

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 947**

51 Int. Cl.:

G01N 27/12 (2006.01)

G01N 27/22 (2006.01)

G01N 27/414 (2006.01)

G01N 33/00 (2006.01)

A61B 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2019** **PCT/US2019/018741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019** **WO19164922**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2019** **E 19709268 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3755995**

54 Título: **Sensores químicos basados en varactor con modificación de superficie no covalente de grafeno**

30 Prioridad:

20.02.2018 US 201862632536 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2024

73 Titular/es:

**REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
(100.0%)
600 McNamara Alumni Center, 200 Oak Street SE
Minneapolis, Minnesota 55455-2020, US**

72 Inventor/es:

**ZHEN, XUE;
BUHLMANN, PHILIPPE PIERRE JOSEPH;
KOESTER, STEVEN J.;
ZHANG, YAO y
NELSON, JUSTIN THEODORE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 983 947 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sensores químicos basados en varactor con modificación de superficie no covalente de grafeno

5 **Campo**

Las realizaciones del presente documento se refieren a sensores químicos basados en la modificación no covalente de la superficie del grafeno. El dispositivo médico de la presente invención se define en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes. La reivindicación 6 define el método de detección correspondiente.

10

Antecedentes

La detección precisa de enfermedades puede permitir a los médicos proporcionar intervenciones terapéuticas adecuadas. La detección precoz de enfermedades puede conducir a mejores resultados del tratamiento. Las enfermedades se pueden detectar utilizando muchas técnicas diferentes, incluido el análisis de muestras de tejido, el análisis de diversos fluidos corporales, exploraciones de diagnóstico, secuenciación genética y similares.

15

Algunos estados patológicos dan como resultado la producción de compuestos químicos específicos.

20

En algunos casos, los compuestos orgánicos volátiles (COV) liberados en una muestra gaseosa de un paciente pueden ser característicos de ciertas enfermedades. La detección de estos compuestos o la detección diferencial de los mismos puede permitir la detección precoz de estados patológicos particulares.

25

El documento US 9.011.779 B1 divulga un varactor basado en grafeno para determinar la concentración de etanol en el aliento exhalado.

El documento US 2015/0247832 A1 divulga un quimiosensor para la detección de etileno con una funcionalización de porfirina de cobalto (III), por ejemplo, 5,10,15,20-tetrafenilporfirinato.

30 **Sumario**

En un primer aspecto, se incluye un dispositivo médico como se define en la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones preferidas del dispositivo médico.

35

En un segundo aspecto, se incluye un método para detectar un compuesto orgánico volátil como se define en la reivindicación 6.

Este sumario es una descripción general de algunas de las enseñanzas de la presente solicitud y no pretende ser un tratamiento exclusivo o exhaustivo de la presente materia objeto. Se encuentran detalles adicionales en la descripción detallada y en las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos serán evidentes para los expertos en la materia al leer y comprender la siguiente descripción detallada y ver los dibujos que forman parte de la misma, cada uno de los cuales no debe tomarse en un sentido limitativo. El alcance del presente documento se define en las reivindicaciones adjuntas.

40

Breve descripción de las figuras

45

Los aspectos puede entenderse más completamente en relación con los siguientes dibujos, en los que:

La figura 1 es una vista esquemática en perspectiva de un varactor de grafeno.

50

La figura 2 es una vista esquemática en sección transversal de una porción de un varactor de grafeno.

La figura 3 es una vista esquemática en planta superior de un elemento sensor químico.

La figura 4 es un diagrama esquemático de una porción de una zona de medición.

55

La figura 5 es un diagrama de circuito de un circuito sensor pasivo y una parte de un circuito de lectura.

La figura 6 es una vista esquemática de un sistema para detectar analitos gaseosos.

60

La figura 7 es una vista esquemática de un sistema para detectar analitos gaseosos.

La figura 8 es una vista esquemática en sección transversal de una porción de un elemento sensor químico.

La figura 9 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

65

La figura 10 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de concentración

presentado en la figura 9.

La figura 11 es un espectro XPS de alta resolución representativo y ajustes.

5 La figura 12 es un espectro XPS de alta resolución representativo y ajustes.

La figura 13 es un ajuste del espectro XPS de alta resolución representativo.

La figura 14 es un espectro XPS de alta resolución representativo y ajustes.

10 La figura 15 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

La figura 16 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de la figura 15, de acuerdo con diversas realizaciones en el presente documento.

15 La figura 17 es una vía de reacción para la síntesis de derivados de pireno.

La figura 18 es una vía de reacción para la síntesis de derivados de pireno.

20 La figura 19 es una vía de reacción para la síntesis de derivados de ciclodextrina.

La figura 20 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

25 La figura 21 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de concentración presentado en la figura 20.

La figura 22 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

30 La figura 23 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de concentración presentado en la figura 22.

La figura 24 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

35 La figura 25 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de concentración presentado en la figura 24.

La figura 26 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función de la concentración.

40 La figura 27 es un gráfico representativo de la cobertura relativa de superficie en función del logaritmo de concentración presentado en la figura 26.

La figura 28 es un gráfico representativo de los espectros Raman.

Descripción detallada

45 El grafeno es una forma de carbono que contiene una sola capa de átomos de carbono en una red hexagonal. El grafeno tiene una alta resistencia y estabilidad debido a sus orbitales sp^2 hibridados altamente compactados, donde cada átomo de carbono forma un enlace sigma (σ) cada uno con sus tres átomos de carbono vecinos y tiene un orbital p proyectado fuera del

50 plano hexagonal. Los orbitales p de la red hexagonal pueden hibridarse para formar una banda π adecuada para interacciones de apilamiento π - π no covalentes con otras moléculas ricas en electrones π .

55 La funcionalización no covalente del grafeno con una monocapa autoensamblada no afecta significativamente a la estructura atómica del grafeno y proporciona un sensor estable basado en grafeno con alta sensibilidad hacia una serie de compuestos orgánicos volátiles (COV) en las partes por niveles de mil millones (ppb) o partes por millón (ppm). Por ende, las realizaciones del presente documento se pueden utilizar para detectar COV y/o patrones de unión diferenciales de los mismos que, a su vez, se pueden utilizar para identificar estados patológicos.

60 Con referencia ahora a la figura 1, se muestra una vista esquemática de un condensador variable basado en grafeno (o varactor de grafeno) 100.

Se apreciará que los varactores de grafeno se pueden preparar de diversas maneras con diversas geometrías y que el varactor de grafeno mostrado en la figura 1 es sólo un ejemplo.

65 El varactor de grafeno 100 puede incluir una capa aislante 102, un electrodo de control 104 (o "contacto de control"),

una capa dieléctrica (no mostrada en la figura 1), una o más capas de grafeno, tales como las capas de grafeno 108a y 108b y un electrodo de contacto 110 (o "contacto de grafeno"). En algunas realizaciones, la(s) capa(s) de grafeno 108a-b pueden ser contiguas, mientras que en otras realizaciones la(s) capa(s) de grafeno 108a-b pueden ser no contiguas. El electrodo de control 104 puede depositarse dentro de una o más depresiones formadas en la capa aislante 102. La capa aislante 102 puede formarse a partir de un material aislante tal como dióxido de silicio, formado sobre un sustrato de silicio (oblea) y similares. El electrodo de control 104 puede estar formado por un material eléctricamente conductor tal como cromo, cobre, oro, plata, wolframio, aluminio, titanio, paladio, platino, iridio y cualquier combinación o aleación de los mismos, que puede depositarse encima o incrustarse dentro de la capa aislante 102. La capa dieléctrica puede disponerse sobre una superficie de la capa aislante 102 y el electrodo de control 104. La(s) capa(s) de grafeno 108a-b se pueden disponer sobre la capa dieléctrica. La capa dieléctrica se analizará con más detalle a continuación en referencia a la figura 2.

El varactor de grafeno 100 incluye ocho dedos de electrodo de control 106a-106h. Se apreciará que mientras el varactor de grafeno 100 muestra ocho dedos de electrodo de control 106a-106h, se puede contemplar cualquier número de configuraciones de dedos del electrodo de control.

En algunas realizaciones, un varactor de grafeno individual puede incluir menos de ocho dedos de electrodo de control. En algunas realizaciones, un varactor de grafeno individual puede incluir más de ocho dedos de electrodo de control. En otras realizaciones, un varactor de grafeno individual puede incluir dos dedos de electrodo de control. En algunas realizaciones, un varactor de grafeno individual puede incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dedos de electrodo de control.

El varactor de grafeno 100 puede incluir uno o más electrodos de contacto 110 dispuestos en porciones de las capas de grafeno 108a y 108b. El electrodo de contacto 110 puede formarse a partir de un material eléctricamente conductor tal como cromo, cobre, oro, plata, wolframio, aluminio, titanio, paladio, platino, iridio y cualquier combinación o aleación de los mismos. Se pueden encontrar aspectos adicionales de varactores de grafeno ilustrativos en la patente de EE.UU. N.º 9.513.244.

Los varactores de grafeno descritos en el presente documento pueden incluir aquellos en los que una única capa de grafeno ha sido modificada en la superficie mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes entre el grafeno y moléculas ricas en electrones π , tal como, por ejemplo, pireno, derivados de pireno y otros compuestos con grupos arilo. En algunas realizaciones, la superficie de una única capa de grafeno se puede modificar en superficie mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes entre el grafeno y cualquiera de varias ciclodextrinas y derivados de las mismas. En algunas realizaciones, la superficie de una única capa de grafeno se puede modificar en superficie mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes entre el grafeno y cualquiera de varias tetrafenilporfirinas (el dispositivo médico de la presente invención comprende una monocapa autoensamblada que comprende una metalotetrafenilporfirina como se define en la fórmula de la reivindicación 1) y derivados de los mismos. Los detalles sobre los varactores de grafeno y las moléculas ricas en electrones π adecuadas para su uso en el presente documento se analizarán con más detalle a continuación.

Con referencia ahora a la figura 2, se muestra una vista esquemática en sección transversal de una parte de un varactor de grafeno 200. El varactor de grafeno 200 puede incluir una capa aislante 102 y un electrodo de control 104 incrustado en la capa aislante 102. El electrodo de control 104 se puede formar depositando un material eléctricamente conductor en la depresión de la capa aislante 102, como se describe en el presente documento con referencia a la figura 1. Se puede formar una capa dieléctrica 202 sobre una superficie de la capa aislante 102 y el electrodo de control 104. En algunos ejemplos, la capa dieléctrica 202 puede estar formada por un material, tal como, dióxido de silicio, óxido de aluminio, dióxido de hafnio, dióxido de circonio, silicato de hafnio o silicato de circonio.

El varactor de grafeno 200 puede incluir una única capa de grafeno 204 que puede disponerse sobre una superficie de la capa dieléctrica 202. La capa de grafeno 204 puede modificarse en superficie con una monocapa autoensamblada 206. La monocapa autoensamblada 206 puede formarse a partir de una población homogénea de moléculas ricas en electrones π dispuestas en una superficie exterior de la capa de grafeno 204 mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes. A continuación se describen con más detalle ejemplos de moléculas ricas en electrones π . La monocapa autoensamblada 206 puede proporcionar al menos un 90 % de cobertura de superficie (por área) de la capa de grafeno 204. En algunas realizaciones, la monocapa autoensamblada 206 puede proporcionar al menos un 95 % de cobertura de superficie de la capa de grafeno 204. En otras realizaciones, la monocapa autoensamblada 206 puede proporcionar al menos un 98 % de cobertura de superficie de la capa de grafeno 204.

En algunas realizaciones, la monocapa autoensamblada puede proporcionar al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de cobertura de superficie (por área) de la capa de grafeno. Se apreciará que la monocapa autoensamblada puede proporcionar una cobertura de superficie que se encuentre dentro de un intervalo en el que cualquiera de los porcentajes anteriores puede servir como límite inferior o superior del intervalo, siempre que el límite inferior del intervalo sea un valor menor que el límite superior del intervalo.

En algunas realizaciones, se apreciará que el autoensamblaje de moléculas ricas en electrones π en la superficie de

la capa de grafeno puede incluir el autoensamblaje en más de una monocapa, tal como una multicapa. Las multicapas se pueden detectar y cuantificar mediante técnicas tales como microscopia de efecto túnel (STM) y otras microscopias de sonda de barrido. Las referencias en el presente documento a un porcentaje de cobertura superior al 100 % se referirán a la circunstancia en la que una parte de la superficie está cubierta por más de una monocapa, tal como cubierta por dos, tres o potencialmente más capas del compuesto utilizado. Por lo tanto, una referencia al 105 % de cobertura en el presente documento indicará que aproximadamente el 5 % del área de superficie incluye más que una cobertura monocapa sobre la capa de grafeno. En algunas realizaciones, las superficies de grafeno pueden incluir 101 %, 102 %, 103 %, 104 %, 105 %, 110 %, 120 %, 130 %, 140 %, 150 % o 175 % de cobertura de superficie de la capa de grafeno. Se apreciará que la cobertura de superficie multicapa de la capa de grafeno puede caer dentro de una gama de coberturas de superficie, en donde cualquiera de los porcentajes anteriores puede servir como límite inferior o superior del intervalo, siempre que el límite inferior del intervalo sea un valor menor que el límite superior del intervalo. Por ejemplo, los intervalos de cobertura pueden incluir, aunque sin limitación, de 90 % a 110 % o de 99 % a 120 % por área de superficie.

En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento pueden proporcionar cobertura de la superficie de grafeno con una monocapa cuantificada por el valor theta de Langmuir de al menos algún valor umbral mínimo, pero evita cubrir la mayor parte de la superficie del grafeno con una multicapa más gruesa que una monocapa. Los detalles sobre los valores theta de Langmuir y su determinación para una monocapa autoensamblada particular usando la teoría de adsorción de Langmuir se describen con más detalle a continuación. En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento proporcionan un valor theta de Langmuir de al menos 0,95. En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento proporcionan un valor theta de Langmuir de al menos 0,98. En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas pueden proporcionar un valor theta de Langmuir de al menos 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99 o 1,0. Se apreciará que la monocapa autoensamblada puede proporcionar una gama de valores theta de Langmuir, en donde cualquiera de los valores theta de Langmuir anteriores puede servir como límite inferior o superior del intervalo, siempre que el límite inferior del intervalo sea un valor menor que el límite superior del intervalo.

Con referencia ahora a la figura 3, se muestra una vista esquemática en planta superior de un elemento sensor químico 300. El elemento sensor químico 300 puede incluir un sustrato 302. Se apreciará que el sustrato puede formarse a partir de muchos materiales diferentes. A modo de ejemplo, el sustrato puede estar formado a partir de silicio, vidrio, cuarzo, zafiro, polímeros, metales, vidrios, cerámica, materiales celulósicos, materiales compuestos, óxidos metálicos y similares. El espesor del sustrato puede variar. En algunas realizaciones, el sustrato tiene suficiente integridad estructural para ser manipulado sin una flexión indebida que podría dañar los componentes del mismo. En algunas realizaciones, el sustrato puede tener un espesor de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 5 mm. La longitud y el ancho del sustrato también pueden variar. En algunas realizaciones, la longitud (o eje mayor) puede ser de aproximadamente 0,2 cm a aproximadamente 10 cm. En algunas realizaciones, la longitud (o eje mayor) puede ser de aproximadamente 20 μ m a aproximadamente 1 cm. En algunas realizaciones, la anchura (perpendicular al eje mayor) puede ser de aproximadamente 0,2 cm a aproximadamente 8 cm. En algunas realizaciones, la anchura (perpendicular al eje mayor) puede ser de aproximadamente 20 μ m a aproximadamente 0,8 cm. En algunas realizaciones, el sensor químico a base de grafeno puede ser desechable.

Se puede disponer una primera zona de medición 304 sobre el sustrato 302. En algunas realizaciones, la primera zona de medición 304 puede definir una porción de una primera trayectoria de flujo de gas. La primera zona de medición (o zona de muestra de gas) 304 puede incluir una pluralidad de condensadores variables discretos basados en grafeno (o varactores de grafeno) que pueden detectar analitos en una muestra gaseosa, tal como una muestra de aliento. Una segunda zona de medición (o zona de muestra ambiental) 306, separada de la primera zona de medición 304, también se puede disponer sobre el sustrato 302. La segunda zona de medición 306 también puede incluir una pluralidad de varactores de grafeno discretos. En algunas realizaciones, la segunda zona de medición 306 puede incluir los mismos (en tipo y/o número) varactores de grafeno discretos que están dentro de la primera zona de medición 304. En algunas realizaciones, la segunda zona de medición 306 puede incluir solo un subconjunto de los varactores de grafeno discretos que están dentro de la primera zona de medición 304. En funcionamiento, los datos recopilados de la primera zona de medición, que pueden reflejar la muestra gaseosa analizada, se pueden corregir o normalizar en función de los datos recopilados de la segunda zona de medición, que pueden ser un reflejo de los analitos presentes en el medio ambiente.

En algunas realizaciones, también puede disponerse una tercera zona de medición (control de deriva o zona testigo) 308 sobre el sustrato. La tercera zona de medición 308 puede incluir una pluralidad de varactores de grafeno discretos. En algunas realizaciones, la tercera zona de medición 308 puede incluir los mismos (en tipo y/o número) varactores de grafeno discretos que están dentro de la primera zona de medición 304. En algunas realizaciones, la tercera zona de medición 308 puede incluir solo un subconjunto de los varactores de grafeno discretos que están dentro de la primera zona de medición 304. En algunas realizaciones, la tercera zona de medición 308 puede incluir varactores de grafeno discretos que son diferentes a los de la primera zona de medición 304 y la segunda zona de medición 306. Aspectos de la tercera zona de medición se describen con mayor detalle a continuación.

La primera zona de medición, la segunda zona de medición y la tercera zona de medición pueden ser del mismo

tamaño o pueden ser de diferentes tamaños. El elemento sensor químico 300 también puede incluir un componente 310 para almacenar datos de referencia. El componente 310 para almacenar datos de referencia puede ser un dispositivo electrónico de almacenamiento de datos, un dispositivo óptico de almacenamiento de datos, un dispositivo de almacenamiento de datos impresos (tal como un código impreso), o similares. Los datos de referencia pueden incluir, aunque no de forma limitativa, datos relativos a la tercera zona de medición (descrita con mayor detalle a continuación).

En algunas realizaciones, los elementos de sensor químico incorporados en el presente documento pueden incluir contactos eléctricos (no mostrados) que pueden usarse para proporcionar energía a los componentes en el elemento de sensor químico 300 y/o pueden usarse para leer datos relacionados con las zonas de medición y/o datos del componente almacenado 310. Sin embargo, en otras realizaciones no hay contactos eléctricos externos en el elemento sensor químico 300.

Se apreciará que los elementos sensores químicos incorporados en el presente documento pueden incluir aquellos que son compatibles con la detección inalámbrica pasiva. En la figura 5 se muestra un diagrama esquemático del circuito sensor pasivo 502 y una porción de un circuito de lectura 522 y se analiza con más detalle a continuación. En la disposición de detección inalámbrica pasiva, el(los) varactor(es) de grafeno se pueden integrar con un inductor de manera que un terminal del varactor de grafeno entre en contacto con un extremo del inductor, y un segundo terminal del varactor de grafeno entre en contacto con un segundo terminal del inductor. En algunas realizaciones, el inductor puede ubicarse en el mismo sustrato que el varactor de grafeno, mientras que en otras realizaciones, el inductor podría ubicarse en una ubicación fuera del chip.

