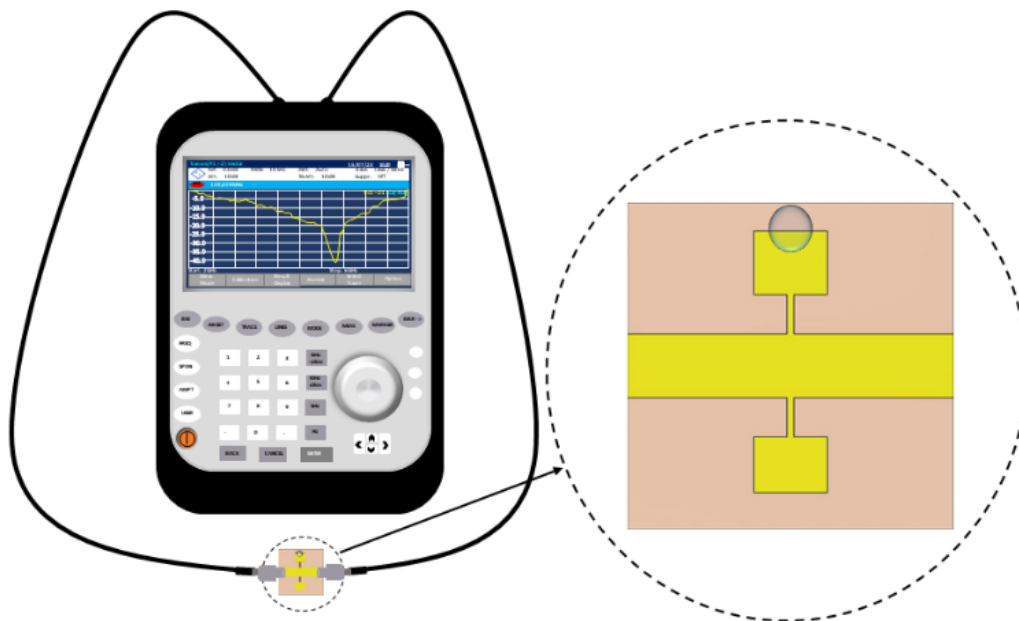


Figura 3.8: Caracterización del sensor de microondas utilizando el equipo Rohde & Schwarz FSH4.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

A lo largo de este estudio, se llevaron a cabo una serie de ensayos utilizando PBS (solución salina tamponada con fosfato) y BSA (albumina de suero bovino) en diversas concentraciones (0.1%, 0.5% y 1%) y tiempos de incubación (0 horas, 1 hora, 2 horas y overnight). El propósito fundamental de estos ensayos fue determinar las condiciones óptimas para maximizar la sensibilidad y especificidad del sensor. Esta optimización es crucial ya que la interacción entre el sensor y las proteínas de interés puede variar significativamente según la concentración y el tiempo de exposición.

Etapa 2:

- Pulido de superficie de cobre del sensor:** Con el propósito de eliminar impurezas, y limpiar la superficie de cobre del sensor, hasta obtener una superficie más suave y reflectante, similar a un espejo, se recurre al uso del equipo de laboratorio grinder polisher. Este proceso de pulido consta de dos partes: inicialmente, se emplea Al_2O_3 con tamaño de partícula de $0.3\ \mu m$, con el fin de eliminar imperfecciones y asperezas visibles en la superficie tales como arañazos profundos y pequeñas irregularidades, por otro lado, se utiliza Al_2O_3 con tamaño de partícula de $0.05\ \mu m$, con el propósito de pulir aún más la superficie eliminando imperfecciones microscópicas que puedan haber quedado después del pulido con Al_2O_3 con tamaño de partícula de $0.3\ \mu m$ tal como se ilustra en la Fig. 3.9, específicamente en el paso 2.
- Limpieza de sensores mediante baño de acetona con ultrasonido:** Los sensores fueron sumergidos en acetona y se colocaron en una lavadora ultrasónica durante 7 minutos. Se realiza este baño con la finalidad eliminar cualquier residuo o impureza que pudiera haber quedado tras el proceso de pulido tal como se ilustra en la Fig. 3.9, específicamente en el paso 3.
- Tratamiento con ácido nítrico y ácido clorhídrico:** Los sensores fueron sometidos a un tratamiento que involucró la aplicación de HNO_3 al 32.5% durante 1 minuto, seguido de un tratamiento con HCl al 3.7% durante 6 minutos. Estos pasos tienen

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

como objetivo activar y mejorar la superficie de cobre del sensor. El ácido nítrico elimina impurezas, mientras que el ácido clorhídrico neutraliza cualquier residuo y continúa la activación de la superficie. Estos procesos generan sitios de anclaje adicionales y grupos funcionales en la superficie del sensor, mejorando su capacidad para unir moléculas específicas y, por lo tanto, su eficacia en aplicaciones posteriores.

Etapas 3: Se procede a aplicar una monocapa en la región de la superficie de cobre destinada a recibir la gota del biomarcador después de la etapa de biofuncionalización. Esta monocapa consiste en un arreglo ordenado y uniforme de partículas sobre el sustrato. Su objetivo principal es preparar la superficie de manera eficaz para mejorar la afinidad y selectividad del sensor, reducir la adherencia no deseada, y brindar estabilidad y protección al mismo. Esta disposición de partículas se compone principalmente de DTSP (3.3'-dithiodipropionic acid), un ácido bifuncional que presenta grupos tiol (-SH) en sus extremos.

- **Preparación de la monocapa de DTSP a 4mM:** se disuelve 1 mg de DTSP en 50 microlitros de dimetilsulfóxido (DMSO), un solvente utilizado en química y bioquímica por su capacidad para disolver una amplia gama de compuestos. Luego, se mezclan 4 microlitros de la solución anterior con 46 microlitros adicionales de DMSO para obtener una concentración final de 4 mM. Esta concentración se selecciona para optimizar la reacción de funcionalización.
- **Distribución de monocapa sobre superficie del sensor:** la monocapa se incuba en cámara hermética que controla la humedad de la gota durante 1 hora. Durante este tiempo, las moléculas de DTSP se absorben en la superficie y forman enlaces químicos con grupos funcionales presentes en ella, tal como se ilustra en la Fig. 3.9, específicamente en el paso 5

Etapa 4: Con el propósito de verificar el comportamiento del sensor propuesto ante una biomolécula relacionada con el cáncer colorrectal, específicamente la proteína p-53 a una concentración de 5 µg/ml.

El estudio de la interacción de la proteína se dividió en dos fases. Inicialmente, se llevaron a cabo los procedimientos de activación química mencionados previamente, junto con la aplicación de la monocapa de DTSP. Posteriormente, se procedió a investigar la respuesta del sensor a la proteína p-53 en diferentes intervalos de tiempo: 1 hora, 2 horas y durante toda la noche. Se busca identificar el momento en el que se produce un mayor desplazamiento en frecuencia en el sensor ya que indica el punto de mayor funcionalización. El propósito de este hallazgo era determinar el momento óptimo para introducir el bloqueo, en este caso, el BSA al 0.5%, con el fin de prevenir la unión no deseada de otras moléculas, como se muestra en la figura 3.10.

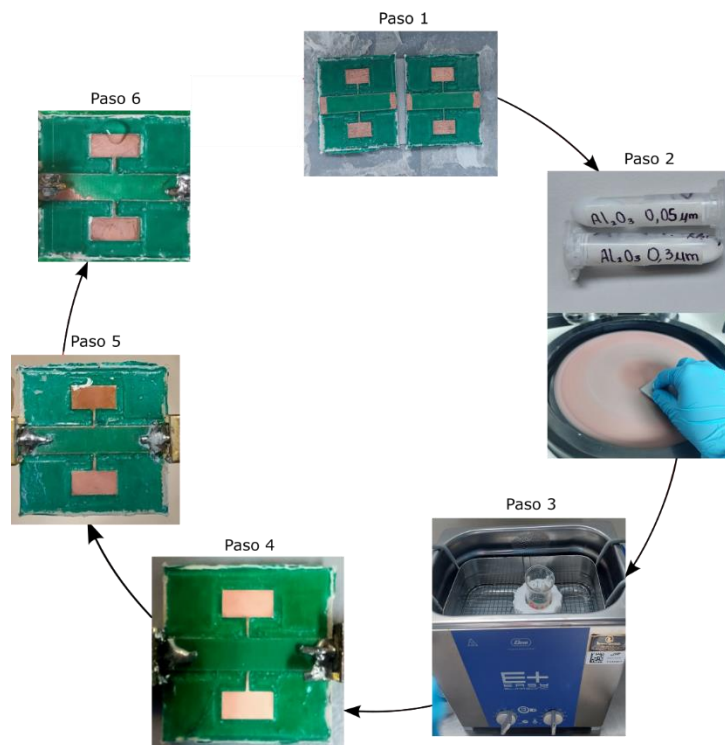


Figura 3.9: Proceso de biofuncionalización de la superficie del sensor.