Con referencia ahora a la figura 4, se muestra un diagrama esquemático de una porción de una zona de medición 400. Se puede disponer una pluralidad de varactores de grafeno discretos 402 dentro de la zona de medición 400 en una matriz. En algunas realizaciones, un elemento sensor químico puede incluir una pluralidad de varactores de grafeno configurados en una matriz dentro de una zona de medición. En algunas realizaciones, la pluralidad de varactores de grafeno puede ser idéntica, mientras que en otras realizaciones la pluralidad de varactores de grafeno pueden ser diferentes entre sí.

En algunas realizaciones, los varactores de grafeno discretos pueden ser heterogéneos en el sentido de que todos son diferentes entre sí en términos de su comportamiento de unión o especificidad con respecto a un analito particular. En algunas realizaciones, algunos varactores de grafeno discretos se pueden duplicar con fines de validación, pero por lo demás son heterogéneos de otros varactores de grafeno discretos. En otras realizaciones adicionales, los varactores de grafeno discretos pueden ser homogéneos. Mientras que los varactores de grafeno discretos 402 de la figura 4 se muestran como cuadros organizados en una cuadrícula, se apreciará que los varactores de grafeno discretos pueden adoptar muchas formas diferentes (incluyendo, aunque no de forma limitativa, varios polígonos, círculos, óvalos, formas irregulares y similares) y, a su vez, los grupos de varactores de grafeno discretos se pueden organizar en muchos patrones diferentes (incluidos, aunque no de forma limitativa, patrones de estrellas, patrones en zigzag, patrones radiales, patrones simbólicos y similares).

En algunas realizaciones, el orden de varactores de grafeno discretos específicos 402 a lo largo de la longitud 412 y el ancho 414 de la zona de medición puede ser sustancialmente aleatorio. En otras realizaciones, el orden puede ser específico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede ordenar una zona de medición de modo que los varactores de grafeno discretos específicos 402 para analitos que tienen un peso molecular más bajo estén ubicados más lejos del flujo de gas entrante en relación con los varactores de grafeno discretos específicos 402 para analitos que tienen un peso molecular más alto que están ubicados más cerca del flujo de gas entrante. Por ende, los efectos cromatográficos que pueden servir para proporcionar separación entre compuestos químicos de diferente peso molecular se pueden aprovechar para proporcionar una unión óptima de compuestos químicos a los correspondientes varactores de grafeno discretos.

El número de varactores de grafeno discretos dentro de una zona de medición particular puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 100.000. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 500. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 500. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 500. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 250. En algunas realizaciones, el número de varactores de grafeno discretos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 50.

Cada uno de los varactores de grafeno discretos adecuados para su uso en el presente documento puede incluir al menos una parte de uno o más circuitos eléctricos. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, cada uno de los varactores de grafeno discretos puede incluir uno o más circuitos eléctricos pasivos. En algunas realizaciones, los varactores de grafeno se pueden incluir de forma que se integren directamente en un circuito electrónico. En algunas realizaciones, los varactores de grafeno se pueden incluir de manera que estén unidos mediante oblea al circuito. En

algunas realizaciones, los varactores de grafeno pueden incluir electrónica de lectura integrada, tal como un circuito integrado de lectura (ROIC). Las propiedades eléctricas del circuito eléctrico, incluyendo la resistencia o la capacitancia, pueden cambiar tras la unión, tal como unión específica y/o no específica, con un componente de una muestra de gas.

5 Con referencia ahora a la figura 5, se muestra un diagrama esquemático de un circuito sensor pasivo 502 y una parte de un circuito de lectura 522.

10 En algunas realizaciones, el circuito sensor pasivo 502 puede incluir un varactor de óxido metálico-grafeno 504 (en donde RS representa la resistencia en serie y CG representa el condensador varactor) acoplado a un inductor 510. Los varactores de grafeno se pueden preparar de diversas formas y con diversas geometrías. A modo de ejemplo, en algunos aspectos, se puede incrustar un electrodo de control en una capa aislante como se muestra como electrodo de control 104 en la figura 1. Se puede formar un electrodo de control grabando una depresión en la capa aislante y luego depositando un material eléctricamente conductor en la depresión para formar el electrodo de control. Se puede formar una capa dieléctrica sobre una superficie de la capa aislante y el electrodo de control. En algunos ejemplos, la capa dieléctrica puede estar formada por un óxido metálico tal como, óxido de aluminio, dióxido de hafnio, dióxido de circonio, dióxido de silicio u otro material tal como silicato de hafnio o silicato de circonio. Se puede disponer una capa de grafeno de superficie modificada sobre la capa dieléctrica. Los electrodos de contacto también se pueden disponer sobre una superficie de la capa de grafeno de superficie modificada, también mostrada en la figura 1 como electrodo de contacto 110.

Se pueden encontrar aspectos adicionales de la construcción ilustrativa de varactor de grafeno en la patente de Estados Unidos n.º 9.513.244.

25 En diversas realizaciones, la capa de grafeno funcionalizado (por ejemplo, funcionalizado para incluir receptores de unión a analitos), que forma parte del varactor de grafeno y, por tanto, de un circuito sensor, tal como un circuito sensor pasivo, está expuesto a la muestra de gas que fluye sobre la superficie de la zona de medición. El circuito sensor pasivo 502 también puede incluir un inductor 510. En algunas realizaciones, sólo se incluye un único varactor con cada circuito sensor pasivo 502. En otras realizaciones, se incluyen múltiples varactores, tal como en paralelo, con cada circuito sensor pasivo 502.

En el circuito sensor pasivo 502, la capacitancia del circuito eléctrico cambia al unirse un analito en la muestra de gas y el varactor de grafeno. El circuito sensor pasivo 502 puede funcionar como un circuito resonador LRC, en donde la frecuencia resonante del circuito resonador LRC cambia al unirse con un componente de una muestra de gas.

35 El circuito de lectura 522 se puede usar para detectar las propiedades eléctricas del circuito sensor pasivo 502. A modo de ejemplo, el circuito de lectura 522 se puede usar para detectar la frecuencia resonante del circuito resonador LRC y/o cambios en el mismo. En algunas realizaciones, el circuito de lectura 522 puede incluir una bobina de lectura que tiene una resistencia 524 y una inductancia 526. Cuando el circuito LRC del lado del sensor está en su frecuencia de resonancia, un gráfico de la fase de la impedancia del circuito de lectura frente a la frecuencia tiene un mínimo (o frecuencia de caída de fase). La detección puede ocurrir cuando la capacitancia del varactor varía en respuesta a la unión de analitos, que cambia la frecuencia de resonancia y/o el valor de la frecuencia de caída de fase.

45 Con referencia ahora a la figura 6, una vista esquemática de un sistema 600 para detectar analitos gaseosos. El sistema 600 puede incluir una carcasa 618. El sistema 600 puede incluir una boquilla 602 en la que un sujeto a evaluar puede soplar una muestra de aliento. La muestra de aliento gaseoso puede pasar a través de un conducto de entrada 604 y pasar a través de un puerto de entrada de muestra de evaluación (muestra del paciente) 606. El sistema 600 también puede incluir un puerto de entrada de muestra de control (entorno) 608. El sistema 600 también puede incluir una cámara de elemento sensor 610, en el que se pueden colocar elementos sensores desechables. El sistema 600 también puede incluir una pantalla de visualización 614 y un dispositivo de entrada de usuario 616, tal como un teclado. El sistema también puede incluir un puerto de salida de gas 612. El sistema 600 también puede incluir sensores de flujo en comunicación fluida con el flujo de gas asociado con uno o más del puerto de entrada de muestra de evaluación 606 y el puerto de entrada de muestra de control 608. Se apreciará que se pueden utilizar muchos tipos diferentes de sensores de flujo. En algunas realizaciones, se puede utilizar un anemómetro de hilo caliente para medir el flujo de aire. En algunas realizaciones, el sistema puede incluir un sensor de CO₂ en comunicación fluida con el flujo de gas asociado con uno o más del puerto de entrada de la muestra de evaluación 606 y el puerto de entrada de la muestra de control 608.

60 En diversas realizaciones, el sistema 600 también puede incluir otros componentes funcionales. A modo de ejemplo, el sistema 600 puede incluir un módulo de control de humedad 640 y/o un módulo de control de temperatura 642. El módulo de control de humedad puede estar en comunicación fluida con el flujo de gas asociado con uno o más del puerto de entrada de la muestra de evaluación 606 y el puerto de entrada de la muestra de control 608 para ajustar la humedad de una o ambas corrientes de flujo de gas para hacer la humedad relativa de las dos corrientes es sustancialmente la misma para evitar un impacto adverso en las lecturas obtenidas por el sistema. El módulo de control de la temperatura puede estar en comunicación fluida con el flujo de gas asociado con uno o más del puerto de entrada de la muestra de evaluación 606 y el puerto de entrada de la muestra de control 608 para ajustar la temperatura de

una o ambas corrientes de flujo de gas para hacer la humedad relativa de las dos corrientes es sustancialmente la misma para evitar un impacto adverso en las lecturas obtenidas por el sistema. A modo de ejemplo, el aire que fluye hacia el puerto de entrada de la muestra de control se puede llevar hasta 37 grados Celsius o más para igualar o superar la temperatura del aire proveniente de un paciente. El módulo de control de la humedad y el módulo de control de la temperatura pueden estar aguas arriba de los puertos de entrada, dentro de los puertos de entrada, o aguas abajo de los puertos de entrada en la carcasa 618 del sistema 600. En algunas realizaciones, se pueden integrar el módulo de control de la humedad 640 y el módulo de control de la temperatura 642.

En algunas realizaciones (no mostradas), el puerto de entrada de la muestra de control 608 del sistema 600 también se puede conectar a una boquilla 602. En algunas realizaciones, la boquilla 602 puede incluir una válvula de flujo de aire de conmutación de manera que cuando el paciente respira, el aire fluye desde el puerto de entrada de la muestra de control 608 a la boquilla, y el sistema está configurado para que esto haga que el aire ambiente fluya a través de la zona de medición de control apropiada (tal como la segunda zona de medición). Luego, cuando el paciente exhala, la válvula de flujo de aire de conmutación puede cambiar de modo que una muestra de aliento del paciente fluya desde la boquilla 602 a través del conducto de entrada 604 y hacia el puerto de entrada de la muestra de evaluación 606 y a través de la zona de medición de la muestra apropiada (muestra del paciente) (tal como la primera zona de medición) en el elemento sensor desechable.

Se incluye un método (no reivindicado) para fabricar un elemento sensor químico. El método puede incluir depositar una o más zonas de medición sobre un sustrato. El método puede incluir además depositar una pluralidad de varactores de grafeno discretos dentro de las zonas de medición sobre el sustrato. El método puede incluir generar uno o más varactores de grafeno discretos modificando una superficie de una capa de grafeno con moléculas ricas en electrones π para formar una monocapa autoensamblada en una superficie exterior de la capa de grafeno a través de interacciones de apilamiento π - π . El método puede incluir cuantificar el alcance de la cobertura de superficie de la monocapa autoensamblada usando goniometría de ángulo de contacto, Espectroscopia Raman o espectroscopia fotoelectrónica de rayos X. El método puede incluir la selección de capas de grafeno derivatizado que presenten un valor theta de Langmuir de al menos 0,9, como se analizará con más detalle a continuación. El método puede incluir además depositar un componente para almacenar datos de referencia sobre el sustrato. En algunas realizaciones, todas las zonas de medición se pueden colocar en el mismo lado del sustrato. En otras realizaciones, las zonas de medición se pueden colocar en diferentes lados del sustrato.

Se incluye un método (no reivindicado) para analizar una o más muestras de gas. El método puede incluir insertar un elemento sensor químico en una máquina sensora. El elemento sensor químico puede incluir un sustrato y una primera zona de medición que comprende una pluralidad de varactores de grafeno discretos. La primera zona de medición puede definir una porción de una primera trayectoria de flujo de gas. El elemento sensor químico puede incluir además una segunda zona de medición separada de la primera zona de medición. La segunda zona de medición también puede incluir una pluralidad de varactores de grafeno discretos. La segunda zona de medición puede estar dispuesta fuera de la primera vía de flujo de gas.

El método puede incluir además solicitar a un sujeto que sople aire en la máquina sensora para seguir la primera trayectoria del flujo de gas. En algunas realizaciones, el contenido de CO_2 del aire del sujeto se controla y se realiza un muestreo con el elemento sensor desechable durante la meseta del contenido de CO_2 , ya que se cree que el aire procedente de los alvéolos del paciente tiene el contenido más rico en compuestos químicos para el análisis, tales como compuestos orgánicos volátiles. En algunas realizaciones, el método puede incluir monitorizar el flujo de masa total de la muestra de aliento y la muestra de aire de control (o ambiental) usando sensores de flujo. El método puede incluir además analizar los varactores de grafeno discretos para determinar su estado de unión al analito. El método puede incluir además desechar el elemento sensor desechable al finalizar el muestreo.

Con referencia ahora a la figura 7, se muestra una vista esquemática de un sistema 700 para detectar analitos gaseosos (no reivindicados). En esta realización, el sistema está en formato portátil. El sistema 700 puede incluir una carcasa 718. El sistema 700 puede incluir una boquilla 702 en la que un sujeto a evaluar puede soplar una muestra de aliento. El sistema 700 también puede incluir una pantalla de visualización 714 y un dispositivo de entrada de usuario 716, tal como un teclado. El sistema también puede incluir un puerto de salida de gas 712. El sistema también puede incluir otros componentes diversos, tales como los descritos con referencia a la figura 6 arriba.

En algunas realizaciones, una de las zonas de medición se puede configurar para indicar cambios (o deriva) en el elemento del sensor químico que podrían ocurrir como resultado del envejecimiento y la exposición a condiciones variables (tal como exposición al calor, exposición a la luz, exposición al oxígeno molecular, exposición a la humedad, etc.) durante el almacenamiento y manipulación antes de su uso. En algunas realizaciones, la tercera zona de medición se puede configurar para este fin.

Con referencia ahora a la figura 8, se muestra una vista esquemática en sección transversal de una porción de un elemento sensor químico 800. El elemento sensor químico 800 puede incluir un sustrato 802 y un varactor de grafeno discreto 804 dispuesto sobre el mismo que forma parte de una zona de medición. Opcionalmente, en algunas realizaciones, el varactor de grafeno discreto 804 puede encapsularse mediante un material inerte 806, tal como nitrógeno gaseoso o un líquido o sólido inerte. De esta manera, el varactor de grafeno discreto 804 para la tercera

zona de medición puede protegerse del contacto con muestras de gas y, por lo tanto, puede usarse como control o referencia para controlar específicamente la deriva del sensor que puede ocurrir entre el momento de fabricación y el momento de uso del elemento sensor desechable. En algunas realizaciones, tal como en el caso del uso de un gas o líquido inerte, el detector de unión discreto también puede incluir una capa de barrera 808, que puede ser una capa de un material polimérico, una lámina o similar. En algunos casos, la capa de barrera 808 se puede retirar justo antes de su uso.

En una realización, se incluye un método para detectar uno o más analitos. El método puede incluir recoger una muestra gaseosa de un paciente. En algunas realizaciones, la muestra gaseosa puede incluir aliento exhalado. En otras realizaciones, la muestra gaseosa puede incluir aliento extraído de los pulmones de un paciente mediante un catéter u otro dispositivo de extracción similar. En algunas realizaciones, el dispositivo de extracción puede incluir un endoscopio, un broncoscopio o traqueoscopio. El método también incluye poner en contacto un varactor de grafeno como se define en la reivindicación 1 con la muestra gaseosa, donde el varactor de grafeno incluye una capa de grafeno y una monocapa autoensamblada dispuesta en una superficie exterior de la capa de grafeno mediante interacciones de apilamiento π - π . La monocapa autoensamblada proporciona un valor theta de Langmuir de al menos 0,9. Los valores theta de Langmuir se analizarán con más detalle a continuación. El método incluye medir una respuesta diferencial en una capacitancia del reactor de grafeno debido a la unión de uno o más analitos presentes en la muestra gaseosa, que a su vez puede utilizarse para identificar estados patológicos.

Varactores de grafeno

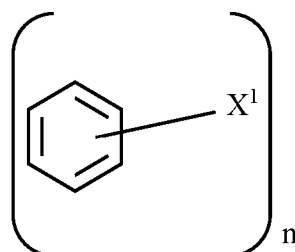
Los varactores de grafeno descritos en el presente documento se pueden usar para detectar uno o más analitos en una muestra gaseosa, tal como, por ejemplo, el aliento de un paciente. Los varactores de grafeno incorporados en el presente documento exhiben una alta sensibilidad a los compuestos orgánicos volátiles (COV) que se encuentran en muestras gaseosas en niveles de partes por millón (ppm) o partes por mil millones (ppb) o cerca de ellos. La adsorción de COV en la superficie de los varactores de grafeno puede cambiar la resistencia, capacitancia o capacidad cuántica de tales dispositivos, y puede usarse para detectar los VOC y/o patrones de unión por los mismos que, a su vez, se pueden utilizar para identificar estados patológicos como cáncer, enfermedades cardíacas, infecciones, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y similares. Los varactores de grafeno se pueden utilizar para detectar analitos individuales en mezclas de gases, así como patrones de respuestas en mezclas altamente complejas. En algunas realizaciones, se pueden incluir uno o más varactores de grafeno para detectar el mismo analito en una muestra gaseosa. En algunas realizaciones, se pueden incluir uno o más varactores de grafeno para detectar diferentes analitos en una muestra gaseosa. En algunas realizaciones, se pueden incluir uno o más varactores de grafeno para detectar una multitud de analitos en una muestra gaseosa.

Un varactor de grafeno ilustrativo puede incluir una capa de grafeno y una monocapa autoensamblada dispuesta sobre una superficie exterior de la capa de grafeno, interactuando con este último a través de interacciones de apilamiento π - π , como se ha mostrado y analizado anteriormente en referencia a la figura 2. Las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento proporcionan un valor theta de Langmuir de al menos 0,9. La determinación del valor theta de Langmuir para una monocapa autoensamblada particular utilizando la teoría de adsorción de Langmuir se describe con más detalle a continuación. En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento proporcionan un valor theta de Langmuir de al menos 0,95. En algunas realizaciones, las monocapas autoensambladas adecuadas para su uso en el presente documento proporcionan un valor theta de Langmuir de al menos 0,98.

Los varactores de grafeno descritos en el presente documento pueden incluir aquellos en los que una única capa de grafeno ha sido modificada en la superficie mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes entre la capa de grafeno y moléculas ricas en electrones π .

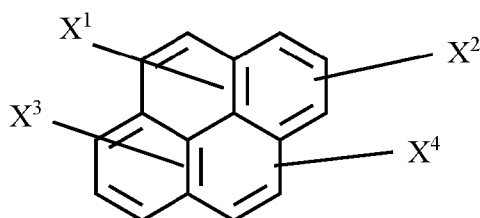
Una clase ilustrativa de moléculas ricas en electrones de electrones π incluye hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los ejemplos de hidrocarburos aromáticos policíclicos adecuados para su uso en los varactores de grafeno descritos en el presente documento pueden incluir, aunque no de forma limitativa, aquellos que tienen de 3 a 10 anillos aromáticos. Por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos que tienen de 3 a 10 anillos aromáticos pueden incluir antraceno, benzoantraceno, fenantreno, fenaleno, naftaceno, benzantraceno, criseno, pentaceno, dibenzantraceno, trifenileno, pireno, benzopireno, piceno, perileno, benzoperileno, pentafeno, pentaceno, antraceno, coroneno u ovaleno. En algunas realizaciones, los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden incluir además derivados de los mismos, incluyendo aquellos que tienen uno o más de un grupo funcional hidroxilo, carboxilo, éster, amonio, amino, dietilamino o ácido borónico. En algunas realizaciones, también se contemplan hidrocarburos aromáticos policíclicos que tienen de 10 a 20 anillos aromáticos.

Como se describe en el presente documento, un hidrocarburo aromático policíclico (no conforme con la monocapa autoensamblada utilizada en el dispositivo médico de la reivindicación 1) puede describirse mediante la fórmula:



donde X¹ puede ser cualquier sustitución, que incluye, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, cíclico o ramificado unido covalentemente directamente a la estructura del anillo aromático base, -H, -R¹OH, -R²COOH, -R³COOR⁴, -R⁵NH₃⁺, -R⁶NH₂, -R⁷NR⁸, -R⁹NR¹⁰R¹¹⁺, -R¹²B(OH)₂ o cualquier combinación de los mismos; n es cualquier número entero de 3 a 10, de 3 a 15 o de 3 a 20; y R¹ a través de R¹² pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente a uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base.

En algunos ejemplos, el hidrocarburo aromático policíclico (no conforme con la monocapa autoensamblada utilizada en el dispositivo médico de la reivindicación 1) puede incluir pireno y derivados de pireno descritos por la fórmula:

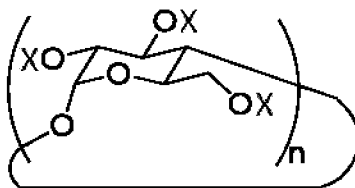


en la que X¹, X², X³ y X⁴ puede ser cualquier sustitución, que incluye, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, cíclico o ramificado unido covalentemente directamente a la estructura del anillo aromático base, -H, -R¹OH, -R²COOH, -R³COOR⁴, -R⁵NH₃⁺, -R⁶NH₂, -R⁷NR⁸, -R⁹NR¹⁰R¹¹⁺, -R¹²B(OH)₂ o cualquier combinación de los mismos; y R¹ a través de R¹² pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente a uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base. En algunos ejemplos, los derivados de pireno (Pyr) adecuados para su uso en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, Pyr-CH₂OH, Pyr-CH₂COOH, Pyr-CH₂COOCH₃, Pyr-CH₂NH₂, Pyr-CH₂NH₂ HCl, Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂ y Pyr-B(OH)₂.

En algunos ejemplos, los grupos funcionales adecuados para su uso en el presente documento pueden incluir grupos funcionales polares que contienen al menos un átomo de oxígeno, incluyendo, aunque no de forma limitativa, -R¹OH, -R²COOH y -R³COOR⁴, o cualquier combinación de los mismos, donde R¹, R², R³ y R⁴, pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base. En algunos ejemplos, los grupos funcionales adecuados para su uso en el presente documento pueden incluir grupos funcionales polares que contienen al menos un átomo de nitrógeno, incluyendo, aunque no de forma limitativa, -R⁵NH₃⁺, -R⁶NH₂, -R⁷NR⁸, -R⁹NR¹⁰R¹¹⁺, -R¹²B(OH)₂ o cualquier combinación de los mismos, donde R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base. En otros ejemplos, el grupo funcional puede incluir combinaciones de grupos funcionales polares que contienen al menos un átomo de oxígeno y grupos funcionales polares que contienen al menos un átomo de nitrógeno.

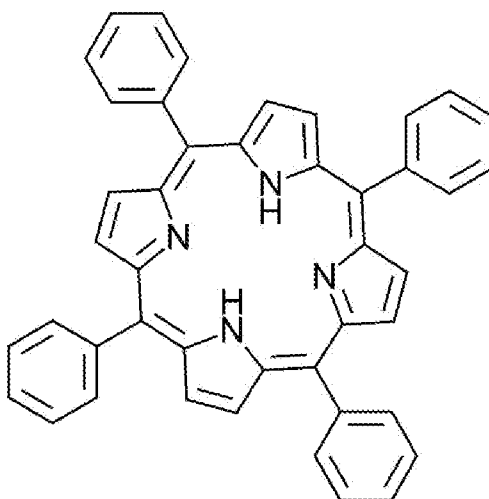
Otra clase de moléculas ricas en electrones π adecuadas para modificar una superficie de grafeno mediante interacciones de apilamiento π-π no covalentes incluye moléculas con múltiples grupos aromáticos, tales como los grupos policíclicos mencionados anteriormente, y también grupos aromáticos con uno o más anillos aromáticos, tales como grupos fenilo, bencilo o naftilo y sus derivados. Ejemplos de dichas moléculas para su uso en el presente documento son ciclodextrinas aromáticas (no de acuerdo con la monocapa autoensamblada utilizada en el dispositivo médico de la reivindicación 1), tales como ciclodextrinas benciladas e incluyen, aunque no de forma limitativa, derivados de α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas y γ-ciclodextrinas. En algunos ejemplos, las ciclodextrinas pueden incluir α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas y γ-ciclodextrinas perbenciladas. En algunas realizaciones, las ciclodextrinas pueden incluir α-ciclodextrinas, β-ciclodextrinas y γ-ciclodextrinas parcialmente perbenciladas.

En algunos ejemplos, las ciclodextrinas perbenciladas y sus derivados pueden incluir, pero sin limitaciones, aquellas que tienen la fórmula:

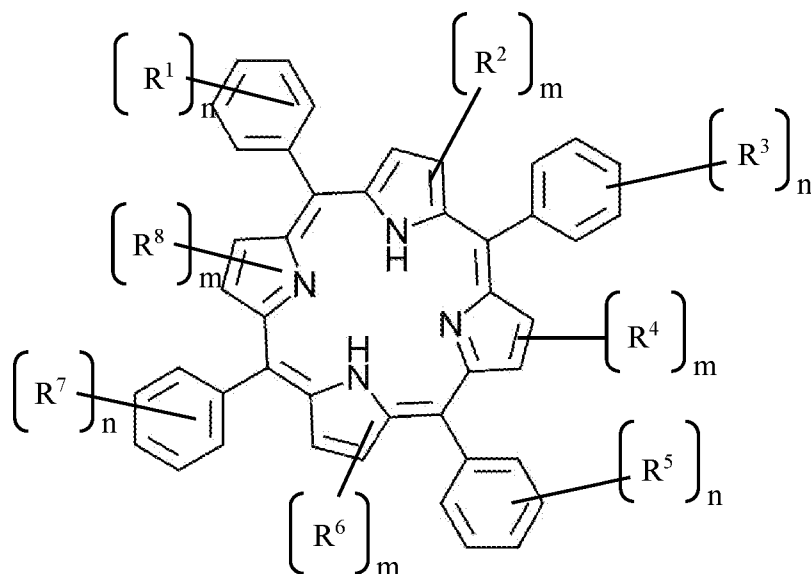


5 donde n puede ser un número entero de 5-10, o cualquier número entero de 6 a 8, y X puede incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier combinación de -H, hidroxilo, amino, cualquier alcohol C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, cualquier amina C₁-C₁₀ lineal, ramificada o cíclica, grupos fenilo, bencilo o naftilo, y cualquiera de sus derivados, siempre que cada unidad repetitiva en la estructura anterior incluya al menos una X que sea un grupo funcional
10 aromático. En algunas realizaciones, la presencia de uno o más grupos hidroxilo o grupos amino puede contribuir a los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de ciclodextrina y la capa de grafeno.

Otra clase de moléculas ricas en electrones π adecuadas para modificar una superficie de grafeno mediante interacciones de apilamiento π - π no covalentes incluye tetrafenilporfirina (TPP) y sus derivados (no de acuerdo con la
15 monocapa autoensamblada utilizada en el dispositivo médico de la reivindicación 1). La estructura de la tetrafenilporfirina es la siguiente:

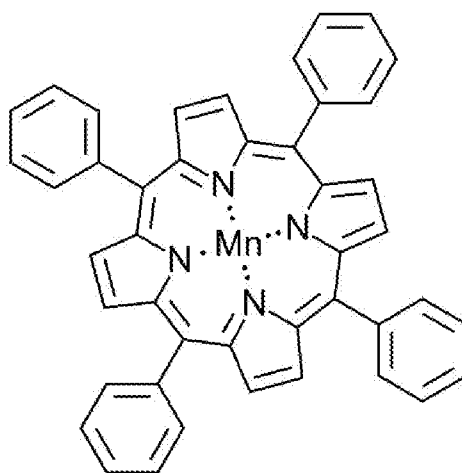


20 En diversos ejemplos, las tetrafenilporfirinas pueden derivatizarse con diversos grupos funcionales. Por ende, en algunos ejemplos, una tetrafenilporfirina aquí se puede describir mediante la fórmula:

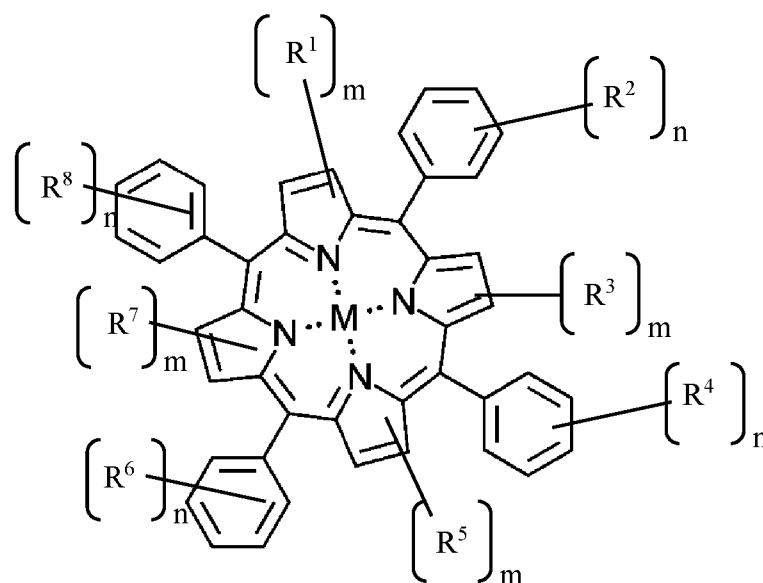


donde n puede ser un número entero de 1 a 5; m puede ser 1 o 2; R^1 A R^8 puede ser cualquier sustitución, que incluye, aunque no de forma limitativa, -H; -X, donde X incluye cualquier átomo de halógeno; - R^9 ; - $R^{10}OH$; - $R^{11}COOH$; - $R^{12}COOR^{13}$; - $R^{14}OR^{15}$; - $R^{16}COH$; - $R^{17}COR^{18}$; - $R^{19}NH_3^+$; - $R^{20}NH_2$; - $R^{21}NR^{22}$; - $R^{23}NR^{24}R^{25+}$; - $R^{26}X$ o - $R^{27}COX$, donde X puede ser cualquier átomo de halógeno; - $R^{28}SH$ o cualquier combinación de los mismos; y R^9 a través de R^{28} pueden incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C_1 - C_{12} , alqueno C_1 - C_{12} , alquino C_1 - C_{12} lineal o ramificado o cualquier combinación de los mismos, o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente a uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base.

En algunos ejemplos (no de acuerdo con la presente invención), la tetrafenilporfirina es una metalotetrafenilporfirina. La estructura de las metalotetrafenilporfirinas es la siguiente:



De acuerdo con la presente invención, la metalotetrafenilporfirina se derivatiza con varios grupos funcionales. Por ende, en algunas realizaciones, una metalotetrafenilporfirina se puede describir mediante la fórmula:



donde M es cualquier átomo de metal, incluyendo, aunque no de forma limitativa, aluminio, calcio, magnesio, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cinc, rutenio, paladio o derivados de los mismos; donde n puede ser un número entero de 1 a 5; m puede ser 1 o 2; R¹ a R⁸ puede ser cualquier sustitución, que incluye, aunque no de forma limitativa, -H; -X, donde X incluye cualquier átomo de halógeno; -R⁹; -R¹⁰OH; -R¹¹COOH; -R¹²COOR¹³; -R¹⁴OR¹⁵; -R¹⁶COH; -R¹⁷COR¹⁸; -R¹⁹NH₃⁺; -R²⁰NH₂; -R²¹NR²²; -R²³NR²⁴R²⁵⁺; -R²⁶X o -R²⁷COX, donde X puede ser cualquier átomo de halógeno; -R²⁸SH o cualquier combinación de los mismos; y R⁹, a R²⁸ puede incluir, aunque no de forma limitativa, cualquier alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₁-C₁₂, alquino C₁-C₁₂ lineal o ramificado o cualquier combinación de los mismos, o ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente a uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base.

Las monocapas autoensambladas pueden incluir aquellas que son homogéneas y aquellas que son heterogéneas (por ejemplo, pueden incluir una capa de más de un tipo de compuesto). En algunas realizaciones una monocapa autoensamblada puede ser monofuncional y en otras realizaciones una monocapa autoensamblada puede ser bifuncional, trifuncional, etc. En algunas realizaciones, la monocapa autoensamblada puede incluir al menos aproximadamente un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 % de un compuesto secundario (o una cantidad que se encuentre dentro de un intervalo entre cualquiera de estas cantidades), que puede ser cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, pero diferente de un compuesto primario que representa el equilibrio sustancial de la cobertura de la capa de grafeno.

En algunas realizaciones, la capa de grafeno se puede disponer sobre la superficie de un sustrato. Los materiales de sustrato adecuados para su uso en el presente documento pueden incluir metales tales como cobre, níquel, rutenio, platino, iridio y similares, y óxidos metálicos tales como óxido de cobre, óxido de cinc, óxido de magnesio y similares. Los materiales de sustrato también pueden incluir silicio, cuarzo, zafiro, vidrio, cerámica, polímeros, etc.

Se pueden encontrar aspectos adicionales de varactores de grafeno ilustrativos en la patente de EE.UU. N.º 9.512.244.

Goniometría de ángulo de contacto

La goniometría de ángulo de contacto se puede utilizar para determinar la humectabilidad de una superficie sólida por un líquido. Humectabilidad o humectación, puede resultar de las fuerzas intermoleculares en el área de contacto entre un líquido y una superficie sólida. El grado de humectación se puede describir mediante el valor del ángulo de contacto Φ formado entre el área de contacto entre el líquido y la superficie sólida y una línea tangente a la interfaz líquido-vapor. Cuando la superficie de un sólido es hidrófila y se utiliza agua como líquido de prueba, (es decir, un alto grado de humectabilidad), el valor para Φ puede estar dentro de un intervalo de 0 a 90 grados. Cuando la superficie de un sólido es de moderadamente hidrófila a hidrofóbica, (es decir, un grado medio de humectabilidad), el valor para Φ para agua como líquido de prueba puede estar dentro de un intervalo de 85 a 105 grados. Cuando la superficie de un sólido es altamente hidrofóbica, (es decir, un bajo grado de humectabilidad), el valor para Φ con agua como líquido de prueba puede estar dentro de un intervalo de 90 a 180 grados. Por lo tanto, un cambio en el ángulo de contacto puede reflejar un cambio en la química de la superficie de un sustrato.

Las superficies de grafeno y las modificaciones realizadas en las superficies de grafeno se pueden caracterizar mediante goniometría de ángulo de contacto. La goniometría del ángulo de contacto puede proporcionar información cuantitativa sobre el grado de modificación de la superficie del grafeno. Las mediciones del ángulo de contacto son

altamente sensibles a los grupos funcionales presentes en las superficies de las muestras y pueden usarse para determinar la formación y el alcance de la cobertura de superficie de monocapas autoensambladas. Un cambio en el ángulo de contacto de una superficie de grafeno desnuda en comparación con una que ha sido sumergida en una solución de autoensamblaje que contiene moléculas ricas en electrones π , se puede utilizar para confirmar la formación de la monocapa autoensamblada en la superficie del grafeno.

Los tipos de disolventes adecuados para su uso en la determinación de mediciones de ángulos de contacto, también llamados soluciones humectantes, son aquellos que maximizan la diferencia entre el ángulo de contacto de la solución sobre el grafeno desnudo y el ángulo de contacto sobre el grafeno modificado, mejorando así la precisión de los datos para las mediciones de isotermas de unión. En algunas realizaciones, las soluciones humectantes pueden incluir, aunque sin limitación, agua desionizada (DI), solución acuosa de NaOH, tampón de borato (pH 9,0), otros tampones de pH, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ y similares. En algunas realizaciones, las soluciones humectantes son polares. En algunas realizaciones, las soluciones humectantes no son polares.

Teoría de la adsorción de Langmuir

Sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que según la teoría de la adsorción de Langmuir, la modificación de la monocapa de grafeno se puede controlar variando la concentración del adsorbato en la mayor parte de la solución de autoensamblaje de acuerdo con:

(1)

$$\theta = \frac{K * C}{1 + K * C}$$

donde θ es la cobertura de superficie fraccionaria, C es la concentración del adsorbato en la mayor parte de la solución de autoensamblaje y K es la constante de equilibrio para la adsorción del adsorbato en el grafeno. Experimentalmente, la cobertura de la superficie se puede expresar mediante el cambio en el ángulo de contacto entre el grafeno desnudo y el grafeno modificado según:

(2)

$$\theta = \frac{\Phi(i) - \Phi(\text{desnudo})}{\Phi(\text{sat.}) - \Phi(\text{desnudo})}$$

dónde $\Phi(i)$ es el ángulo de contacto del grafeno modificado en función de la concentración en la solución de autoensamblaje, $\Phi(\text{desnudo})$ es el ángulo de contacto del grafeno desnudo y $\Phi(\text{sat.})$ es el ángulo de contacto del grafeno modificado con una monocapa completa de moléculas receptoras (es decir, cobertura de superficie del 100 % o $\theta = 1,0$). Inserción de θ de la ecuación (2) a la ecuación (1) y resolviendo para $\Phi(i)$ da la ecuación (3)

(3)

$$\Phi(i) = \Phi(\text{desnudo}) + \frac{K * C [\Phi(\text{sat.}) - \Phi(\text{desnudo})]}{1 + K * C}$$

Por lo tanto, los valores de $\Phi(i)$ observados experimentalmente se pueden ajustar en función de la concentración del receptor en la solución de autoensamblaje, utilizando los dos parámetros de ajuste K y $\Phi(\text{sat.})$. Una vez determinados estos dos parámetros, las coberturas de superficie relativas en diferentes concentraciones de autoensamblaje se pueden predecir a partir de la ecuación (1), utilizando K .

Los datos se pueden ajustar con el modelo de adsorción de Langmuir para determinar las constantes de equilibrio para la adsorción superficial y las concentraciones de soluciones de autoensamblaje necesarias para formar monocapas densas que tengan una cobertura de superficie del 90 % o más (es decir, $\theta > 0,9$) sobre grafeno. En algunas realizaciones, se desea una cobertura de superficie de al menos el 90 % o más. En algunas realizaciones, se desea una cobertura de superficie de al menos el 95 % o más. En algunas realizaciones, se desea una cobertura de superficie de al menos el 98 % o más.