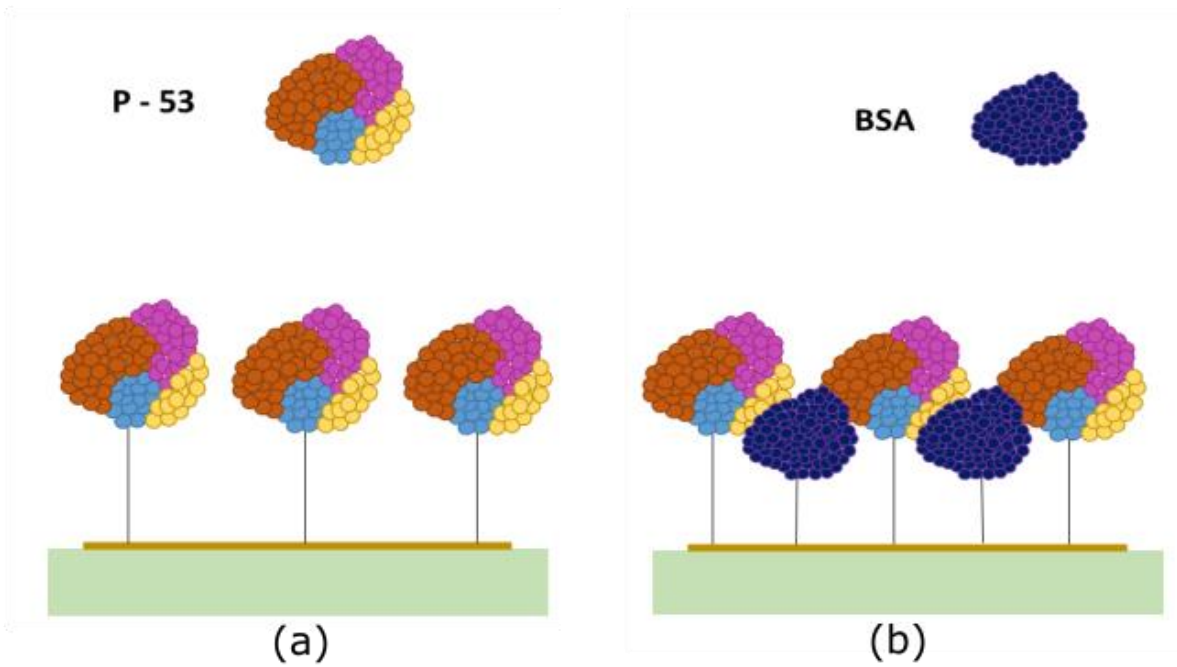


Figura 3.10: (a) Anclaje de proteína p-53. (b) Anclaje de BSA en sitios no específicos de la monocapa.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se muestra en detalle el desempeño del sensor propuesto en distintas condiciones experimentales. Se exploró como el sensor responde ante varios procesos fisicoquímicos con el propósito de identificar el comportamiento de los picos de resonancia en la transmisión. Finalmente se procede a la evaluación y análisis de los resultados obtenidos al emplear esta estructura para la medición de la proteína p-53.

Inicialmente se realiza una comparación entre el espectro de transmisión (parámetro S_{21}) teórico obtenido en la herramienta computacional CST Studio 2023 y el espectro de transmisión (parámetro S_{21}) obtenido de forma experimental con el analizador de redes vectorial FSH8. Los resultados se presentan en la Figura 4.1. La Figura evidencia el comportamiento del sensor sin la presencia de sustancias biológicas o químicas sobre su superficie, lo que presenta un punto de referencia para aplicaciones futuras. De hecho, los espectros fueron tomados cuando el sensor está expuesto a aire. Como se evidencia en la Figura 4.1 entre los resultados teóricos y experimentales, hay un porcentaje de error del 7.84% para el sensor con antisolder y del 7.396% para el sensor sin antisolder. El valor simulado del pico de frecuencia es de 5.188 GHz, mientras que el valor medido experimentalmente es de 4.736 GHz para el sensor con antisolder y de 5.57 GHz respecto al sensor sin antisolder. Esta diferencia se debe principalmente a las características de los materiales usados en la fabricación del sensor, como lo es el antisolder, esta proporciona aislamiento eléctrico y protección contra la humedad y la contaminación.

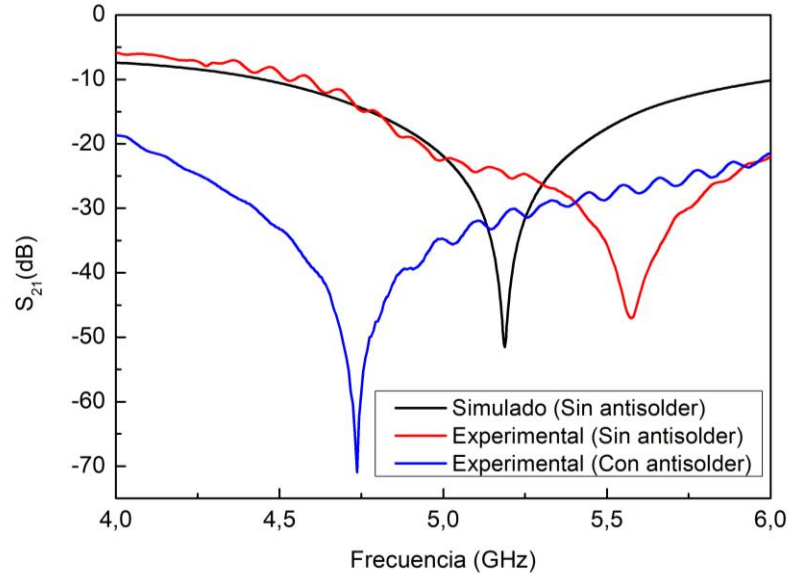


Figura 4.1: Comparación entre los resultados teóricos y experimentales de la caracterización inicial del sensor ilustrado en la figura 3.1.

Con el fin de obtener la curva característica del sensor, se emplearon diferentes muestras de glicerina a diferentes concentraciones, proceso que implica un cambio en la permitividad de esta sustancia. Estas muestras fueron ubicadas en la posición 1 de la Figura 3.7. Cuando se coloca la muestra con diferentes concentraciones de glicerina en la región de mayor campo eléctrico. Como resultado, el sensor experimenta un desplazamiento en la frecuencia, el cual se observa y monitoriza mediante la medición de la magnitud del parámetro S_{21} . Dicha medición fue llevada a cabo de manera simulada mediante el software CST studio, sometiendo el MUT (Material bajo prueba) a diferentes permitividades las cuales varían entre 1 y 80 (aire y agua) para verificar el correcto funcionamiento del sensor. Posteriormente, fue desarrollado el análisis experimental utilizando el analizador de redes vectorial FSH8. Como se puede observar en la Figura 4.2, hay un desplazamiento en la frecuencia de resonancia hacia frecuencias más bajas a medida aumenta la permitividad dieléctrica de la muestra. Esto se debe a que el agua pura tiene una mayor permitividad que el agua con glicerina, lo que implica una modificación en las propiedades del agua al agregar glicerina.

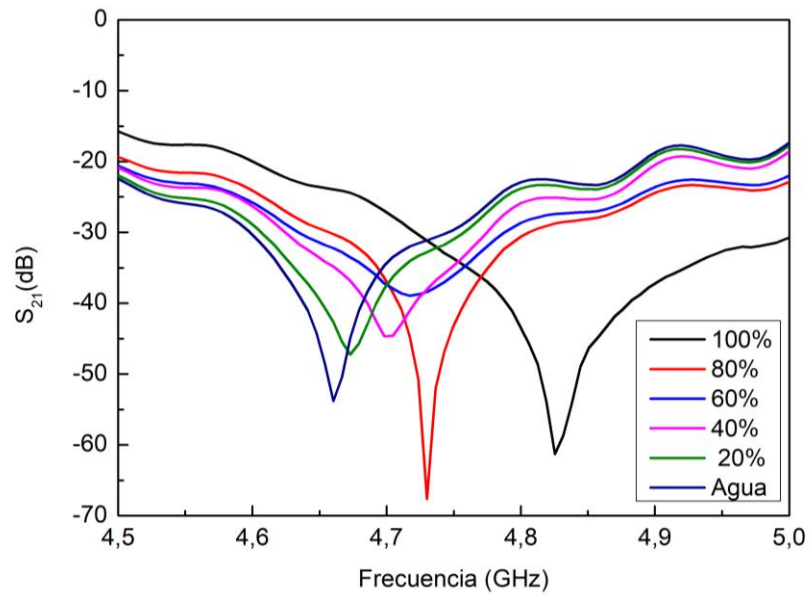


Figura 4.2: Desplazamiento del espectro en frecuencia ubicando diferentes concentraciones de glicerina.

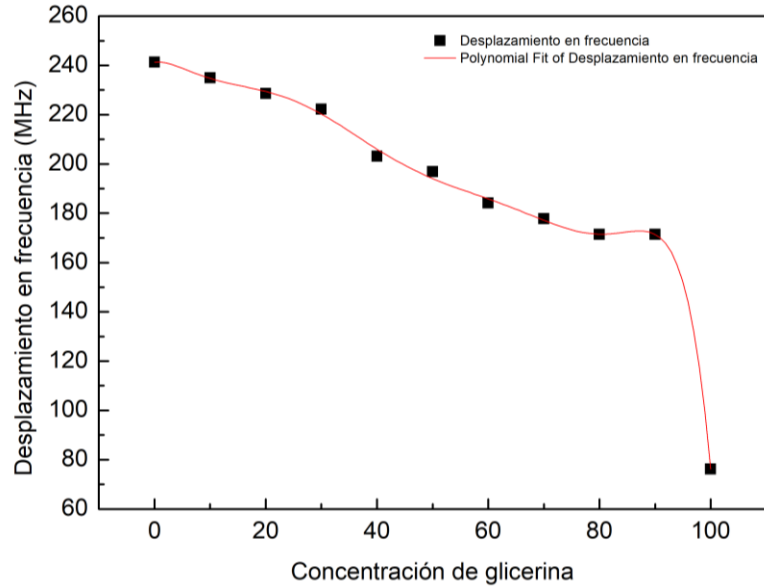


Figura 4.3: Picos de frecuencia (MHz) Vs concentración de glicerina.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

La ecuación que describe el comportamiento de la permitividad relativa a partir de la función del polinomio es:

$$\begin{aligned}
 \varepsilon_r = & 2,412 \times 10^8 + 299701,625 * X - 265159.119 * X^2 + 27092,192 * X^3 \\
 & - 1300,513 * X^4 + 32,486 * X^5 - 0,438 * X^6 + 0,003 * X^7 \quad (8) \\
 & - 8,536 \times 10^{-6} * X^8
 \end{aligned}$$

Luego de caracterizar el comportamiento del sensor, se procedió a realizar los pasos de la primera etapa de biofuncionalización, en la cual se caracterizó el sensor sin alteraciones fisicoquímicas utilizando los compuestos BSA y PBS.

La Figura 4.4 muestra los cambios en la frecuencia del sensor tras la interacción con el PBS, seguida de la aplicación de BSA. Para analizar estos resultados, se evaluaron tres sensores, cada uno con una concentración diferente de BSA y en tres intervalos de tiempo. En la Figura 4.4 (a), se presentan los resultados de los tres sensores después de 1 hora de incubación, en la Figura 4.4 (b) después de 2 horas y en la Figura 4.4 (c) pasada una noche de incubación. Los resultados indican que, pasada 1 hora, la concentración de BSA al 0.1% causó un desplazamiento en frecuencia de 6.3 MHz, el cual se redujo a -15.87 MHz después de 2 horas, para luego aumentar a 69.84 MHz después de una noche. En contraste, la concentración de BSA al 1% generó un desplazamiento aun mayor, alcanzando 12.69 MHz a la hora, 6.35 MHz después de 2 horas y 76.19 MHz tras toda la noche. Estos hallazgos revelan que la concentración de BSA al 1% produjo un desplazamiento más significativo en comparación con la concentración de 0.5%, que tuvo un desplazamiento de 12.69 MHz a la hora, 12.69 MHz después de dos horas y 19 MHz durante toda la noche. Los resultados obtenidos, que revelan un mayor desplazamiento en frecuencia a partir del uso de BSA a 1% pueden atribuirse a su mayor densidad molecular y su capacidad para modificar las propiedades dieléctricas en la superficie.

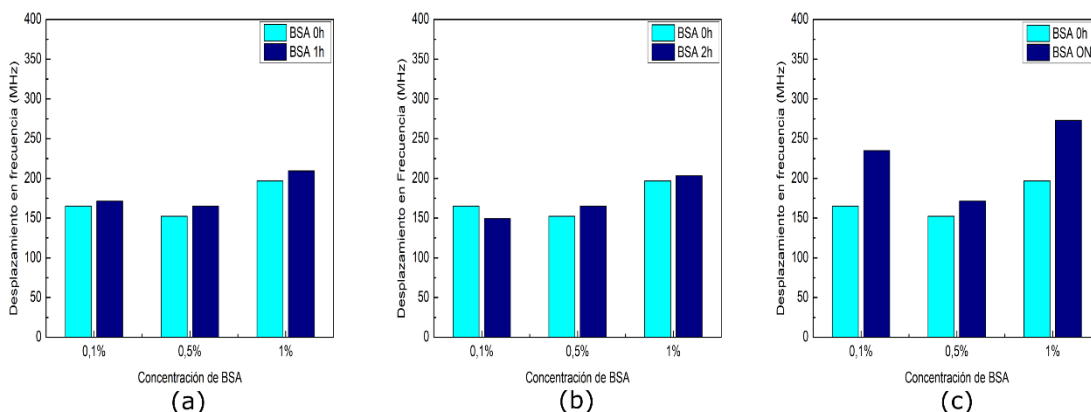


Figura 4.4: Pruebas sensor sin activación química a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo de: (a) 1 hora. (b) 2 horas. (c) ON.

Posteriormente, se llevaron a cabo los pasos de la segunda etapa del proceso de biofuncionalización, en la cual se caracterizó el sensor una vez realizadas las modificaciones fisicoquímicas sobre su superficie. Estas modificaciones permitieron una mayor afinidad entre la proteína a estudiar y el sensor, ya que la activación química pudo haber creado sitios funcionales en la superficie del sensor. Esto favoreció la absorción de BSA en la superficie y en consecuencia a un mayor desplazamiento en la frecuencia de resonancia.

Durante esta etapa, los mejores resultados se obtuvieron al emplear una concentración de BSA al 1% durante una noche, como se ilustra en la Figura 4.5. En dicha figura, el segmento (a) presentan los resultados de los tres sensores después de 1 hora de incubación, el segmento (b) después de 2 horas y el segmento (c) pasada una noche de incubación. Al analizar dicha figura, se evidencia que ni las concentraciones de BSA al 0.1% ni al 0.5% produjeron un desplazamiento en frecuencia superior a 69 MHz. Sin embargo, la concentración de BSA al 1% alcanzó un desplazamiento de 38 MHz a la hora, 38 MHz después de 2 horas y 82.5 MHz durante toda la noche, convirtiéndose en la concentración con el mayor desplazamiento durante esta etapa de biofuncionalización. De esta manera se logra optimizar concentración de BSA.