Una isoterma de adsorción de Langmuir representativa para la adsorción de $\text{Pyr-CH}_2\text{OH}$ al grafeno se muestra en la Figura 9 y se describe más completamente en el Ejemplo 8 a continuación. Los datos muestran la cobertura relativa de la monocapa (puntos) junto con un ajuste basado en la teoría de adsorción de Langmuir (línea continua) para la adsorción de $\text{Pyr-CH}_2\text{OH}$ al grafeno, según lo determinado por las mediciones del ángulo de contacto. El logaritmo de la concentración en función de la cobertura de superficie relativa para la adsorción de $\text{Pyr-CH}_2\text{OH}$ al grafeno se muestra en la figura 10.

En el ejemplo anterior, el modelo de Langmuir se utiliza para determinar K a partir de datos del ángulo de contacto. En lugar de datos del ángulo de contacto, se puede utilizar la intensidad de las bandas en espectros de espectroscopia

de superficie, tales como los datos obtenidos con espectroscopia infrarroja o espectroscopia Raman.

Espectroscopia de fotoelectrones de rayos X

La espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) es una técnica espectroscópica altamente sensible que puede medir cuantitativamente la composición elemental de una superficie de un material. El proceso de XPS implica la irradiación de una superficie con rayos X al vacío, mientras mide la energía cinética y la liberación de electrones dentro de los 0 a 10 nm superiores de un material. Sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que XPS se puede utilizar para confirmar la presencia de una monocapa autoensamblada formada en la superficie del grafeno.

Las concentraciones superficiales de los tipos de átomos en que consiste la monocapa, el grafeno y el sustrato subyacente (según lo determinado a partir de XPS) depende del valor theta de Langmuir de la monocapa o, en otras palabras, la densidad de superficie de las moléculas monocapa del grafeno. Por ejemplo, las concentraciones de superficie de carbono, oxígeno y cobre (es decir, % C, % de O, y % Cu, según lo determinado a partir de XPS) para las monocapas de cualquier ciclodextrina dada sobre un sustrato de cobre depende de la concentración de esa ciclodextrina en la solución de autoensamblaje. Debido a un error experimental, un valor ligeramente diferente de la constante de equilibrio, K , para la adsorción superficial resultará cuando el % de C, % de O, o los datos de % de Cu se ajustan por separado. Sin embargo, dado que los datos del % de C, el % de O, o el % de Cu caracterizan el mismo equilibrio, sólo hay un valor verdadero para K . Por lo tanto, los datos de XPS no sólo se pueden ajustar por separado para el % de C, % de O y % de Cu, sino también como un conjunto combinado de datos. El ajuste de los datos combinados para varios tipos de átomos en que consiste la monocapa, el grafeno y el sustrato subyacente proporciona estimaciones más precisas del valor real de K . Con este fin puede usarse la siguiente ecuación, donde cada punto de datos consta de un vector que comprende (i) un índice, (ii) la concentración de la solución de autoensamblaje y (iii) la concentración de carbono, oxígeno o cobre determinada por XPS.

$$\begin{aligned}
 & \text{KroneckerDelta}[1 - \text{índice}] * \{\% \text{ C (desnudo)} \\
 & + \frac{K * \text{Conc} * [\% \text{ C(sat.)} - \% \text{ C(desnudo)}]}{1 + K * \text{Conc}} \} \\
 & + \text{KroneckerDelta}[2 - \text{índice}] * \{0 \% \text{ (desnudo)} + \\
 & + \frac{K * \text{Conc} * [\% \text{ O(sat.)} - \% \text{ O(desnudo)}]}{1 + K * \text{Conc}} \} \\
 & + \text{KroneckerDelta}[3 - \text{índice}] * \{\% \text{ Cu (desnudo)} + \\
 & + \frac{K * \text{Conc} * [\% \text{ Cu(sat.)} - \% \text{ Cu(desnudo)}]}{1 + K * \text{Conc}} \}
 \end{aligned}$$

El índice 1 se utilizó para los datos de % de C, 2 para los datos de % de O y 3 para los datos de % de Cu. La salida del delta de Kronecker para la entrada 0 es 1 y es 0 para cualquier otra entrada. Este procedimiento de ajuste proporciona en una sola etapa las concentraciones de superficie máximas de carbono, oxígeno y cobre (es decir, % de C (sat.), % de O (sat.) y % de Cu (sat.), respectivamente) junto con un único valor para K para las tres isothermas de adsorción.

En el ejemplo anterior, el valor de K se ajusta a partir de 3 isothermas de adsorción, es decir, las concentraciones de superficie de 3 tipos de átomos. El mismo tipo de ajuste también se puede realizar para isothermas de adsorción de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más tipos diferentes de átomos.

Los espectros representativos de C1s y O1s para grafeno desnudo y grafeno modificado con α -CDBn₁₈ se muestran en las figuras 10-13 y se describen más adelante en el Ejemplo 14. La constante de equilibrio K , según lo determinado por el ajuste de los datos de XPS, se puede utilizar en el modelo de adsorción de Langmuir para determinar el valor de θ para superficies de grafeno modificadas con varias moléculas que forman monocapas sobre grafeno, tales como ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina. Una isoterma de adsorción de Langmuir representativa para la adsorción de grafeno modificado con β -ciclodextrina perbenzilada (β -CDBn₂₁) se muestra en la figura 15. Los datos muestran la cobertura relativa de la monocapa (puntos) junto con un ajuste (línea continua) basado en la teoría de adsorción de Langmuir para la adsorción de grafeno modificado con β -CDBn₂₁, según lo determinado por los datos de XPS. La cobertura de superficie relativa para la adsorción de β -CDBn₂₁ al grafeno en función del logaritmo de la concentración de β -CDBn₂₁ en la solución de autoensamblaje se muestra en la figura 16.

Los aspectos pueden entenderse mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de ejemplos específicos, pero no pretenden limitar el alcance general de las realizaciones del presente documento. El único ejemplo de acuerdo con la presente invención es el Ejemplo 17.

Ejemplos

Ejemplo 1: Materiales experimentales

Se proporcionan materiales experimentales adecuados para su uso en la síntesis de los reactivos descritos en los Ejemplos 2-6. Para el autoensamblaje de las α -, β y γ -ciclodextrinas perbeniladas, se adquirió grafeno en monocapa sobre lámina de Cu de Graphenea (San Sebastián, España). Para todos los demás autoensamblajes, la monocapa de grafeno se cultivó en láminas de Cu de 25 μm de espesor (N.º 46365, Alfa Aesar, Tewksbury, MA) mediante deposición química de vapor utilizando caudales de hidrógeno y metano de 21 sccm y 0,105 sccm, respectivamente, a 1050 °C. Pireno, ácido 1-pirenacético, cloruro de 1-pirenmetilamonio, ácido 1-pirenoborónico, β -ciclodextrina, PBR₃ y NaH (dispersión al 60 % p/p en aceite mineral) se obtuvieron de Aldrich (St. Louis, MO). El 1-pirenometanol y las α - y γ -ciclodextrina se adquirieron de TCI (Cambridge, MA). Las α -, β - y γ -ciclodextrinas se secaron al vacío durante la noche antes de su uso. El tolueno, el metanol y el dimetilsulfóxido (DMSO) se secaron sobre tamices moleculares durante la noche antes de su uso. El agua desionizada (agua desionizada, resistencia específica de 0,18 M Ω m) se obtuvo mediante purificación con un sistema de agua de calidad reactiva Milli-Q PLUS (Millipore, Billerica, MA). Se preparó tampón borato (pH = 9) a partir de 50 ml de solución acuosa que contenía ácido bórico 0,1 M y KCl 0,1 M, 20,8 ml de NaOH 0,1 M (acuoso) y 29,2 ml de agua desionizada.

Ejemplo 2: Modificación de la superficie de grafeno mediante autoensamblaje

Los sustratos de grafeno se sumergieron durante la noche en soluciones que contenían derivados de pireno o ciclodextrina en diversas concentraciones (0, 0,03, 0,10, 0,30, 1,0, 3,0 o 10 mM). Luego, los sustratos de grafeno modificado se lavaron 3 veces con pequeñas porciones del disolvente para eliminar el exceso de solución de autoensamblaje. Para las modificaciones con Pyr-CH₂COOH, Pyr-CH₂COOCH₃, Pyr-CH₂NH₂·HCl, Pyr-CH₂NH₂ y Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂, se utilizó etanol como disolvente de autoensamblaje. Para las modificaciones con pireno, Pyr-CH₂OH, Pyr-B(OH)₂, α -CDBn₁₈, β -CDBn₂₁ y γ -CDBn₂₄, se usó en su lugar acetonitrilo, porque pireno y Pyr-CH₂OH no se podían ensamblar bien en grafeno a partir de etanol y las ciclodextrinas perbeniladas no eran solubles en etanol.

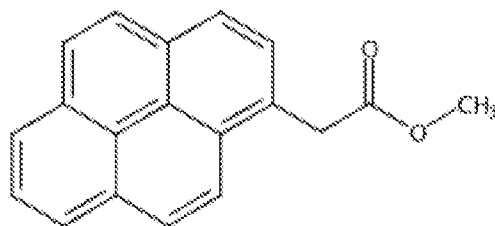
Se estima que las concentraciones necesarias para una cobertura de monocapa del 90 % para todos los derivados de pireno están en el intervalo de 0,30-3,6 mM, independientemente de si el autoensamblaje se realizaba a partir de una solución de acetonitrilo o de etanol. Las constantes de equilibrio (K) para todos los derivados de pireno varió entre 10^{3,4} y 10^{4,6} M⁻¹. Las constantes de equilibrio (K) para las ciclodextrinas resultaron ser 10^{3,24}, 10^{2,97}, y 10^{2,95} M⁻¹ para α -CDBn₁₈, β -CDBn₂₁ y γ -CDBn₂₄, respectivamente. Las constantes de equilibrio y las concentraciones de monocapa necesarias para una cobertura de superficie del 90 % se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Constantes de equilibrio y concentraciones de monocapa para la adsorción de receptores con un grupo pireno o grupos bencilo al grafeno.

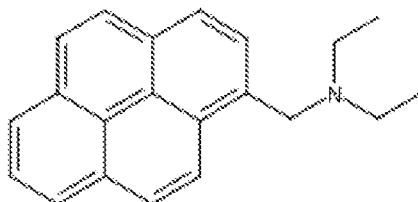
Receptores	Log K (Log M ⁻¹)	Disolvente de autoensamblaje	Concentración de solución de autoensamblaje necesaria para una cobertura de superficie del 90 % (mM)
Pireno	3,87 (3,76-3,96)	Acetonitrilo	1,2
Pyr-CH ₂ OH	3,76 (3,69-3,83)	Acetonitrilo	1,3
Pyr-CH ₂ COOH	4,49 (4,28-4,63)	Etanol	0,30
Pyr-CH ₂ COOCH ₃	3,79 (3,66-3,90)	Etanol	1,5
Pyr-CH ₂ NH ₂ ·HCl	4,13 (4,03-4,21)	Etanol	0,70
Pyr-CEENEE	3,81 (3,72-3,89)	Etanol	1,4
Pyr-CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	4,60 (4,47-4,70)	Etanol	0,30
Pyr-B(OH) ₂	3,40 (2,97-3,61)	Acetonitrilo	3,6
α -CDBn ₁₈	3,24 (3,09-3,36)	Acetonitrilo	5,2
β -CDBn ₂₁	2,97 (2,86-3,05)	Acetonitrilo	9,6
γ -CDBn ₂₄	2,95 (2,84-3,04)	Acetonitrilo	10,0

Ejemplo 3: Preparación de Pyr-CH₂NH₂·HCl

Los materiales experimentales adecuados para la síntesis de Pyr-CH₂NH₂·HCl se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1. En síntesis, se disolvieron 50 mg de Pyr-CH₂NH₂·HCl en 10 ml de CH₂Cl₂ y se lavaron tres veces cada una con NaOH (acuoso) 10 mM; 3x10 ml) y agua desionizada (3x10 ml). La fase de CH₂Cl₂ se recogió y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, dando tras la evaporación del disolvente al vacío un sólido amarillo (rendimiento 50 % en peso). RMN ¹H (δ, ppm, dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆): 4,483 (s, 2H, Ar-CH₂); 8,048-8,444 (m, 11H, Ar-H, NH₂).

Ejemplo 4: Síntesis de Pyr-CH₂COOCH₃

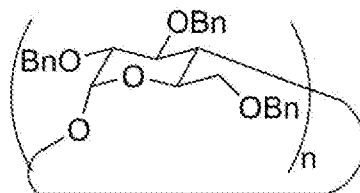
Los materiales experimentales adecuados para la síntesis de Pyr-CH₂COOCH₃ se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1. En síntesis, se añadieron 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado a 5 ml de metanol seco. Se añadieron 150 mg de Pyr-CH₂COOH y la solución resultante se sometió a reflujo durante 24 horas. Tras la evaporación de metanol, la suspensión restante se añadió a 20 ml de agua desionizada helada. La suspensión resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las fases etéreas combinadas se lavaron con agua desionizada (3 x 60 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio un sólido amarillo (rendimiento del 66 % en peso). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 3,645 (s, 3H, CH₃); 4,476 (s, 2H, Ar-CH₂); 8,014-8,329 (m, 9H, Ar-H). Espectrometría de masas (ESI-TOF, MeOH), m/z: 297,0961 (Pyr-CH₂COOCH₃·Na⁺). La síntesis de Pyr-CH₂COOCH₃ se muestra en la figura 17.

Ejemplo 5: Síntesis de Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂

Los materiales experimentales adecuados para la síntesis de Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂ se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1. El Pyr-CH₂Br se preparó primero. Se añadieron 250 mg de Pyr-CH₂OH a 5,35 ml de tolueno seco. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadieron 125 µl de PBr₃ gota a gota con una jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se añadieron 5 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ saturado lentamente en condiciones de enfriado con hielo. El sólido y la capa de tolueno se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación de los sólidos por filtración, el disolvente se evaporó de la fase líquida usando vacío, dando un sólido amarillo (Pyr-CH₂Br, rendimiento del 75 % en peso). RMN ¹H (δ, ppm, CDCl₃): 5,295 (s, 2H, Ar-CH₂); 8,0-8,5 (m, 9H, Ar-H).

Se añadieron 125 mg de Pyr-CH₂Br y 0,2 ml de dietilamina a 3 ml de tolueno en una atmósfera de N₂. La mezcla se mantuvo a reflujo durante una noche. Se evaporó el tolueno y el sólido obtenido se añadió a 20 ml de una mezcla de CH₂Cl₂/NaOH (acuoso) 10 mM (1:1, v/v), seguido de agitación de la mezcla durante la noche. La fase de CH₂Cl₂ se recogió, se lavó con agua desionizada (3 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio un sólido amarillo (Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂, rendimiento del 66 % en peso). RMN ¹H (δ, ppm, DMSO-*d*₆): 1,037-1,072 (t, 6H, CH₃); 2,562-2,615 (m, 4H, CH₂); 4,229 (s, 2H, Ar-CH₂); 8,053-8,602 (m, 9H, Ar-H). Espectrometría de masas (ESI-TOF, MeOH), m/z: 215,1125, 288,2231 (Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂·H⁺). La síntesis de Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂ se muestra en la figura 18.

Ejemplo 6: Síntesis de α-, β y γ-ciclodextrinas



Los materiales experimentales adecuados para la síntesis de α -, β - y γ -ciclodextrinas perbenziladas se han descrito anteriormente en el Ejemplo 1. En síntesis, se añadieron 915 mg de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 4 equivalentes con respecto a los grupos hidroxilo de la ciclodextrina) a un matraz de fondo redondo de 2 bocas. El NaH se lavó 5 veces con hexano bajo protección con N_2 para eliminar el aceite mineral. A continuación, se disolvieron 300 mg de ciclodextrina en 10 ml de DMSO y la solución se desgasificó durante 20 minutos y se transfirió al matraz de fondo redondo. Después de 2 horas de agitación para permitir que el NaH reaccione con los grupos hidroxilo de la ciclodextrina, se añadieron gota a gota a la mezcla 2,62 ml de cloruro de bencilo (4 equivalentes con respecto a los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo protección de N_2 . A continuación, se añadieron 15 ml de agua a la mezcla de reacción para neutralizar el exceso de NaH. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (4x30 ml). A continuación, las fases combinadas de diclorometano se lavaron con agua (1 x 120 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente al vacío se realizó durante la noche. La síntesis de las α -, β - y γ -ciclodextrinas se muestran en la figura 19.

El producto bruto líquido amarillo se lavó con hexano para eliminar la mayor parte del cloruro de bencilo restante, seguido de cromatografía de purificación sobre alúmina (usando primero acetato de etilo/hexanos, 1:6, como eluyente, cambiando luego a 1:3), dando una espuma sólida blanca (rendimiento del 40 % en peso). RMN 1H (β -CDBn $_{21}$, δ , ppm, $CDCl_3$): 7,233-7,020 (m, 105H, aromático H), 5,174 (d, 7H, H1), 5,069-4,335 (m, 42H, CH_2 -Ph), 4,034-3,957 (m, 28H, H3, H4, H5, H6), 3,551-3,454 (m, 14H, H2, H6). RMN ^{13}C (β -CDBn $_{21}$, δ , ppm, $CDCl_3$): 139,268, 138,341, 138,197 ($3 \times C$ aromático sin sustituyentes H), 128,291-126,913 (CH aromático), 98,443 (C1), 80,900 (C3), 78,797 (C2), 78,678 (C4), 75,441, 73,273, 72,641 ($3 \times CH_2$ -Ph), 71,438 (C5), 69,294 (C6). Espectrometría de masas (MALDI, ácido 2,5-dihidroxibenzoico 50 mM como matriz), m/z : 3048,0449 (β -CDBn $_{21}$ · Na^+). Análisis elemental (β -CDBn $_{21}$): C calculado 74,98 %, H 6,53 %; Hallado C 74,53 %, H 6,48 %. RMN 1H (α -CDBn $_{18}$, δ , ppm, $CDCl_3$): 7,256-7,021 (m, 90H, aromático H), 5,171 (d, 6H, H1), 5,097-4,303 (m, 36H, CH_2 -Ph), 4,166-3,894 (m, 24H, H3, H4, H5, H6), 3,498-3,452 (m, 12H, H2, H6). RMN 1H (γ -CDBn $_{24}$, δ , ppm, $CDCl_3$): 7,396-7,081 (m, 120H, aromático H), 5,214 (d, 8H, H1), 5,139-4,322 (m, 48H, CH_2 -Ph), 4,042-3,893 (m, 32H, H3, H4, H5, H6), 3,490-3,469 (m, 16H, H2, H6).

Ejemplo 7: Grafeno modificado con Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$, Pyr- CH_2NH_2 y Pyr- CH_2COOCH_3

Las mediciones de los ángulos de contacto del grafeno desnudo y el grafeno modificado con Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$, Pyr- CH_2NH_2 y Pyr- CH_2COOCH_3 se realizaron con un goniómetro de ángulo de contacto (Erma, Tokio, Japón). Se colocó una gota de 4, 8 o 12 μl de un disolvente apropiado sobre la superficie de grafeno y el ángulo de contacto promedio se obtuvo a partir de 6 lecturas del ángulo de contacto en avance en dos puntos. Los resultados de las mediciones del ángulo de contacto para grafeno desnudo y grafeno modificado con Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$, Pyr- CH_2NH_2 y Pyr- CH_2COOCH_3 se muestran en la Tabla 2.