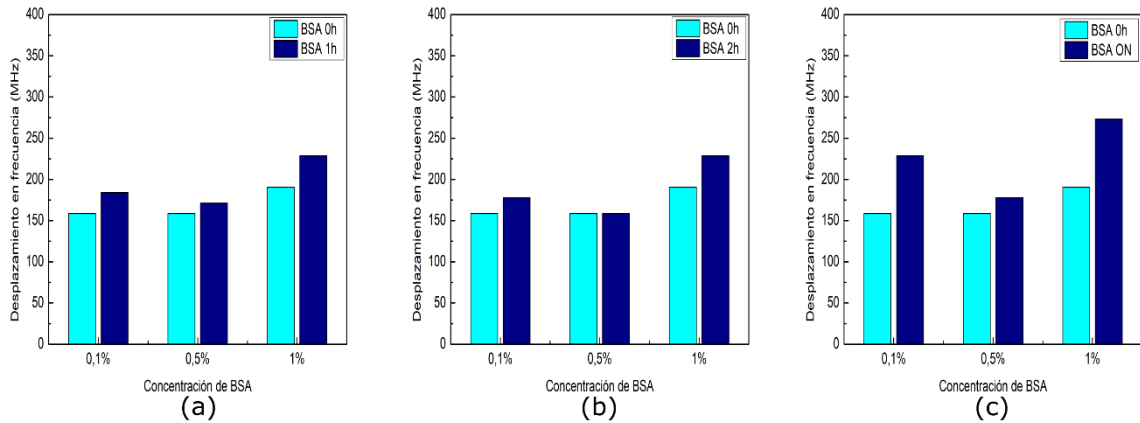


Figura 4.5: Pruebas sensor con activación química a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo de: (a) 1 hora. (b) 2 horas. (c) ON.

Asimismo, se llevaron a cabo las pruebas de la tercera etapa, en la cual se estudia el sensor después haber pulido y limpiado la superficie de cobre. Este proceso incluye la activación química realizada para eliminar el óxido y crear grupos funcionales, seguida de la aplicación de una monocapa autoensamblada compuesta a partir de los compuestos químicos DTSP y DMSO. La presencia de la monocapa de DTSP mejoró la afinidad del sensor para la unión de BSA y otras biomoléculas específicas, aumentando así su sensibilidad en comparación con el estado no modificado. Además, la funcionalización con DTSP redujo la absorción no específica de otras moléculas, lo que aumenta la selectividad y la calidad de las mediciones.

En la Figura 4.6 se observa un mayor desplazamiento en la frecuencia de resonancia en las diferentes concentraciones de BSA en comparación con los resultados obtenidos en las dos etapas anteriores. En el apartado (a) de la Figura 4.6, se muestran los resultados de los tres sensores después de 1 hora de incubación, en el apartado (b) después de 2 horas y en el apartado (c) pasada una noche de incubación. La concentración de BSA a 0.1% produjo un desplazamiento de 63.4 MHz pasada 1 hora, 44.4 MHz después de 2 horas y 14.12 MHz pasada la noche, lo que representa un desplazamiento más significativo en comparación con la respuesta del sensor ante la concentración de BSA a 0.5%, que no superó los 12.6 MHz a la hora, 0 MHz después de 2 horas y 63.49 MHz después de una noche. La

concentración de BSA al 1% que había mostrado el mayor desplazamiento en las etapas anteriores, experimento desplazamientos de 31.74 MHz a la hora, 25.39 MHz pasadas dos horas y 133.3 MHz luego de una noche.

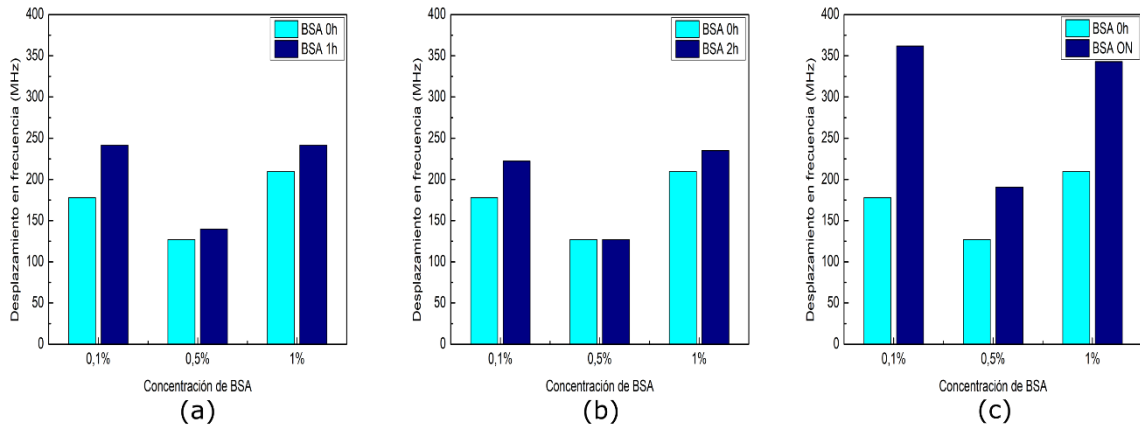


Figura 4.6: Pruebas sensor con monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo de: (a) 1 hora. (b) 2 horas. (c) ON.

Los resultados obtenidos a lo largo de las diferentes etapas del proceso de biofuncionalización del sensor se identifica que la concentración de BSA al 0.5% es la más eficaz en minimizar la interacción no deseada con la proteína p-53, lo que garantiza la funcionalidad de la superficie del sensor para obtener una detección y medición precisa de esta proteína de interés.

Con el fin de identificar como actúa la proteína sobre el sensor se realizaron las pruebas de la proteína p-53 a una concentración de 5 µg/ml a diferentes intervalos de tiempo (1 hora, 2, horas, ON). Para garantizar la fiabilidad de los resultados, se realizaron tres pruebas por cada intervalo de tiempo con tres sensores diferente, con el fin de calcular el promedio y la desviación estándar de estos. En la Figura 4.7 se puede observar que la proteína tuvo un desplazamiento en frecuencia de 40.2 MHz después de 1 hora, 25.39 MHz después de 2 horas, siendo este el menor desplazamiento en los diferentes intervalos de tiempo estudiados y 75.66 MHz después de toda la noche. Sin embargo, al analizar la desviación

estándar obtenida en los diferentes intervalos de tiempo, se puede observar que a las 2 horas se tiene la menor desviación estándar, seguida por la obtenida tras 1 hora, mientras que la mayor desviación se presenta pasada una noche de incubación. Los resultados obtenidos nos permiten identificar que al incubar la proteína durante 1 hora se obtiene un desplazamiento de frecuencia, con una desviación estándar considerablemente menor en comparación con el período de incubación durante la noche. Esto lleva a la conclusión de que es más viable realizar el bloqueo de la proteína BSA después de una hora.

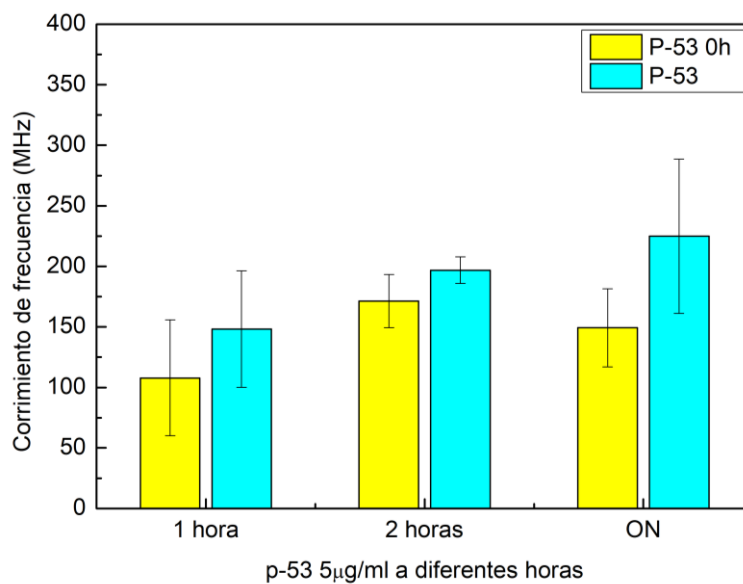


Figura 4.7: Pruebas sensor P-53 con concentración de 5ug/ml a diferentes intervalos de tiempo.

Finalmente, considerando los resultados obtenidos en las pruebas de biofuncionalización, donde se observó el menor desplazamiento en frecuencia se producía cuando se utilizaba una concentración de BSA al 0.5% y considerando que en las pruebas con la proteína p-53 se obtuvo que el tiempo óptimo para realizar el bloqueo es pasada una hora de incubación de esta. Se procedió a aplicar el bloqueo con BSA a 0.5% y se deja actuar durante 2 horas. El propósito de esta prueba era verificar si quedaban sitios no saturados dentro de la

proteína, los cuales pudieran ser ocupados por BSA, asegurando así que ningún otro compuesto interfiera en la molécula de análisis.

Como resultado de esta prueba, que incluyó tres pruebas con sensores diferentes con el propósito de obtener un promedio y la desviación estándar de estos. Se observa en la figura 4.8 que el desplazamiento en frecuencia que se obtiene pasadas las 2 horas luego de haber puesto el bloqueo es nulo. Antes de la implementación del bloqueo se tenía un desplazamiento en frecuencia de 157 MHz con una desviación estándar de 9.7 MHz, mientras que después de las dos horas, el desplazamiento en frecuencia se mantuvo en 157 MHz con una disminución en la desviación a 7.33 MHz. Esto indica que el bloqueo con BSA al 0.5% fue altamente efectivo en la prevención de la funcionalización continua de la proteína y a su vez evitando que otros compuestos interfirieran en la molécula objeto de estudio.

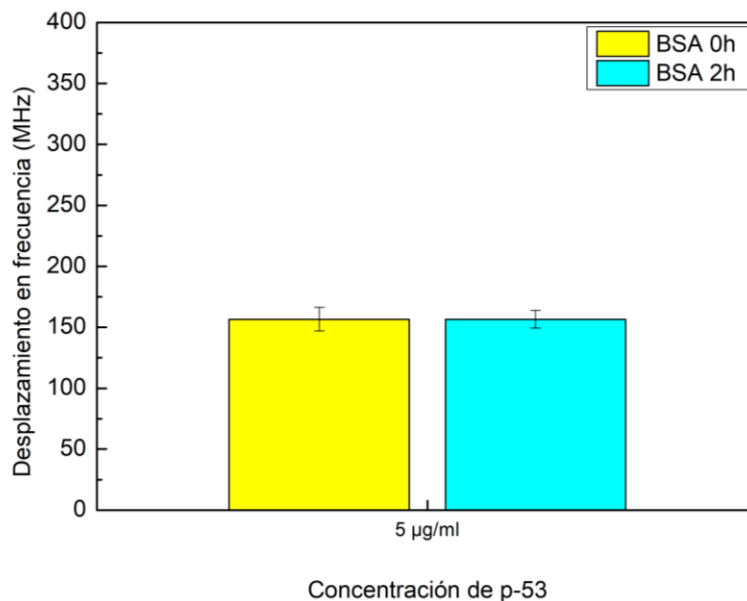


Figura 4.7: Efecto del bloqueo con BSA en la respuesta del sensor.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y TRABAJO FUTURO

En esta tesis, se ha diseñado un biosensor basado en resonadores de impedancia escalonada con el propósito de detectar específicamente la proteína p-53, asociada al cáncer colorrectal. Este sensor se caracteriza por operar en la región de las microondas. Inicialmente, se realizó el diseño y optimización del sensor utilizando el software de simulación CST Studio Suite. Estas pruebas confirmaron la idoneidad del diseño del sensor propuesto para el análisis de muestras biológicas con diferentes propiedades dieléctricas, debido a que, al estar en contacto con la muestra, se perturba fácilmente la distribución de campo eléctrico, lo cual genera modificaciones en las propiedades eléctricas del sensor. Esto permitió generar un transductor sensible a cambios de permitividad en muestras líquidas, el cual presentaba cambios en la frecuencia de resonancia al variar las características de la muestra. En este mismo sentido, las simulaciones permitieron identificar la posición óptima en la cual se debía poner la muestra para maximizar la sensibilidad.

Posteriormente, se demostró la viabilidad de la solución al emplear la técnica de maquinado numérico para su fabricación. Demostrando un buen ajuste entre las simulaciones y los resultados experimentales obtenidos en la caracterización inicial, demostrando de esta manera que la metodología de diseño empleada era idónea para este tipo de casos. Una vez que el sensor estuvo caracterizado, se procedió a garantizar las condiciones óptimas del sensor antes de realizar un proceso de biofuncionalización, empleando diversos componentes químicos y biomoléculas que facilitaron la unión de la proteína p-53, como biomarcador de la posible presencia del cáncer colorrectal. Durante este proceso, se observaron cambios en las propiedades del sensor a medida que era sometido a modificaciones fisicoquímicas, lo que resultó en una interacción más eficiente entre la

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

proteína y el sensor. Además, dichos cambios permitían corroborar que el proceso de biofuncionalización generaba cambios en el transductor propuesto.

Posteriormente, se llevaron a cabo pruebas de optimización con el propósito de identificar las concentraciones óptimas de la proteína BSA que debían utilizarse en el proceso. Durante estas pruebas, se observó que concentraciones más elevadas de BSA generaban un desplazamiento en la frecuencia de mayor magnitud. Este fenómeno se debió a la mayor densidad de moléculas de BSA y, como resultado, a una interacción más intensa entre la proteína y el sensor analizado. En este contexto, se determinó que una concentración del 0.5% de BSA se considera la más adecuada para el transductor propuesto.

Adicionalmente, se llevaron a cabo pruebas con la proteína p-53, que arrojaron resultados satisfactorios y confirmaron la biofuncionalidad del sensor. Se observó un cambio en la frecuencia en diferentes intervalos de tiempo durante la incubación de la proteína, lo que indica que se genera una unión covalente de la monocapa autoensamblada con la proteína. Con base en los resultados obtenidos, se concluyó que el tiempo de incubación óptimo es de una hora debido a la menor desviación estándar y su desplazamiento en frecuencia en este intervalo de tiempo. Así mismo, se logró obtener una alta sensibilidad del sensor al utilizar la concentración de la proteína p-53 a 5µg/ml.

Finalmente, se realizaron pruebas de bloqueo utilizando BSA al 0.5%, concentración que previamente había demostrado el menor desplazamiento en la frecuencia durante el proceso de biofuncionalización. Estas pruebas confirmaron que, una vez aplicado el bloqueo en el sensor y dejado actuar durante 2 horas, no se registró un desplazamiento adicional en la frecuencia, validando su función de bloqueo.

	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

REFERENCIAS

- [1] “World Cancer Day 2023: Close the care gap - PAHO/WHO | Pan American Health Organization.” Accessed: Aug. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.paho.org/en/campaigns/world-cancer-day-2023-close-care-gap>
- [2] “Worldwide cancer incidence statistics | Cancer Research UK.” Accessed: Aug. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-Zero>
- [3] C. Santucci *et al.*, “Cancer mortality predictions for 2023 in Latin America with focus on stomach cancer,” *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 32, no. 4, p. 310, Jul. 2023, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000806.
- [4] “Detección temprana del cáncer de mama disminuye en un 25 % probabilidad de morir por esta causa.” Accessed: Jul. 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Deteccion-temprana-del-cancer-de-mama.aspx>
- [5] “Promoting cancer early diagnosis.” Accessed: Aug. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis>
- [6] I. Valle, D. Tramalloni, and N. L. Bragazzi, “Cancer prevention: state of the art and future prospects,” *J Prev Med Hyg*, vol. 56, no. 1, p. E21, 2015, Accessed: Aug. 18, 2023. [Online]. Available: </pmc/articles/PMC4718348/>
- [7] “Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021.,” Bogotá, D.C, 2022.
- [8] A. Bijalwan, B. K. Singh, and V. Rastogi, “Analysis of one-dimensional photonic crystal based sensor for detection of blood plasma and cancer cells,” *Optik (Stuttg)*, vol. 226, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.ijleo.2020.165994.
- [9] M. Menzler *et al.*, “Testing of Diamond Electrodes as Biosensor for Antibody-Based Detection of Immunoglobulin Protein with Electrochemical Impedance Spectroscopy,” *C (Basel)*, vol. 8, no. 4, p. 74, Dec. 2022, doi: 10.3390/c8040074.
- [10] I. Gul *et al.*, “Angiotensin-Converting Enzyme 2-Based Biosensing Modalities and Devices for Coronavirus Detection,” *Biosensors*, vol. 12, no. 11. NLM (Medline), Nov. 07, 2022. doi: 10.3390/bios12110984.
- [11] H. J. Lee and J. G. Yook, “Recent research trends of radio-frequency biosensors for biomolecular detection,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 61. Elsevier Ltd, pp. 448–459, Nov. 15, 2014. doi: 10.1016/j.bios.2014.05.025.
- [12] F. Gentile *et al.*, “Superhydrophobic surfaces as smart platforms for the analysis of diluted biological solutions,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 4, no. 6, pp. 3213–3224, Jun. 2012, doi: 10.1021/AM300556W/SUPPL_FILE/AM300556W_SI_001.PDF.
- [13] “Introduction to Surface Functionalization: Types and Applications.” Accessed: Aug. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.wevolver.com/article/introduction-to-surface-functionalization-types-and-applications>
- [14] R. J. Chen, Y. Zhang, D. Wang, and H. Dai, “Noncovalent sidewall functionalization of single-walled carbon nanotubes for protein immobilization [11],” *J Am Chem Soc*, vol. 123, no. 16, pp. 3838–3839, 2001, doi: 10.1021/JA010172B/SUPPL_FILE/JA010172B_S.PDF.
- [15] Y. Ahmadi and K. H. Kim, “Functionalization and customization of polyurethanes for biosensing applications: A state-of-the-art review,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 126, p. 115881, May 2020, doi: 10.1016/J.TRAC.2020.115881.
- [16] L. C. Clark and C. Lyons, “ELECTRODE SYSTEMS FOR CONTINUOUS MONITORING IN CARDIOVASCULAR SURGERY,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 102, no. 1, pp. 29–45, Oct. 1962, doi: 10.1111/J.1749-6632.1962.TB13623.X.
- [17] L. Y. Zhang *et al.*, “Discrimination of colorectal cancer cell lines using microwave biosensors,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 216, pp. 405–416, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.sna.2014.03.022.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