El ángulo de contacto del grafeno desnudo se obtuvo después de la inmersión del grafeno en disolvente puro. Se encontró que el ángulo de contacto para el grafeno desnudo era de 90-92° con agua desionizada como líquido humectante. Un cambio en el ángulo de contacto después de sumergir el grafeno en soluciones de autoensamblaje que contienen derivados de pireno, confirmando la formación de la monocapa de autoensamblaje en la superficie del grafeno. Por ejemplo, el ángulo de contacto del grafeno disminuyó a 74,0° después de la exposición a solución de Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$ 10 mM.

La cobertura relativa de la monocapa en función de la concentración de la solución de autoensamblaje (mM) se ajustó al modelo de adsorción de Langmuir para grafeno modificado de forma independiente con Pyr- CH_2COOCH_3 , Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$ y Pyr- CH_2NH_2 . Los puntos de datos individuales (puntos) y un ajuste (línea continua) basados en la teoría de adsorción de Langmuir para Pyr- CH_2COOCH_3 se muestra en la figura 22. La cobertura de superficie relativa para la adsorción de Pyr- CH_2COOCH_3 al grafeno en función del logaritmo de la concentración de Pyr- CH_2COOCH_3 en la solución de autoensamblaje se muestra en la figura 23. Los puntos de datos individuales (puntos) y un ajuste (línea continua) basados en la teoría de adsorción de Langmuir para Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$ se muestra en la figura 24. La cobertura de superficie relativa para la adsorción de Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$ al grafeno en función del logaritmo de la concentración de Pyr- $CH_2NH_2 \cdot HCl$ en la solución de autoensamblaje se muestra en la figura 25. Los puntos de datos individuales (puntos) y un ajuste (línea continua) basados en la teoría de adsorción de Langmuir para Pyr- CH_2NH_2 se muestra en la figura 26. La cobertura de superficie relativa para la adsorción de Pyr- CH_2NH_2 al grafeno en función del logaritmo de la concentración de Pyr- CH_2NH_2 en la solución de autoensamblaje se muestra en la figura 27.

Tabla 2. Ángulo de contacto del agua desionizada sobre grafeno desnudo y grafeno modificado con Pyr-CH₂NH₂·HCl, Pyr-CH₂NH₂ o Pyr-CH₂COOCH₃.

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	Ángulo de contacto (°) en agua desionizada		
	Pyr-CH ₂ NH ₂ ·HCl	Pyr-CFLNFL	Pyr-CH ₂ COOCH ₃
0	92,0 ± 1,2	90,7 ± 3,9	90,7 ± 3,9
0,03	88,0 ± 2,2	89,3 ± 3,1	90,3 ± 2,2
0,10	81 ± 1,4	86,5 ± 1,2	85,7 ± 1,0
0,30	76,8 ± 2,2	81,8 ± 4,2	84,0 ± 2,3
1,0	76,6 ± 2,3	80,0 ± 4,3	81,7 ± 1,9
10	74,0 ± 1,2	79,2 ± 3,4	80,2 ± 2,6

Ejemplo 8: Grafeno modificado con Pyr-CH₂COOH, Pireno, Pyr-CH₂OH o Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂

Las mediciones de los ángulos de contacto de grafeno modificado con Pyr-CH₂COOH, pireno, Pyr-CH₂OH y Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂ se realizaron con un goniómetro de ángulo de contacto (Erma, Tokio, Japón). Se colocó una gota de 4, 8 o 12 µl de un disolvente apropiado sobre la superficie de grafeno y el ángulo de contacto promedio se obtuvo a partir de 6 lecturas del ángulo de contacto en avance en dos puntos. Los resultados de las mediciones del ángulo de contacto del grafeno modificado con Pyr-CH₂COOH, pireno, Pyr-CH₂OH y Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂ se muestran en la Tabla 3.

La cobertura relativa de la monocapa en función de la concentración de la solución de autoensamblaje (mM) se ajustó al modelo de adsorción de Langmuir para grafeno modificado de forma independiente con Pyr-CH₂COOH, pireno, Pyr-CH₂OH o Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂. Los puntos de datos individuales (puntos) y un ajuste (línea continua) basados en la teoría de adsorción de Langmuir para pireno se muestra en la figura 20. El logaritmo de la concentración en función de la cobertura de superficie relativa para la adsorción de pireno al grafeno se muestra en la figura 21. Los puntos de datos individuales (puntos) y un ajuste (línea continua) basados en la teoría de adsorción de Langmuir para Pyr-CH₂OH se muestra en la figura 9. La cobertura de superficie relativa para la adsorción de Pyr-CH₂OH al grafeno en función del logaritmo de la concentración de Pyr-CH₂OH en la solución de autoensamblaje se muestra en la figura 10.

Tabla 3. Las mediciones de los ángulos de contacto de grafeno modificado con Pyr-CH₂COOH, pireno, Pyr-CH₂OH y Pyr-CH₂N(CH₂CH₃)₂

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	Ángulo de contacto (°)	soluciones acuosas utilizadas para mediciones de ángulos de contacto)		
	Pyr-CH ₂ COOH (NaOH 10 mM)	Pireno (NaOH 10 mM)	Pyr-CH ₂ OH (tampón borato)	Pyr-CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ (10 % de CF ₃ CH ₂ OH)
0	91,3 ± 1,2	82,5 ± 3,9	92,8 ± 1,9	74,3 ± 2,5
0,0001	88,8 ± 1,2	-	-	-
0,001	88,8 ± 1,5	-	-	-
0,003	89,4 ± 1,4	-	-	-
0,01	88,2 ± 1,0	-	-	-
0,03	85,0 ± 1,4	84,3 ± 1,8	91,8 ± 3,1	81,7 ± 2,7
0,10	83,1 ± 1,6	87,3 ± 2,2	89,5 ± 2,9	85,3 ± 2,2
0,30	-	88,5 ± 1,9	86,5 ± 3,1	85,2 ± 2,6

(continuación)

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	Ángulo de contacto (°)	soluciones acuosas utilizadas para mediciones de ángulos de contacto)		
	Pyr-CH ₂ COOH (NaOH 10 mM)	Pireno (NaOH 10 mM)	Pyr-CH ₂ OH (tampón borato)	Pyr-CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ (10 % de CF ₃ CH ₂ OH)
1,0	80,2 ± 1,9	92,0 ± 0,7	85,5 ± 3,9	87,2 ± 2,6
10	77,6 ± 2,0	92,2 ± 1,5	83,7 ± 4,4	88,5 ± 4,0

Ejemplo 9: Grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂

- 5 Los espectros de la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) de grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂ se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN). Los resultados para la composición de superficie elemental del grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂ se muestran en la Tabla 4.

- 10 **Tabla 4.** Composición de la superficie elemental del grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂, como se determina mediante XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de O	% de Si
0	54,7 ± 1,2	33,3 ± 0,6	12,4 ± 0,2
0,01	53,1 ± 0,1	34,1 ± 0,1	12,1 ± 0,1
0,10	56,9 ± 0,9	31,8 ± 0,1	11,3 ± 0,8
0,40	56,2 ± 2,2	30,8 ± 1,2	13 ± 1,0
1,0	60,2 ± 1,6	28,4 ± 1,4	11,3 ± 0,3
2,0	60,4 ± 0,1	28,7 ± 0,6	10,7 ± 0,2

Ejemplo 10: Grafeno modificado con α-ciclodextrina perbencilada (α-CDBn₁₈)

- 15 Los espectros de la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) de grafeno modificado con α-ciclodextrina perbencilada (α-CDBn₁₈) se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN). Los resultados para la composición de superficie elemental del grafeno modificado con α-CDBn₁₈ se muestran en la Tabla 5.

- 20 **Tabla 5.** Composición de superficie elemental del grafeno modificado con α-ciclodextrina perbencilada (α-CDBn₁₈), según lo determinado por XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de O	% de Si
0	56,3 ± 0,4	11,0 ± 1,5	32,6 ± 1,4
0,03	54,7 ± 1,1	12,8 ± 1,3	32,5 ± 1,7
0,10	57,3 ± 2,3	14,7 ± 1,4	28,1 ± 3,3
0,30	62,4 ± 0,5	15,0 ± 0,5	22,7 ± 0,2
1,0	62,8 ± 1,1	16,3 ± 0,1	20,9 ± 1,0
3,0	69,0 ± 0,7	19,0 ± 0,4	12,0 ± 0,3

Ejemplo 11: Grafeno modificado con β -ciclodextrina perbencilada (β -CDBn₂₁)

Los espectros de XPS de grafeno modificado con β -ciclodextrina perbencilada (β -CDBn₂₁) se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN). Los resultados para la composición de superficie elemental del grafeno modificado con β -CDBn₂₁ se muestran en la Tabla 6.

5 **Tabla 6.** Composición de superficie elemental del grafeno modificado con β -ciclodextrina perbencilada (β -CDBn₂₁), según lo determinado por XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de O	% de Si
0	56,3 $\pm$ 0,4	11,0 $\pm$ 1,5	32,6 $\pm$ 1,4
0,03	56,0 $\pm$ 0,8	11,7 $\pm$ 0,7	32,2 $\pm$ 0,4
0,10	59,5 $\pm$ 0,1	13,8 $\pm$ 1,0	26,7 $\pm$ 0,9
0,30	59,9 $\pm$ 1,0	14,1 $\pm$ 0,4	26,0 $\pm$ 0,6
1,0	62,4 $\pm$ 1,1	19,0 $\pm$ 1,9	18,5 $\pm$ 2,0
3,0	66,9 $\pm$ 1,6	24,4 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 0,6

Ejemplo 12: Grafeno modificado con γ -ciclodextrina perbencilada (γ -CDBn₂₄)

10 Los espectros de XPS de grafeno modificado con γ -ciclodextrina perbencilada (γ -CDBn₂₄) se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN). Los resultados para la composición de superficie elemental del grafeno modificado con β -CDBn₂₄ se muestran en la Tabla 7.

15 **Tabla 7.** Composición de superficie elemental del grafeno modificado con γ -ciclodextrina perbencilada (γ -CDBn₂₄), según lo determinado por XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de O	% de Si
0	58,2 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 0,7	31,3 $\pm$ 1,1
0,03	57,4 $\pm$ 1,3	10,5 $\pm$ 1,2	32,0 $\pm$ 2,5
0,10	59,0 $\pm$ 0,9	12,1 $\pm$ 1,8	28,9 $\pm$ 1,4
0,30	62,2 $\pm$ 0,1	12,3 $\pm$ 1,4	25,4 $\pm$ 1,5
1,0	61,6 $\pm$ 1,0	13,5 $\pm$ 0,4	24,9 $\pm$ 0,8
3,0	66,7 $\pm$ 2,4	15,8 $\pm$ 0,7	17,6 $\pm$ 3,0

Ejemplo 13: XPS de grafeno desnudo

20 Los espectros de espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) de grafeno desnudo sobre un sustrato de cobre se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN). Se descubrió que la composición de superficie elemental observada del grafeno desnudo sobre un sustrato de cobre era del 56,3 % en moles de carbono, 11,0 % en moles de oxígeno y 32,6 % en moles de cobre. El espectro C1s XPS de alta resolución del grafeno desnudo (Figura 11) revela cinco tipos de átomos de carbono, que se puede asignar a C=C (284,5 eV), C-OH (285,4 eV), C-O-C (286,4 eV), C=O (287,4 eV) y O-C=O (288,9 eV). Como se muestra en el espectro XPS de O1s de alta resolución (Figura 12), se observaron cuatro tipos de oxígeno, es decir, Cu-O (530,4 eV), C-O (531,4 eV), C=O (532,1 eV) y O-C=O (532,9 eV). El pico de Cu-O fue el más grande y la integración de estos picos sugirió que el 61,2 % de oxígeno procedía del sustrato de cobre subyacente (Cu-O).

Ejemplo 14: XPS de grafeno modificado en superficie

30 Las muestras de grafeno modificadas con α -CDBn₁₈, β -CDBn₂₁ o γ -CDBn₂₄ se caracterizaron por XPS. Los espectros XPS de grafeno modificado con α -ciclodextrina perbencilada (α -CDBn₁₈), β -ciclodextrina perbencilada (β -CDBn₂₁) o γ -ciclodextrina perbencilada (γ -CDBn₂₄) se recogieron en una microsonda XPS de escaneo VersaProbe III (PHI 5000, Physical Electronics, Chanhassen, MN).

Después del autoensamblaje de las ciclodextrinas perbenciladas, el porcentaje de Cu se redujo significativamente y los porcentajes de C y O aumentaron. Esta tendencia es consistente con la composición de las monocapas de ciclodextrina, que es el 84,4 % en moles de carbono y el 15,6 % en moles de oxígeno para las tres ciclodextrinas (véanse las Tablas 5-7). Los espectros de XPS de alta resolución para C1s y O1s confirmaron la modificación de la superficie con α -CDBn₁₈ mostrando un pico de Cu-O mucho más pequeño en comparación con el grafeno desnudo y picos mucho más grandes para los átomos de carbono y oxígeno sp³ y C-O-C pertenecientes a las ciclodextrinas perbenciladas (Figuras 13-14).

Ejemplo 15: Estabilidad y reversibilidad de la modificación de la superficie al calor y al vacío

Para garantizar la estabilidad de la modificación de la superficie del grafeno bajo calentamiento o vacío, el grafeno modificado con Pyr-CH₂NH₂·HCl se coció durante la noche en alto vacío (2×10^{-5} Torr) a 100 °C. A esto le siguieron mediciones del ángulo de contacto con agua desionizada como líquido humectante. La Tabla 8 muestra que el ángulo de contacto de los sustratos de grafeno modificados con Pyr-CH₂NH₂·HCl no cambió de manera mensurable como resultado de la exposición al calor y al vacío, sugiriendo que la monocapa de Pyr-CH₂NH₂·HCl sobre grafeno no se daña en estas condiciones.

Tabla 8. Estabilidad del grafeno modificado con Pyr-CH₂NH₂·HCl para tratamientos térmicos y de vacío

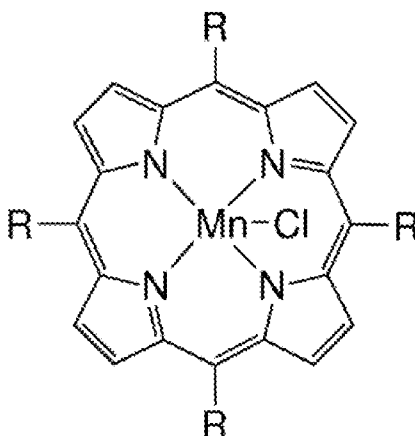
Condiciones de modificación	Ángulo de contacto con el agua (°)	
	Sin calentamiento/vacío	Después de calentar al vacío (100 °C, 2×10^{-5} Torr)
Grafeno sumergido en etanol durante la noche	92,0 ± 1,0	N/D
Grafeno sumergido en Pyr-CH ₂ NH ₂ ·HCl 0,10 mM durante la noche	81,0 ± 1,4	81,4 ± 2,6
Grafeno sumergido en Pyr-CH ₂ NH ₂ ·HCl 1,0 mM durante la noche	76,6 ± 2,3	77,2 ± 1,6

Ejemplo 16: Estabilidad y reversibilidad de la modificación de la superficie a tolueno

Se sumergió grafeno modificado con Pyr-CH₂NH₂·HCl en tolueno durante 1 hora (reemplazando el tolueno una vez después de 0,5 h). Las mediciones del ángulo de contacto se registraron antes y después de la inmersión en tolueno. El aumento en el ángulo de contacto de $85,5^\circ \pm 1,4^\circ$ con la modificación de la monocapa a $91,6^\circ \pm 0,5^\circ$ después de la inmersión en tolueno muestra que, como se esperaba, el tolueno eliminó la monocapa receptora del grafeno, exponiendo nuevamente la superficie de grafeno desnudo. También se realizó un experimento de control sumergiendo grafeno desnudo en etanol durante la noche y posteriormente en tolueno durante 1 hora. Se descubrió que los ángulos de contacto eran $91,3^\circ \pm 1,5^\circ$ y $92,5^\circ \pm 1,9^\circ$ después de la inmersión en etanol y la inmersión en tolueno, respectivamente, confirmando que el tolueno no daña los sustratos de Cu recubiertos de grafeno.

Ejemplo 17: Autoensamblaje de cloruro de 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina manganeso (III) (Mn (III) TPPCI) sobre grafeno. El ejemplo 17 es conforme a la presente invención.

La metalotetrafenilporfirina, cloruro de 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina manganeso (III) (Mn(III)TPPCI), se adquirió en Aldrich (St. Louis, MO). La estructura química del Mn(III)TPPCI se puede describir mediante la siguiente fórmula:



donde R es un grupo fenilo en cada ubicación de la molécula.

- 5 Para el autoensamblaje de Mn(III)TPPCI sobre grafeno, los sustratos de grafeno cultivados sobre cobre se sumergieron durante la noche en soluciones de etanol que contenían Mn (III) TPPCI en diversas concentraciones (0, 0,128, 0,64, 1,28, 3,0 o 10 mM). Luego, los sustratos de grafeno modificado se lavaron 3 veces con pequeñas porciones de etanol para eliminar el exceso de solución de autoensamblaje. Se realizó XPS para determinar el % de C, % de O, % de N y % de Cu la superficie modificada. En la Tabla 9 se presenta un resumen de las composiciones de la superficie determinadas por XPS.

Tabla 9. Composición de superficie elemental del grafeno modificado con Mn (III) TPPCI, como se determina mediante XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de Cu	% de N	% de O
0	55,8 ± 1,5	33,2 ± 1,9	-	11,0 ± 0,5
0,128	56,2 ± 0,5	34,6 ± 0,6	-	9,0 ± 1,0
0,64	61,7 ± 1,5	28,4 ± 0,4	1,5 ± 0,8	8,4 ± 1,6
1,28	76,5 ± 2,2	9,2 ± 2,5	4,8 ± 1,0	9,5 ± 1,1
3,0	81,8 ± 0,9	4,2 ± 0,8	5,8 ± 0,4	8,3 ± 0,7
10	79,0 ± 0,4	0,8 ± 0,1	5,5 ± 0,6	14,7 ± 0,7

- 15 Los datos de % de C y % de Cu se ajustaron simultáneamente, como se ha descrito anteriormente, para determinar la constante de equilibrio K . Los datos de % de N y % de O no se incluyeron en el ajuste porque los cambios máximos en el % de O y el % de N cayeron dentro del ruido de fondo del experimento. La constante de equilibrio, K y la concentración de solución de autoensamblaje necesaria para la formación de al menos un 90 % de monocapa con Mn(III)TPPCI se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Constantes de equilibrio y concentraciones de monocapa para la adsorción de Mn (III) TPPCI y β -CDBn₁₉(OH)₂ sobre grafeno

Molécula de autoensamblaje	Log K (Log M ⁻¹)	Disolvente de autoensamblaje	Concentración de solución de autoensamblaje necesaria para una cobertura de superficie del 90 % (mM)
β -CDBn ₁₉ (OH) ₂	3,38 (3,23-3,50)	Acetonitrilo	3,8
Mn(III)TPP	2,99 (2,71-3,16)	etanol	9,5

Ejemplo 18: Autoensamblaje de 6^A,6^D-dihidroxi-β-ciclodextrina bencilada (β-CDBn₁₉(OH)₂) sobre grafeno

La 6^A,6^D-dihidroxi-β-ciclodextrina bencilada (β-CDBn₁₉(OH)₂) se sintetizó de la siguiente manera: se disolvieron 325 mg de β-ciclodextrina perbencilada (β-CDBn₂₁) en 10 ml de tolueno anhidro. La solución se desgasificó durante 20 minutos con argón y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 bocas con protección de nitrógeno. A continuación, se añadieron gota a gota al matraz 6,5 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, Aldrich) y la solución se calentó a 50 °C. Después de 2 horas, se añadieron a la solución otros 6,5 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, Aldrich) y se dejó reaccionar durante otras 5,5 h. A continuación, se añadieron lentamente 20 ml de HCl 1 M (acuoso) a la mezcla mientras estaba en un baño de hielo. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (4 × 30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (1 × 120 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente al vacío se realizó durante la noche. A continuación, el producto bruto blanco se purificó con cromatografía sobre sílice (usando primero acetato de etilo/hexanos, 1:4, como eluyente, cambiando después a 1:2). El rendimiento fue del 37 %. La espectrometría de masas (MALDI, ácido 2,5-dihidroxibenzoico 50 mM como matriz) se realizó para dar m/z: 2868,2 (β-CDBn₁₉(OH)₂Na⁺). Análisis elemental (β-CDBn₁₉(OH)₂): C calculado 73,82 %, H 6,51 %; Hallado C 73,57 %, H 6,48 %.

Para el autoensamblaje de β-CDBn₁₉(OH)₂ en grafeno, los sustratos de grafeno cultivados sobre cobre se sumergieron durante la noche en soluciones de acetonitrilo que contenían β-CDBn₁₉(OH)₂ en diversas concentraciones (0, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0 o 3,0 mM). Luego, los sustratos de grafeno modificado se lavaron 3 veces con pequeñas porciones de acetonitrilo para eliminar el exceso de solución de autoensamblaje. Se realizó XPS para determinar el % de C, % de O y % de Cu de la superficie modificada. En la Tabla 11 se presenta un resumen de las composiciones de la superficie determinadas por XPS.

Tabla 11. Composición de superficie elemental del grafeno modificado con β-CDBn₁₉(OH)₂, como se determina mediante XPS

Concentración de solución de autoensamblaje (mM)	% de C	% de Cu	% de O
0	63,2 ± 0,4	25,1 ± 1,0	11,4 ± 0,8
0,03	64,5 ± 2,6	24,2 ± 3,3	11,3 ± 0,8
0,1	63,0 ± 1,5	25,6 ± 1,5	11,3 ± 1,2
0,3	74,1 ± 1,0	12,1 ± 0,6	13,8 ± 0,5
1,0	76,5 ± 1,1	6,8 ± 1,7	16,7 ± 0,8
3,0	81,1 ± 1,0	3,0 ± 0,6	15,9 ± 0,8

Los datos de % de C, % de O y % de Cu se ajustaron simultáneamente, como se ha descrito anteriormente, para determinar la constante de equilibrio *K*. La constante de equilibrio, *K*, y la concentración de solución de autoensamblaje necesaria para al menos el 90 % de formación de monocapa con β-CDBn₁₉(OH)₂ se muestra en la Tabla 10.

Ejemplo 19: Espectroscopia Raman de grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂

La espectroscopia Raman se realizó en grafeno modificado con Pyr-B(OH)₂. Para estimar la cobertura de la superficie, el grafeno se modificó en soluciones de Pyr-B(OH)₂ en diferentes concentraciones, incluyendo 1 mM y 2 mM. Se observaron picos alrededor de 1286 cm⁻¹ y 1378 cm⁻¹ en los espectros Raman de las superficies de grafeno modificado, que corresponden a la vibración de flexión B-OH y de estiramiento B-O, respectivamente. Los resultados de la espectroscopia de Raman se muestran en la figura 28.

Las relaciones de altura del pico para el pico B-OH (1283 cm⁻¹) al pico de grafeno G (~1600 cm⁻¹) fueron 0,048 y 0,083 para las soluciones de Pyr-B(OH)₂ 1 mM y 2 mM, respectivamente. Las relaciones de altura del pico para el pico B-OH (1283 cm⁻¹) a los picos de grafeno 2D (2692 cm⁻¹) fueron 0,045 y 0,098 para las soluciones de Pyr-B(OH)₂ 1 mM y 2 mM, respectivamente. La relación de altura del pico del pico B-OH al pico G/2D aumentó a medida que la concentración de autoensamblaje aumentó de 1,0 mM a 2,0 mM, que, sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que indica que la superficie de grafeno no estaba completamente saturada con la solución de autoensamblaje de 1,0 mM.

Cabe señalar que, como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/uno", "una", y "el" o "la", incluyen las referencias en plural a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. También debe tenerse en cuenta que el término "o" se emplea en general en su sentido que incluye "y/o", a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Cabe señalar también que, como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, la expresión "configurado" describe un sistema, aparato u otra estructura que se construye o configura para realizar una tarea particular o adoptar una configuración particular. La expresión "configurado" se puede utilizar indistintamente con otras expresiones similares como dispuesto y configurado, construido y dispuesto, construido, fabricado y dispuesto, y similares.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente de la presente memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención. Todas las publicaciones y solicitudes de patente se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida que si cada publicación o solicitud de patente individual estuviera indicada específica e individualmente por referencia.

Las realizaciones descritas en el presente documento no pretenden ser exhaustivas ni limitar la invención a las formas precisas divulgadas en la siguiente descripción detallada. En su lugar, las realizaciones se eligen y describen de modo que otros expertos en la materia puedan apreciar y comprender los principios y prácticas. Por ende, los aspectos se han descrito por referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferentes. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse numerosas variaciones y modificaciones mientras permanecen dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende:

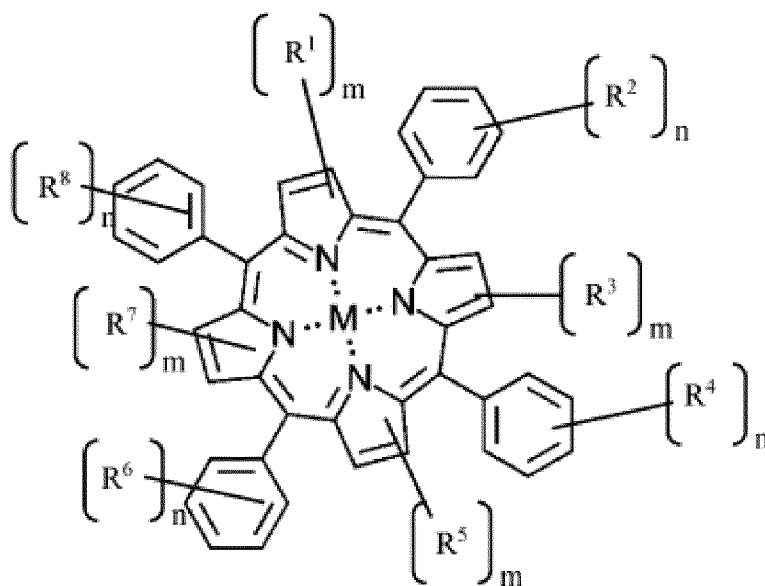
un varactor de grafeno que comprende: una capa de grafeno;

una monocapa autoensamblada dispuesta sobre una superficie exterior de la capa de grafeno mediante interacciones de apilamiento π - π ;

caracterizado por que

la monocapa autoensamblada proporciona un valor theta de Langmuir de al menos 0,9, y

la monocapa autoensamblada comprende al menos un compuesto de metalotetrafenilporfirina que tiene la fórmula:



en donde M es cualquier átomo de metal que comprende aluminio, calcio, magnesio, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cinc, rutenio, paladio o derivados de los mismos; donde n puede ser un número entero de 1 a 5; m puede ser 1 o 2; R^1 a R^8 comprende $-H$; $-X$, cuando X es un átomo de halógeno; $-R^9$; $-R^{10}OH$; $-R^{11}COOH$; $-R^{12}COOR^{13}$; $-R^{14}OR^{15}$; $-R^{16}COH$; $-R^{17}COR^{18}$; $-R^{19}NH_3^+$; $-R^{20}NH_2$; $-R^{21}NR^{22}$; $-R^{23}NR^{24}R^{25+}$; $-R^{26}X$ o $-R^{27}COX$, cuando X es un átomo de halógeno; $-R^{28}SH$ o cualquier combinación de los mismos; y R^9 , a R^{28} comprenden cualquier alquilo C_1 - C_{12} , alqueno C_1 - C_{12} , alquino C_1 - C_{12} lineal o ramificado o cualquier combinación de los mismos, o puede estar ausente de modo que la porción restante del grupo funcional esté unida covalentemente directamente a uno o más átomos de carbono de la estructura del anillo aromático base.

2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde la monocapa autoensamblada proporciona un valor theta de Langmuir de al menos 0,95.

3. El dispositivo médico de la reivindicación 1 o 2, en donde la monocapa autoensamblada proporciona un valor theta de Langmuir de al menos 0,98.

4. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, incluyendo el dispositivo médico una pluralidad de varactores de grafeno configurados en una matriz.

5. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, incluyendo el dispositivo médico un endoscopio, un broncoscopio o un traqueoscopio.

6. Un método para detectar un analito, que comprende:

recoger una muestra gaseosa de un paciente;

poner en contacto un varactor de grafeno con la muestra gaseosa, el varactor de grafeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el presente documento, y medir una respuesta diferencial en una capacitancia del varactor de grafeno debido a la unión de uno o más analitos presentes en la muestra gaseosa.