- [18] S. Chupradit *et al.*, “Ultra-sensitive biosensor with simultaneous detection (Of cancer and diabetes) and analysis of deformation effects on dielectric rods in optical microstructure,” *Coatings*, vol. 11, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/coatings11121564.
- [19] A. Azzouz *et al.*, “Advances in surface plasmon resonance-based biosensor technologies for cancer biomarker detection,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 197. Elsevier Ltd, Feb. 01, 2022. doi: 10.1016/j.bios.2021.113767.
- [20] Y. F. Chen, H. W. Wu, Y. H. Hong, and H. Y. Lee, “40 GHz RF biosensor based on microwave coplanar waveguide transmission line for cancer cells (HepG2) dielectric characterization,” *Biosens Bioelectron*, vol. 61, pp. 417–421, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.bios.2014.05.060.
- [21] F. Arshad, F. Nabi, S. Iqbal, and R. H. Khan, “Applications of graphene-based electrochemical and optical biosensors in early detection of cancer biomarkers,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 212. Elsevier B.V., Apr. 01, 2022. doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112356.
- [22] S. Khani and M. Hayati, “Optical biosensors using plasmonic and photonic crystal band-gap structures for the detection of basal cell cancer,” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-09213-w.
- [23] L. S. Guthula *et al.*, “Quantitative and amplification-free detection of SOCS-1 CpG methylation percentage analyses in gastric cancer by fiber optic nanoplasmonic biosensor,” *Biosens Bioelectron*, vol. 214, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.bios.2022.114540.
- [24] D. Echeverri and J. Orozco, “Glycan-Based Electrochemical Biosensors: Promising Tools for the Detection of Infectious Diseases and Cancer Biomarkers,” *Molecules*, vol. 27, no. 23. MDPI, Dec. 01, 2022. doi: 10.3390/molecules27238533.
- [25] A. F. Cruz-Pacheco, J. Quinchia, and J. Orozco, “Nanostructured poly(thiophene acetic acid)/Au/poly(methylene blue) interface for electrochemical immunosensing of p53 protein,” *Microchimica Acta*, vol. 190, no. 4, Apr. 2023, doi: 10.1007/s00604-023-05683-5.
- [26] M. Olivier, M. Hollstein, and P. Hainaut, “TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use,” *Cold Spring Harb Perspect Biol*, vol. 2, no. 1, 2010, doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A001008.
- [27] F. Deshours *et al.*, “Improved microwave biosensor for non-invasive dielectric characterization of biological tissues,” *Microelectronics J*, vol. 88, pp. 137–144, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.mejo.2018.01.027.
- [28] M. N. Rahman, M. T. Islam, and M. Samsuzzaman, “Design and analysis of a resonator based metamaterial for sensor applications,” *Microw Opt Technol Lett*, vol. 60, no. 3, pp. 694–698, Mar. 2018, doi: 10.1002/mop.31025.
- [29] I. M. Rusni, A. Ismail, A. R. H. Alhawari, M. N. Hamidon, and N. A. Yusof, “An aligned-gap and centered-gap rectangular multiple split ring resonator for dielectric sensing applications,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 14, no. 7, pp. 13134–13148, Jul. 2014, doi: 10.3390/s140713134.
- [30] W. Withayachumnankul, K. Jaruwongrungrong, A. Tuantranont, C. Fumeaux, and D. Abbott, “Metamaterial-based microfluidic sensor for dielectric characterization,” *Sens Actuators A Phys*, vol. 189, pp. 233–237, 2013, doi: 10.1016/j.sna.2012.10.027.
- [31] E. Rafiee and R. Negahdari, “Cancer Cell Detection Biosensor Based on Graphene-Plasmonic Split Square-Ring-Shaped Nanostructure,” *Plasmonics*, vol. 18, no. 2, pp. 431–440, Apr. 2023, doi: 10.1007/s11468-022-01777-7.
- [32] E. Mansour, M. I. Ahmed, A. Allam, R. K. Pokharel, and A. B. Abdel-Rahman, “A Novel Biosensor for Non-Invasive Blood Glucose Measurement Based on Double Square Complimentary Split Ring Resonator,” *17th European Conference on Antennas and Propagation, EuCAP 2023*, 2023, doi: 10.23919/EUCAP57121.2023.10133252.
- [33] P. Casacuberta *et al.*, “Circuit Analysis of a Coplanar Waveguide (CPW) Terminated with a Step-Impedance Resonator (SIR) for Highly Sensitive One-Port Permittivity Sensing,” *IEEE Access*, vol. 10, pp. 62597–62612, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3181195.
- [34] C. Wang *et al.*, “High-Accuracy Complex Permittivity Characterization of Solid Materials Using Parallel Interdigital Capacitor-Based Planar Microwave Sensor,” *IEEE Sens J*, vol. 21, no. 5, pp. 6083–6093, Mar. 2021, doi: 10.1109/JSEN.2020.3041014.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