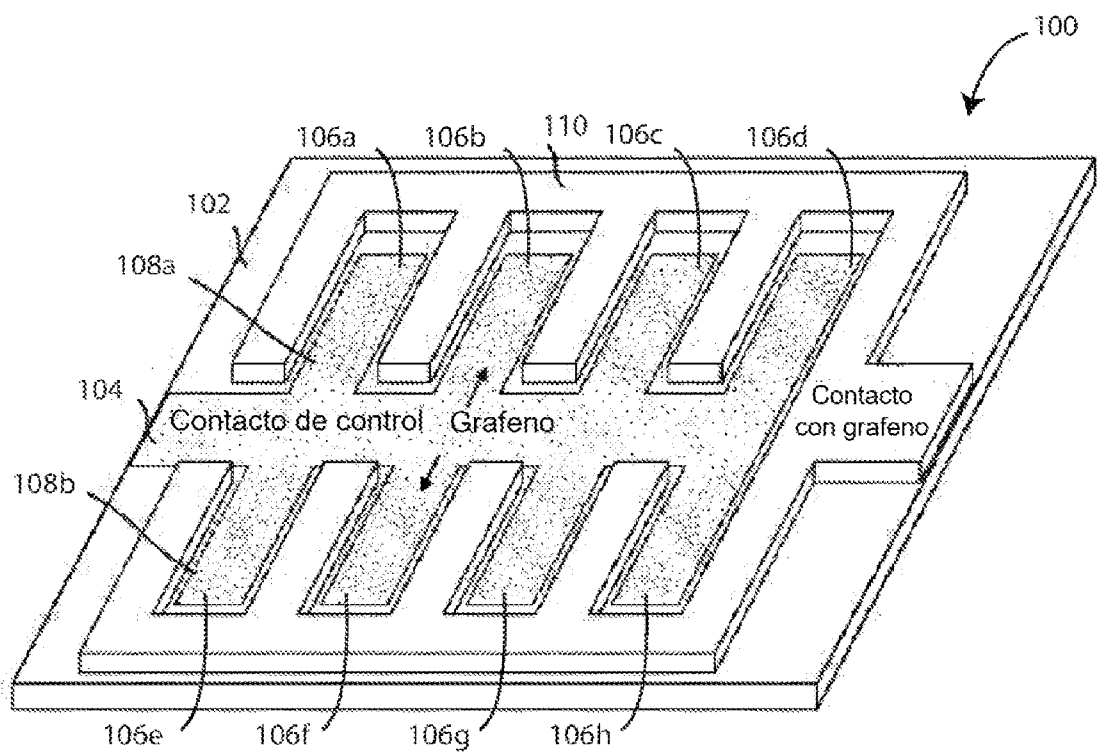


FIG. 1

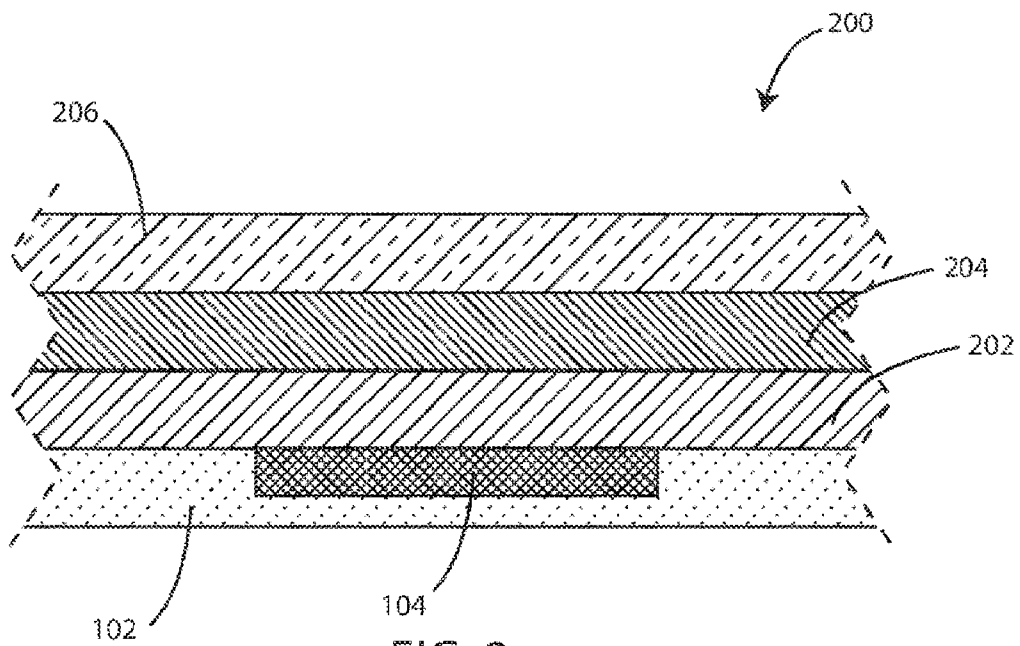


FIG. 2

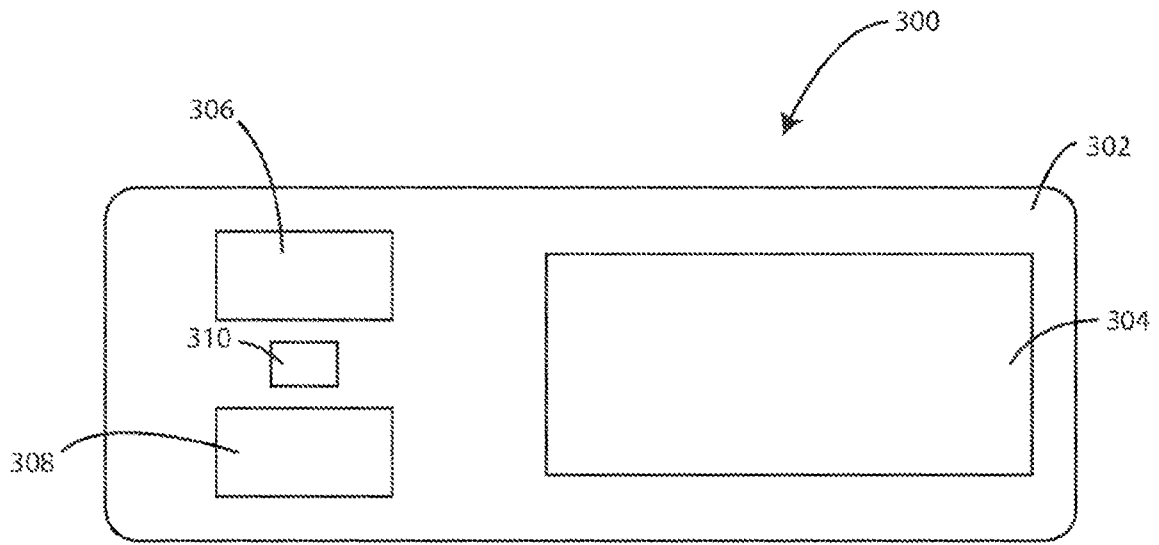


FIG. 3

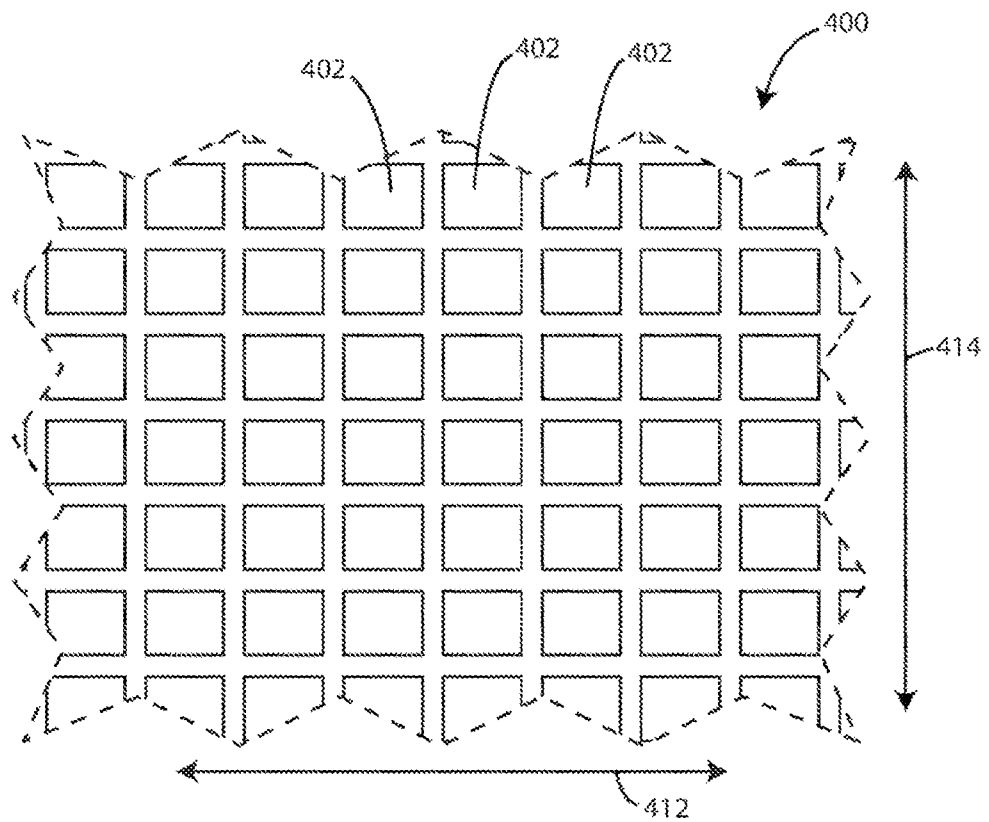


FIG. 4

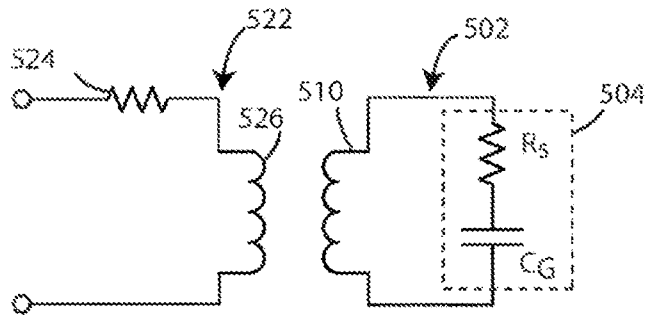


FIG. 5

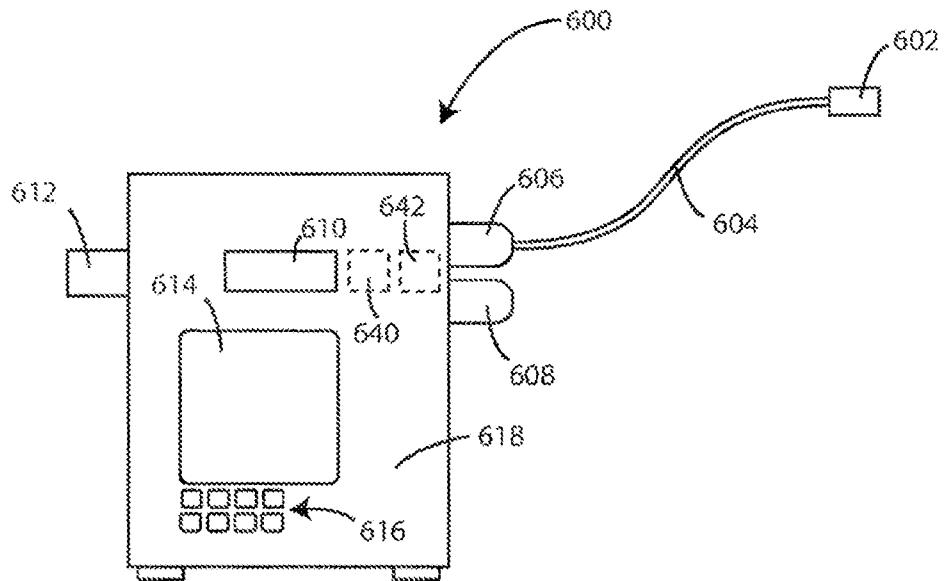


FIG. 6

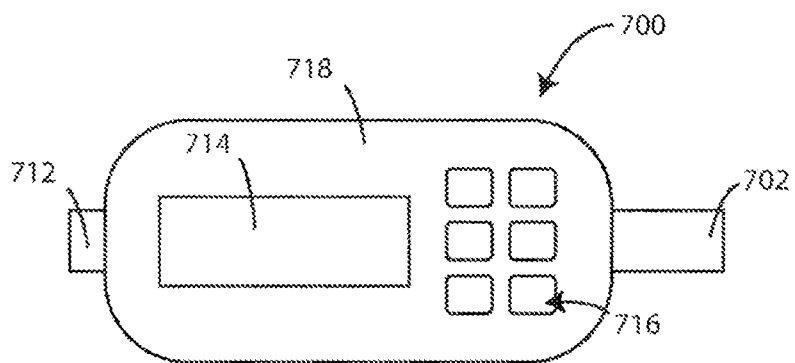


FIG. 7

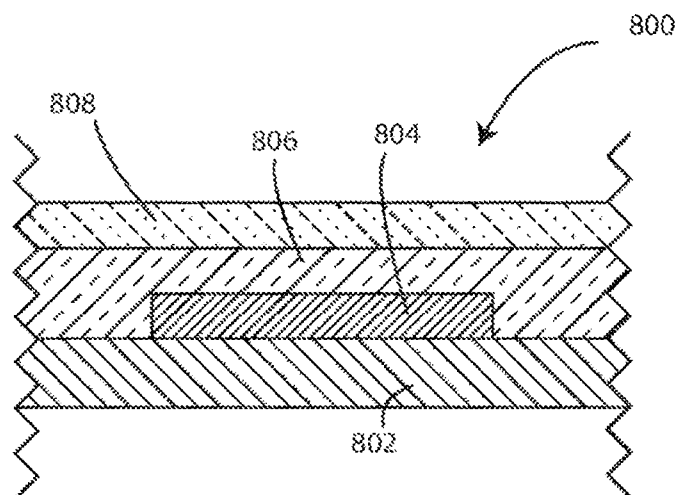


FIG. 8

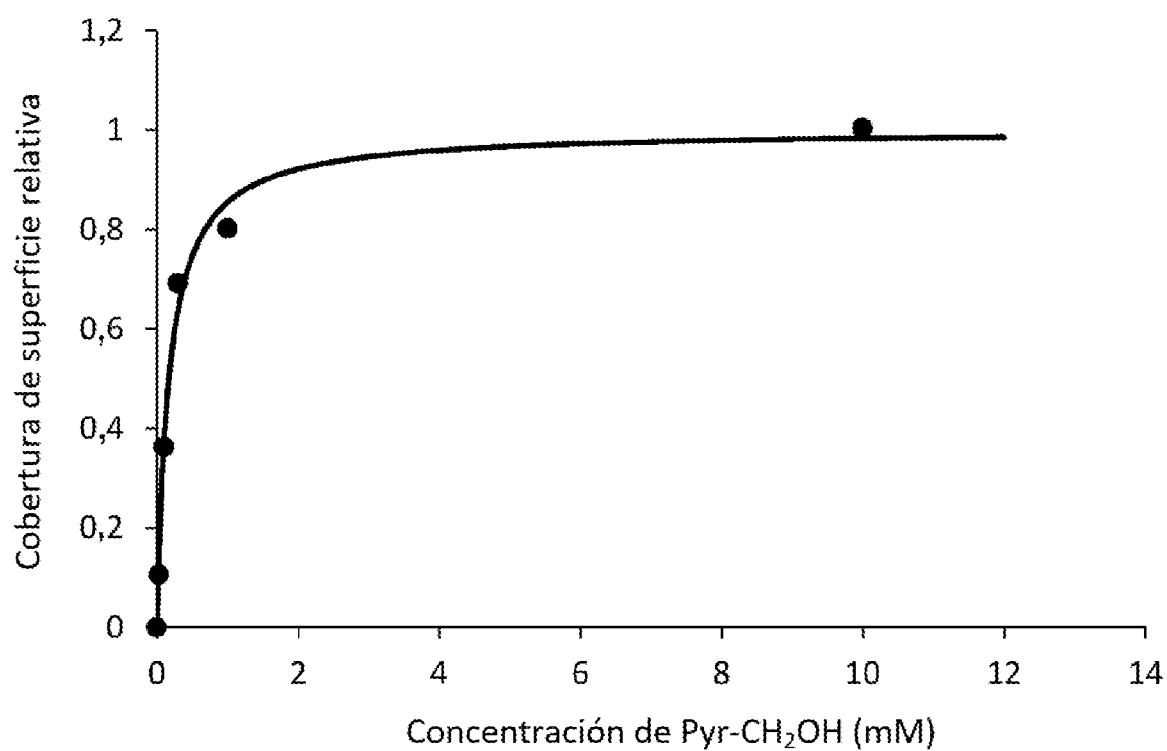


FIG. 9

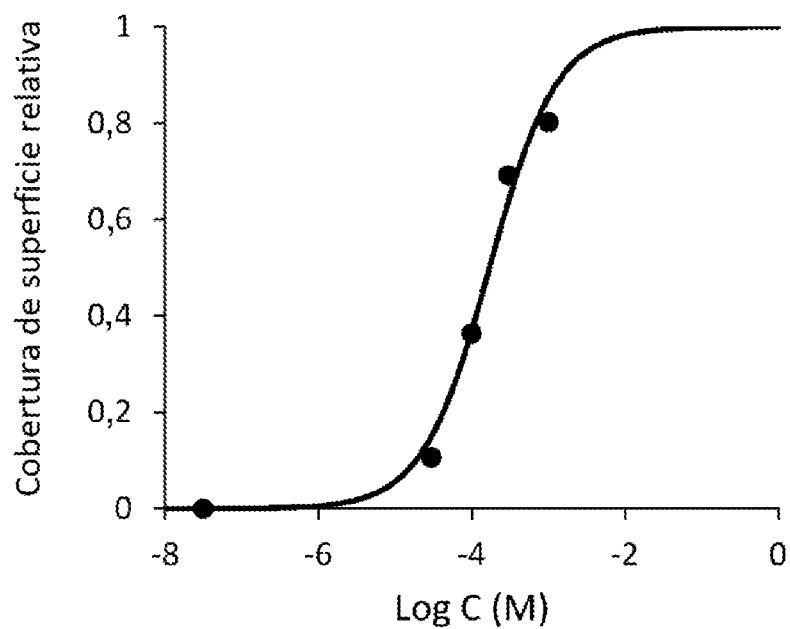


FIG. 10

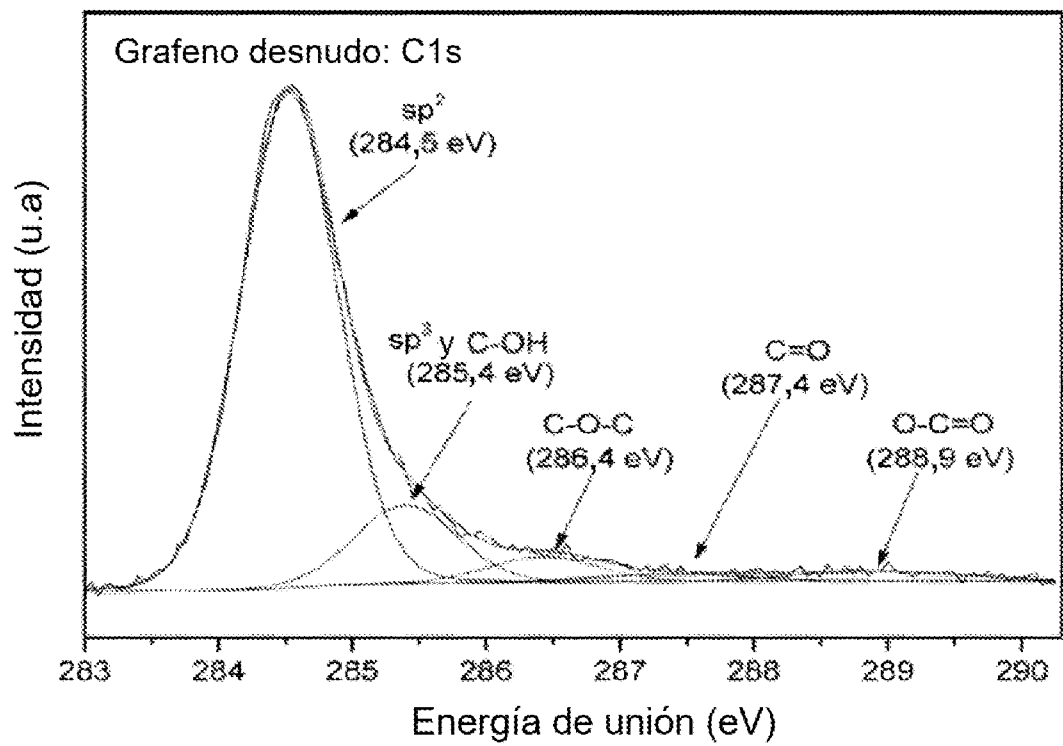


FIG. 11

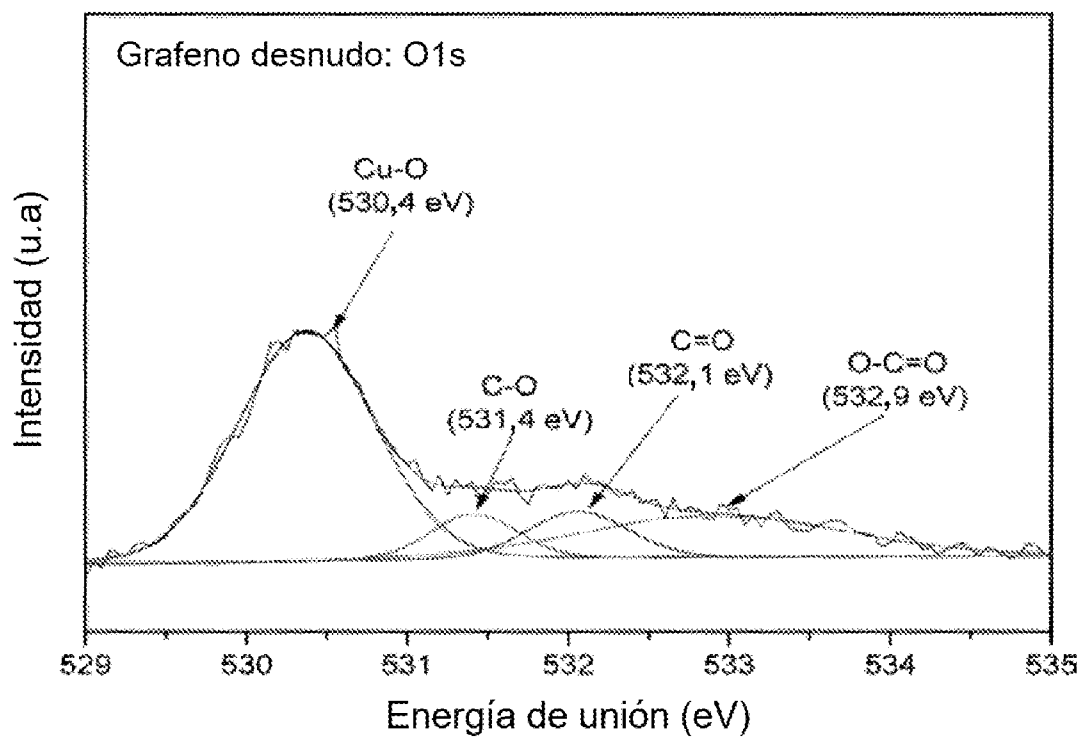


FIG. 12

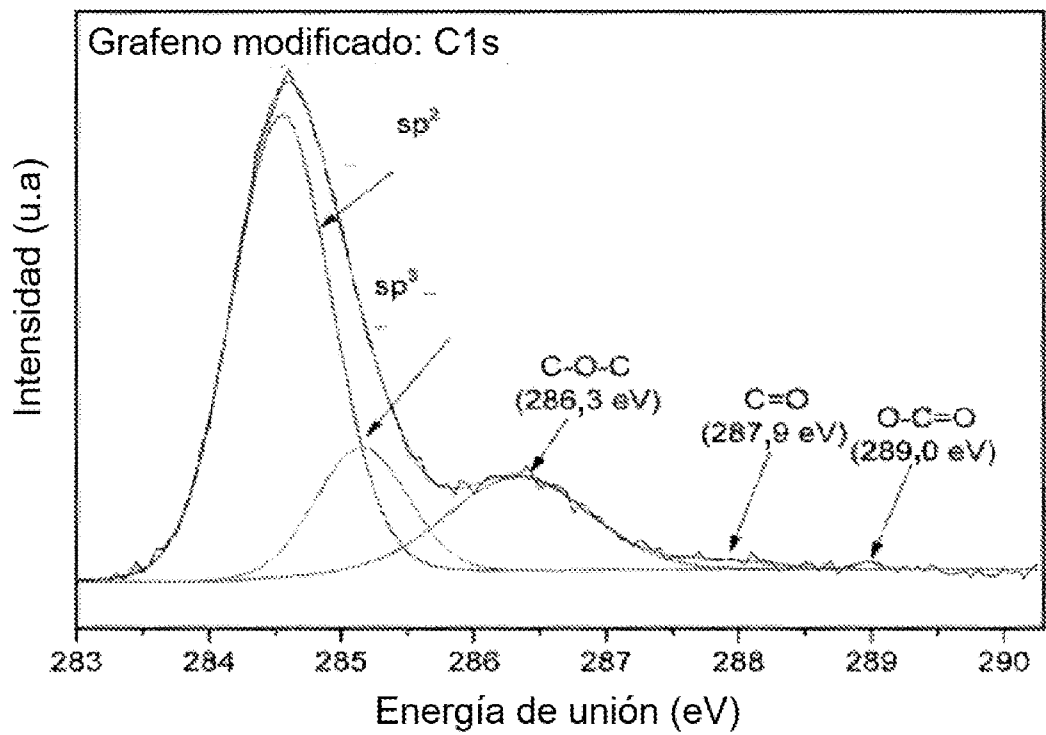