- [35] S. Kiani and P. Rezaei, "Microwave Substrate Integrated Waveguide Resonator Sensor for Non-Invasive Monitoring of Blood Glucose Concentration: Low Cost and Painless Tool for Diabetics," *Measurement*, p. 113232, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.measurement.2023.113232.
- [36] M. Sagawa, M. Makimoto, and S. Yamashita, "Geometrical Structures and Fundamental Characteristics of Microwave Stepped-Impedance Resonators," 1997.
- [37] M. Abdolrazzagli, V. Nayyeri, and F. Martin, "Techniques to Improve the Performance of Planar Microwave Sensors: A Review and Recent Developments," *Sensors*, vol. 22, no. 18. MDPI, Sep. 01, 2022. doi: 10.3390/s22186946.
- [38] G. Acevedo-Osorio., Hernan Muñoz Ossa., and Erick Reyes-Vera., "Performance analysis of a sensor based on monopoles-coupled split-ring resonator for dielectric permittivity characterization," in *2017 42nd International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz)*, Cancun, Mexico, 2017, pp. 1–2. doi: 10.1109/IRMMW-THz.2017.8067187.
- [39] J. Zapata-Londoño, F. Umaña-Idárraga, J. Morales-Guerra, S. Arias-Gómez, C. Valencia-Balvin, and E. Reyes-Vera, "Differential microwave sensor based on microstrip lines loaded with a split-ring resonator for dielectric characterization of materials," in *Journal of Physics: Conference Series*, IOP Publishing Ltd, Nov. 2021. doi: 10.1088/1742-6596/2118/1/012004.
- [40] E. Reyes-Vera, G. Acevedo-Osorio, M. Arias-Correa, and D. E. Senior, "A submersible printed sensor based on a monopole-coupled split ring resonator for permittivity characterization," *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 8, Apr. 2019, doi: 10.3390/s19081936.
- [41] G. Acevedo-Osorio, E. Reyes-Vera, and H. Lobato-Morales, "Dual-Band Microstrip Resonant Sensor for Dielectric Measurement of Liquid Materials," *IEEE Sens J*, vol. 20, no. 22, pp. 13371–13378, Nov. 2020, doi: 10.1109/JSEN.2020.3005185.
- [42] M. Nakayama and M. Oshima, "Mutant p53 in colon cancer," *J Mol Cell Biol*, vol. 11, no. 4, pp. 267–276, Apr. 2019, doi: 10.1093/JMCB/MJY075.
- [43] J. Naqui *et al.*, "Transmission Lines Loaded With Pairs of Stepped Impedance Resonators: Modeling and Application to Differential Permittivity Measurements," *IEEE Trans Microw Theory Tech*, vol. 64, no. 11, pp. 3864–3877, Nov. 2016, doi: 10.1109/TMTT.2016.2610423.
- [44] S. M. Villada, E. Reyes-Vera, and M. Arias-Correa, "AnIMAGE: A MATLAB-based tool for generating microstrip antennas with complex shapes," *SoftwareX*, vol. 23, p. 101502, Jul. 2023, doi: 10.1016/J.SOFTX.2023.101502.
- [45] D. Catano-Ochoa, D. E. Senior, F. Lopez, and E. Reyes-Vera, "Performance analysis of a microstrip patch antenna loaded with an array of metamaterial resonators," *2016 IEEE Antennas and Propagation Society International Symposium, APSURSI 2016 - Proceedings*, pp. 281–282, Oct. 2016, doi: 10.1109/APS.2016.7695849.
- [46] S. Montoya-Villada, J. Morales-Guerra, D. Cataño-Ochoa, J. Zapata-Londoño, J. S. Botero-Valencia, and E. Reyes-Vera, "Design and Implementation of a 2.4-GHz Fully Integrated Butler Matrix for Smart Antenna System," *Int J Commun Antenna Propag*, vol. 13, no. 1, pp. 1–9, 2023, doi: 10.15866/irecap.v13i1.22234.
- [47] E. Reyes-Vera, M. Arias-Correa, A. Giraldo-Muñoz, D. Cataño-Ochoa, and J. Santa-Marín, "Development of an Improved Response Ultra-Wideband Antenna Based on Conductive Adhesive of Carbon Composite."
- [48] O. Ossa-Molina, J. Duque-Giraldo, and E. Reyes-Vera, "Strain Sensor Based on Rectangular Microstrip Antenna: Numerical Methodologies and Experimental Validation," *IEEE Sens J*, vol. 21, no. 20, pp. 22908–22917, Oct. 2021, doi: 10.1109/JSEN.2021.3107136.
- [49] O. D. Ossa Molina, A. L. Forero Camen, C. Espinal Ramírez, E. E. Reyes-Vera, and F. E. López Giraldo, "Efectos en el coeficiente de reflexión de una antena de microcinta rectangular debidos a las modificaciones de posición de una ranura en la capa radiante.," *Revista EIA*, vol. 14, no. 28, pp. 85–97, Apr. 2018, doi: 10.24050/REIA.V14I28.1143.
- [50] H. Jumaat, K. Hong Ping, N. H. Abd Rahman, H. Yon, F. N. Mohd Redzwan, and R. A. Awang, "A compact modified wideband antenna with CBCPW, stubline and notch-staircase for breast cancer microwave imaging application," *AEU - International Journal of Electronics and Communications*, vol. 129, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.aeue.2020.153492.
- [51] H. A. Muhammad, Y. I. Abdulkarim, P. A. Abdoul, and J. Dong, "Textile and metasurface integrated wide-band wearable antenna for wireless body area network applications," *AEU - International*

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

- Journal of Electronics and Communications*, vol. 169, p. 154759, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.aeue.2023.154759.
- [52] S. B. Narayanan, “Integrating Electronics on Plywood for Marine Applications,” 2020. [Online]. Available: www.sciencedirect.comwww.materialstoday.com/proceedings2214-7853
- [53] C. A. Balanis, *Antenna Theory: Analysis and Design*, 3rd ed. New Jersey, 2005.
- [54] Sebastián Montoya Villada, “ANTENAS DE MICROCINTA A PARTIR DE MATRICES POLIMÉRICAS DOPADAS,” 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.36483.94243.
- [55] K. Nallely, O. Nuñez, R. Stack, and M. Arteaga, “Diseño, Modelado y Caracterización de Arreglo de Antenas Microstrip para Aplicaciones del Internet de las Cosas.”
- [56] David M. Pozar, *Microwave Engineering*, 4th ed. 2012.
- [57] H. R. Kaupp, “Characteristics of Microstrip Transmission Lines,” *IEEE Transactions on Electronic Computers*, vol. EC-16, no. 2, pp. 185–193, Apr. 1967, doi: 10.1109/PGEC.1967.264815.
- [58] B. Nagel, H. Dellweg, and L. M. Gierasch, “Glossary for chemists of terms used in biotechnology (IUPAC Recommendations 1992),” *Pure and Applied Chemistry*, vol. 64, no. 1, pp. 143–168, 1992, doi: 10.1351/pac199264010143.
- [59] N. Bhalla, P. Jolly, N. Formisano, and P. Estrela, “Introduction to biosensors,” *Essays Biochem*, vol. 60, no. 1, pp. 1–8, Jun. 2016, doi: 10.1042/EBC20150001.
- [60] M. E. Artigues Cladera, “Estudio de biosensores electroquímicos basados en inmovilización enzimática,” *TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*, Oct. 2019, Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.tdx.cat/handle/10803/667847>
- [61] M. Choudhary and K. Arora, “Electrochemical biosensors for early detection of cancer,” *Biosensor Based Advanced Cancer Diagnostics: From Lab to Clinics*, pp. 123–151, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-823424-2.00024-7.
- [62] L. Zhou *et al.*, “Black phosphorus based fiber optic biosensor for ultrasensitive cancer diagnosis,” *Biosens Bioelectron*, vol. 137, pp. 140–147, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.BIOS.2019.04.044.
- [63] L. Su *et al.*, “Detection of cancer biomarkers by piezoelectric biosensor using PZT ceramic resonator as the transducer,” *Biosens Bioelectron*, vol. 46, pp. 155–161, Aug. 2013, doi: 10.1016/J.BIOS.2013.01.074.
- [64] María Moreno Guzmán, “Biosensores electroquímicos para la detección de hormonas y sustancias dopantes,” Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2013. [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/20.500.14352/37529>
- [65] P. Mehrotra, B. Chatterjee, and S. Sen, “EM-wave biosensors: A review of RF, microwave, mm-wave and optical sensing,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 5. MDPI AG, Mar. 01, 2019. doi: 10.3390/s19051013.
- [66] N. Alrayes and M. I. Hussein, “Metamaterial-based sensor design using split ring resonator and Hilbert fractal for biomedical application,” *Sens Biosensing Res*, vol. 31, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.sbsr.2020.100395.
- [67] C. E. Akgun *et al.*, “Stepped impedance resonators for high-field magnetic resonance imaging,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 61, no. 2, pp. 327–333, Feb. 2014, doi: 10.1109/TBME.2013.2250973.
- [68] R. Rajni, “A review of Stepped Impedance Resonators in Microwave circuits Miniaturized fractal spiral resonator unit cell using Stepped Impedance resonance technique View project A review of Stepped Impedance Resonators in Microwave circuits,” 2017. [Online]. Available: www.IJCSN.org54
- [69] L. Su, J. Mata-Contreras, P. Vélez, and F. Martín, “Configurations of Splitter/Combiner Microstrip Sections Loaded with Stepped Impedance Resonators (SIRs) for Sensing Applications,” *Sensors 2016, Vol. 16, Page 2195*, vol. 16, no. 12, p. 2195, Dec. 2016, doi: 10.3390/S16122195.
- [70] F. T. Alharbi, M. Haq, L. Udpa, and Y. Deng, “Magnetodielectric Material Characterization Using Stepped Impedance Resonators,” *IEEE Sens J*, vol. 23, no. 3, pp. 2093–2104, Feb. 2023, doi: 10.1109/JSEN.2022.3231830.
- [71] P. Casacuberta *et al.*, “Circuit Analysis of a Coplanar Waveguide (CPW) Terminated with a Step-Impedance Resonator (SIR) for Highly Sensitive One-Port Permittivity Sensing,” *IEEE Access*, vol. 10, pp. 62597–62612, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3181195.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	04
		Fecha	24-02-2020

- [72] J. Naqui *et al.*, “Transmission Lines Loaded With Pairs of Stepped Impedance Resonators: Modeling and Application to Differential Permittivity Measurements,” *IEEE Trans Microw Theory Tech*, vol. 64, no. 11, pp. 3864–3877, Nov. 2016, doi: 10.1109/TMTT.2016.2610423.
- [73] X. Zhao *et al.*, “Label-free self-referenced sensing of living cells by terahertz metamaterial-based reflection spectroscopy,” *Biomedical Optics Express*, Vol. 10, Issue 3, pp. 1196-1206, vol. 10, no. 3, pp. 1196–1206, Mar. 2019, doi: 10.1364/BOE.10.001196.
- [74] S. M. Seck *et al.*, “Functionalization of amorphous nitrogenated carbon thin film electrodes for improved detection of cadmium vs. copper cations,” *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 738, pp. 154–161, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.jelechem.2014.11.013.
- [75] “Surface Characterization Techniques.” Accessed: Aug. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.platypustech.com/surface-characterization-techniques>
- [76] F. Böke, K. Schickle, and H. Fischer, “Biological Activation of Inert Ceramics: Recent Advances Using Tailored Self-Assembled Monolayers on Implant Ceramic Surfaces,” *Materials* 2014, Vol. 7, Pages 4473-4492, vol. 7, no. 6, pp. 4473–4492, Jun. 2014, doi: 10.3390/MA7064473.
- [77] D. K. Aswal, S. Lenfant, D. Guerin, J. V. Yakhmi, and D. Vuillaume, “Self assembled monolayers on silicon for molecular electronics,” *Anal Chim Acta*, vol. 568, no. 1–2, pp. 84–108, May 2006, doi: 10.1016/J.ACA.2005.10.027.
- [78] P. S. Tsai, Y. M. Yang, and Y. L. Lee, “Fabrication of hydrophobic surfaces by coupling of Langmuir-Blodgett deposition and a self-assembled monolayer,” *Langmuir*, vol. 22, no. 13, pp. 5660–5665, Jun. 2006, doi: 10.1021/LA053152M/ASSET/IMAGES/MEDIUM/LA053152MN00001.GIF.
- [79] P. A. Raymundo-Pereira *et al.*, “Influence of the Molecular Orientation and Ionization of Self-Assembled Monolayers in Biosensors: Application to Genosensors of Prostate Cancer Antigen 3,” *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 125, no. 1, pp. 498–506, Jan. 2021, doi: 10.1021/ACS.JPCC.0C09055/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JP0C09055_0008.GIF.
- [80] M. Singh, N. Kaur, and E. Comini, “The role of self-assembled monolayers in electronic devices,” *J Mater Chem C Mater*, vol. 8, no. 12, pp. 3938–3955, Mar. 2020, doi: 10.1039/D0TC00388C.
- [81] Maciej Serda *et al.*, “Synteza i aktywność biologiczna nowych analogów tiosemikarbazonowych chelatorów żelaza,” *Uniwersytet śląski*, vol. 7, no. 1, pp. 343–354, 2013, doi: 10.2/JQUERY.MIN.JS.
- [82] J. Kocábová, F. Vavrek, Š. Nováková Lachmanová, J. Šebera, M. Valášek, and M. Hromadová, “Self-Assembled Monolayers of Molecular Conductors with Terpyridine-Metal Redox Switching Elements: A Combined AFM, STM and Electrochemical Study,” *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 8320, vol. 27, no. 23, p. 8320, Nov. 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27238320.
- [83] Y. P. Kim, S. J. Park, D. Lee, and H. S. Kim, “Electrochemical glucose biosensor by electrostatic binding of PQQ-glucose dehydrogenase onto self-assembled monolayers on gold,” *J Appl Electrochem*, vol. 42, no. 6, pp. 383–390, Jun. 2012, doi: 10.1007/S10800-012-0409-1/FIGURES/5.
- [84] N. K. Chaki and K. Vijayamohan, “Self-assembled monolayers as a tunable platform for biosensor applications,” *Biosens Bioelectron*, vol. 17, no. 1–2, pp. 1–12, Jan. 2002, doi: 10.1016/S0956-5663(01)00277-9.
- [85] M. C. Brothers *et al.*, “Impact of Self-Assembled Monolayer Design and Electrochemical Factors on Impedance-Based Biosensing,” *Sensors* 2020, Vol. 20, Page 2246, vol. 20, no. 8, p. 2246, Apr. 2020, doi: 10.3390/S20082246.
- [86] H. Qi *et al.*, “Bifunctional ligands for Pd-catalyzed selective alkoxy carbonylation of alkynes,” *J Catal*, vol. 363, pp. 63–68, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.JCAT.2018.04.007.
- [87] L. Su, J. Mata-Contreras, P. Vélez, and F. Martín, “Configurations of splitter/combiner microstrip sections loaded with stepped impedance resonators (SIRs) for sensing applications,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 16, no. 12, Dec. 2016, doi: 10.3390/s16122195.

ANEXOS

ITM		MODALIDAD TRABAJO DE GRADO PRODUCTO OBTENIDO EN TALLERES O LABORATORIOS DEL ITM				Código	FDE 146		
Institución Universitaria		Registro de actividades y cumplimiento de horas / Talleres o Laboratorios de DOCENCIA				Versión	02		
						Fecha	2015-09-30		
Documento de identidad:		1007138816							
Nombre completo del estudiante:		Natalia Carolina Lara Davila							
Programa académico ITM:		Ingeniería de telecomunicaciones							
Nombre completo del Docente Asesor:		Sebastian Montoya Villada							
Fecha de iniciación del producto (aaaa/mm/dd):		31/03/2023	Fecha de terminación del producto (aaaa/mm/dd):		17/10/2023				
Nombre Taller o Laboratorio:		Laboratorio de óptica, fotónica y visión artificial							
Ubicación:		Sotano 2, Bloque M 9811							
Campus:		Fraternidad							
Fecha	A	M	D	Actividad desempeñada por el estudiante	Hora ingreso	Hora salida	Total horas	Firma Laboratorista	Firma Estudiante
23	4	6		Análisis teórico de sensor a utilizar	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	4	19		Análisis experimental de sensor a utilizar	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	5		Correcciones de la introducción referentes al informe	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	15		Biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	16		Biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	17		Biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	23		Socialización de resultados obtenidos de biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	24		Biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	5	25		Biofuncionalización del sensor usando PBS y BSA a diferentes intervalos de tiempo	10:00	14:00	4	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	1		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	2		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	11		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	12		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	26		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	6	27		Biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	7	19		Socialización de resultados obtenidos de biofuncionalización del sensor usando una monocapa autoensamblada de DTSP a 4mM a diferentes concentraciones de BSA en intervalos de tiempo	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	7	27		Correcciones de la introducción, marco teórico y metodología referentes al informe	14:00	16:00	2	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	8	8		Estudio del sensor con p-53 a 5µg/ml a diferentes horas	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	8	9		Estudio del sensor con p-53 a 5µg/ml a diferentes horas	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	8	15		Estudio del sensor con p-53 a 5µg/ml a diferentes horas	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	8	16		Estudio del sensor con p-53 a 5µg/ml a diferentes horas	10:00	16:00	6	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	9	25		Correcciones del informe final.	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
23	10	17		Aprobación del informe final.	9:00	10:00	1	Sebastian Montoya V.	Natalia Lara Parvika
TOTAL HORAS							92		

Natalia Lara Parvika

Firma Estudiante

Sebastian Montoya V.

Nombre y firma Laboratorista

Sebastian Montoya V.

Nombre y firma Profesional Universitario - Centro de Laboratorios

FIRMA ESTUDIANTES Natalia Lara Parvira

FIRMA ASESORES Sebastian Montoya V.

Erick Reyes Vera

FECHA ENTREGA: 17/10/2023

FIRMA COMITÉ TRABAJO DE GRADO DE LA FACULTAD _____

RECHAZADO _____ ACEPTADO _____ ACEPTADO CON MODIFICACIONES _____

ACTA NO. _____

FECHA ENTREGA: _____

FIRMA CONSEJO DE FACULTAD _____

ACTA NO. _____

FECHA ENTREGA: _____