FIG. 13

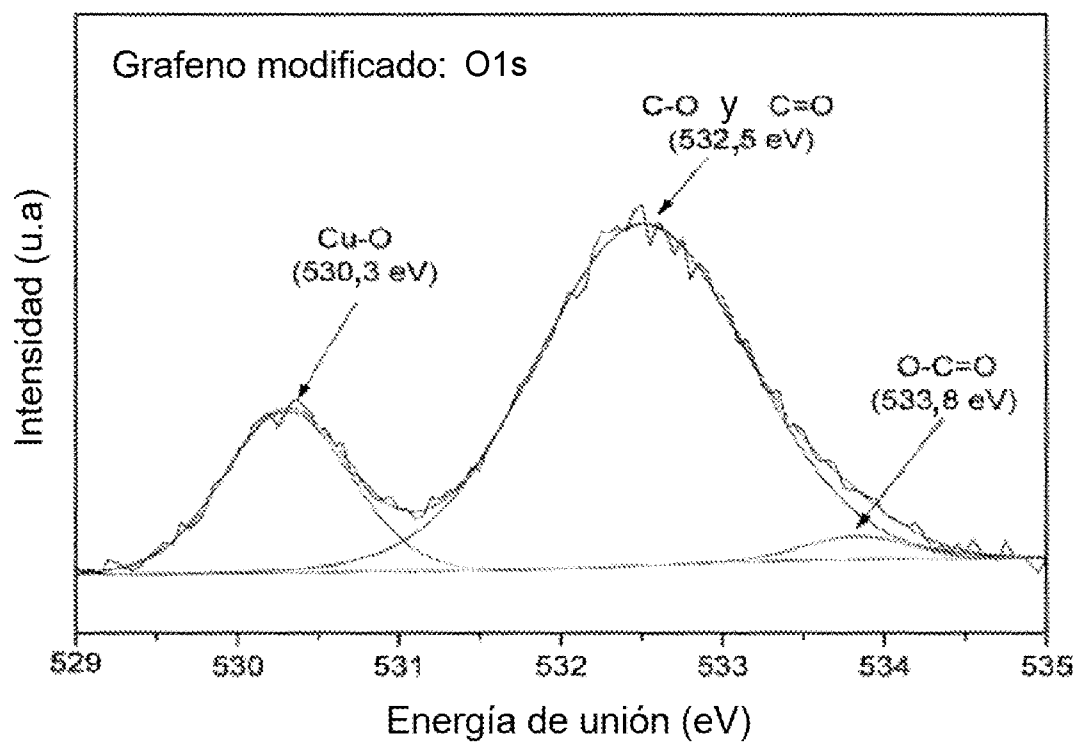


FIG. 14

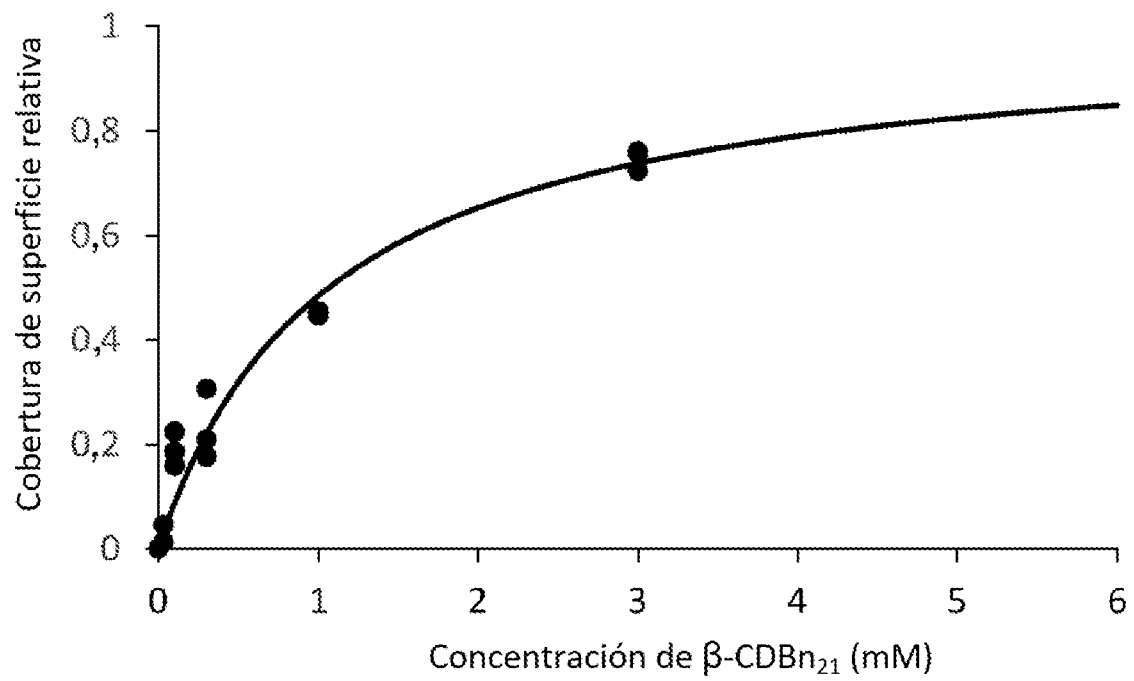


FIG. 15

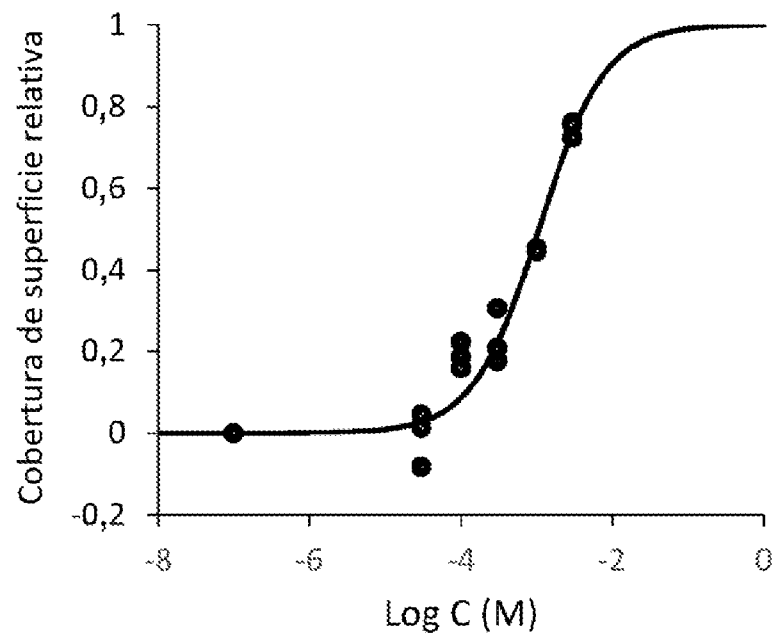


FIG. 16

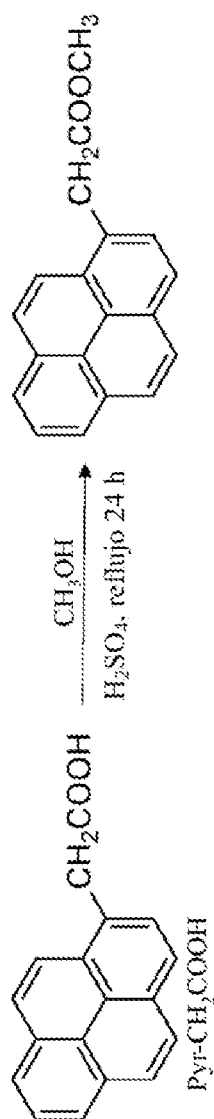


FIG. 17

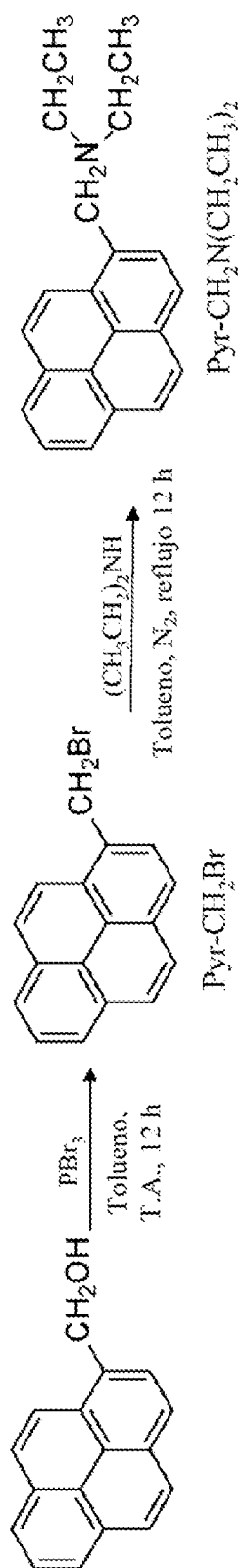


FIG. 18

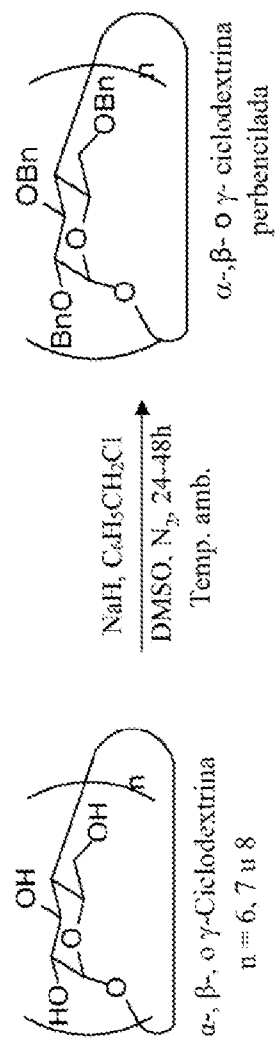


FIG. 19

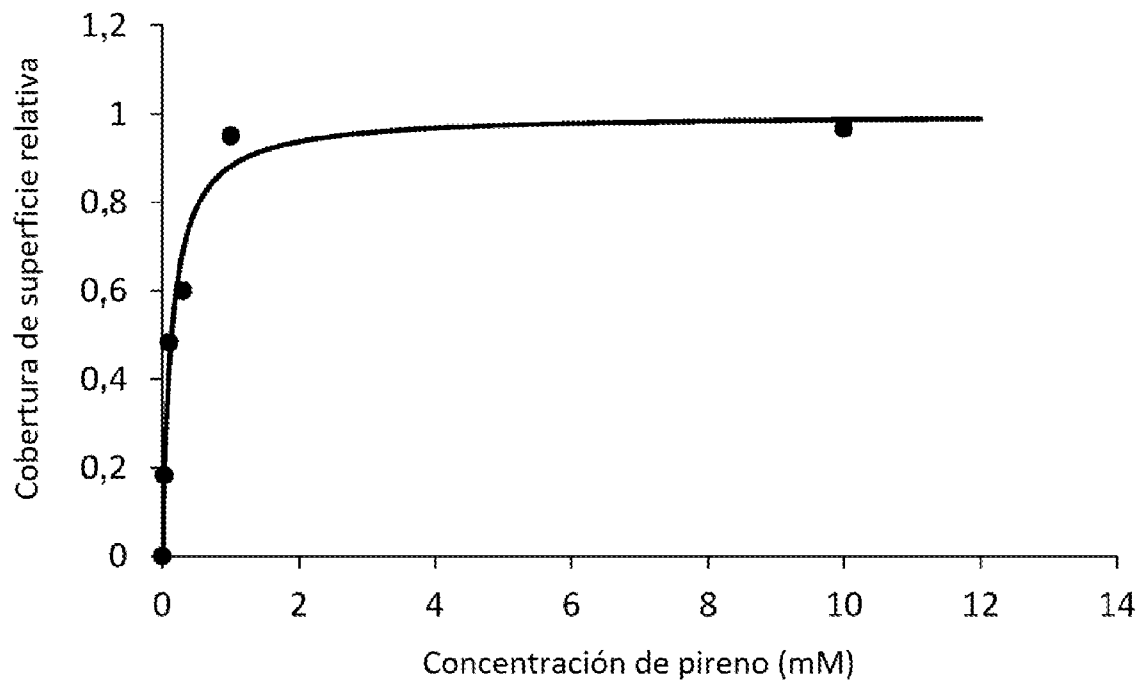


FIG. 20

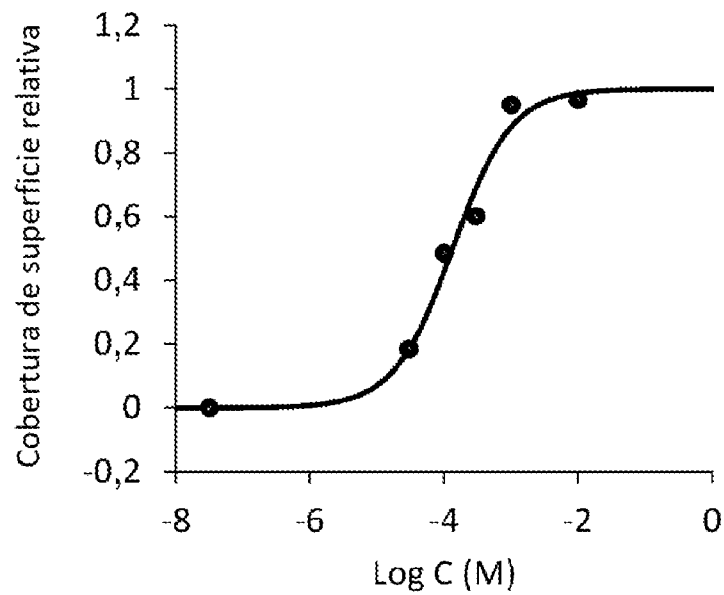


FIG. 21

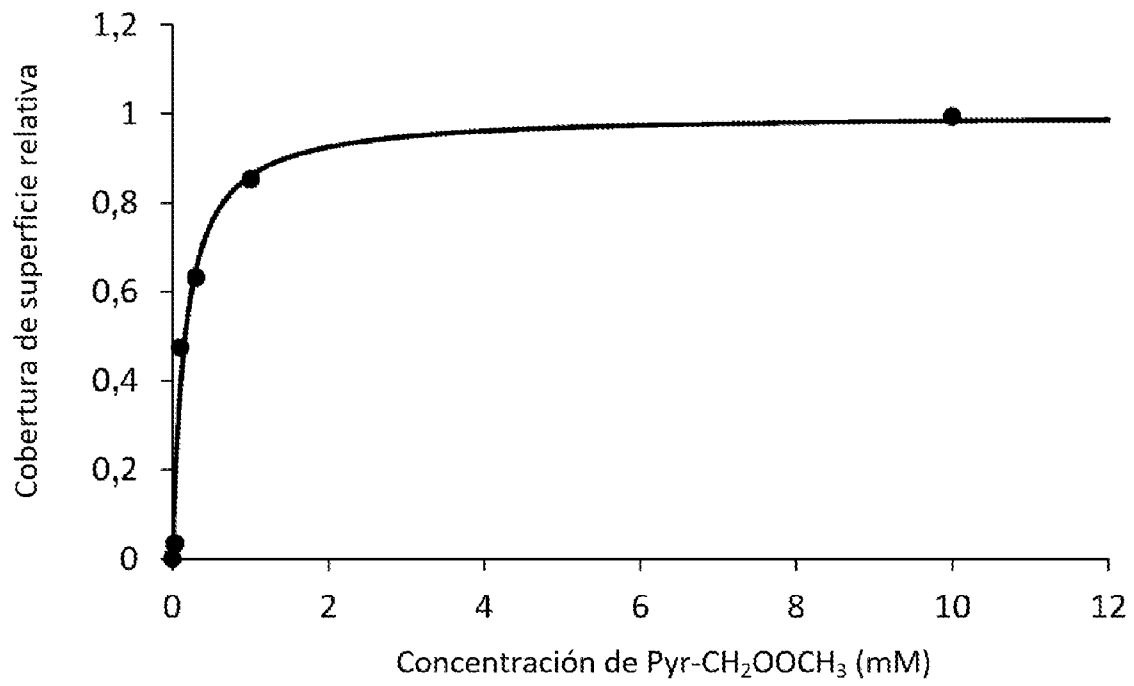


FIG. 22

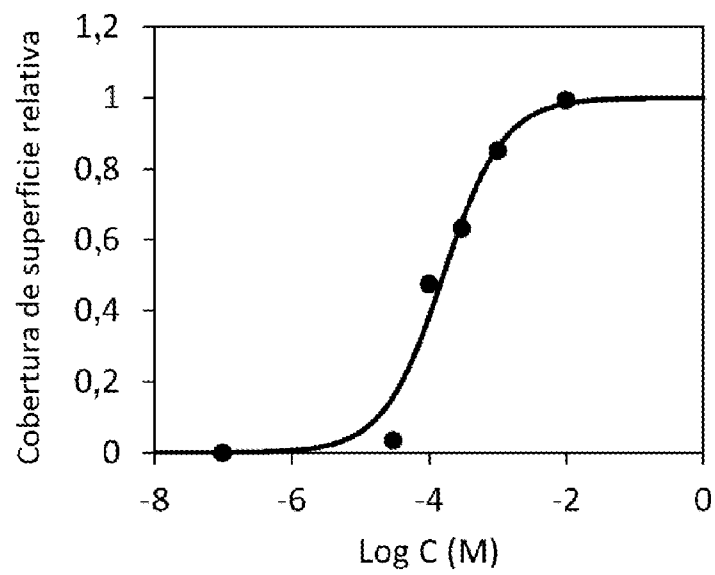


FIG. 23

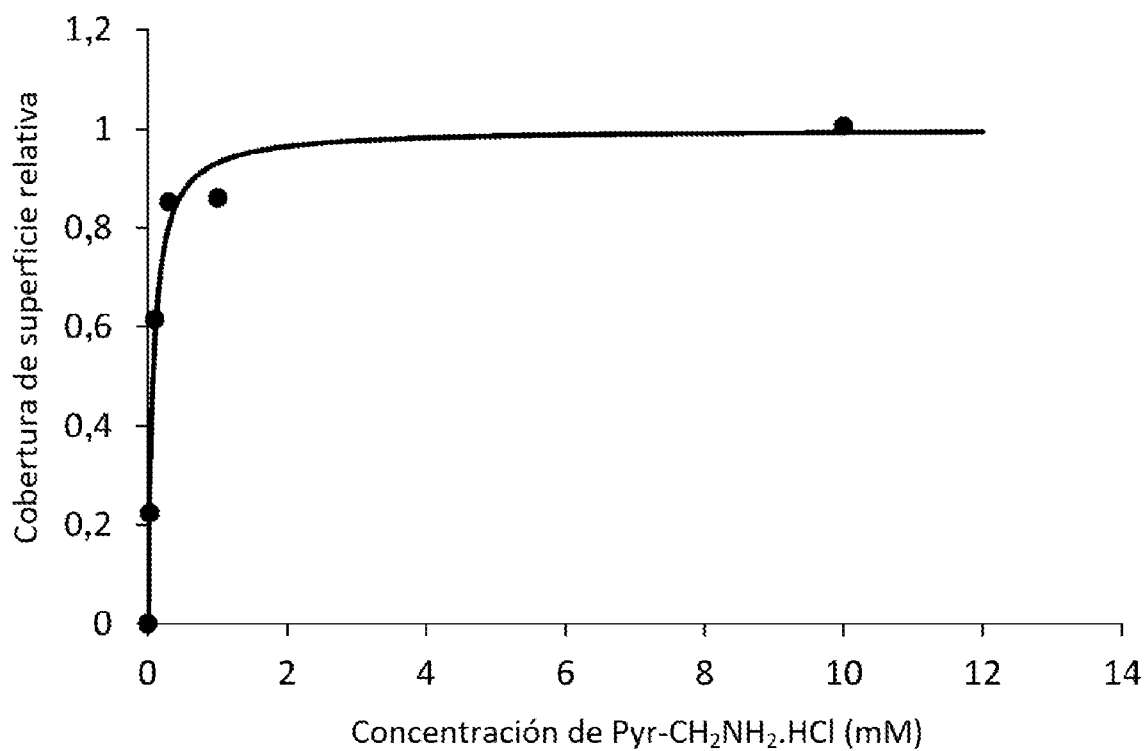


FIG. 24

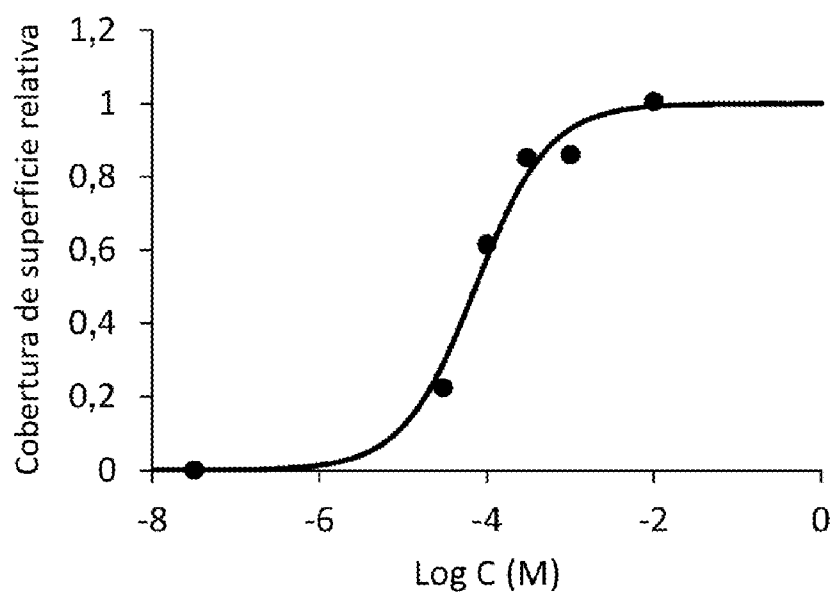


FIG. 25

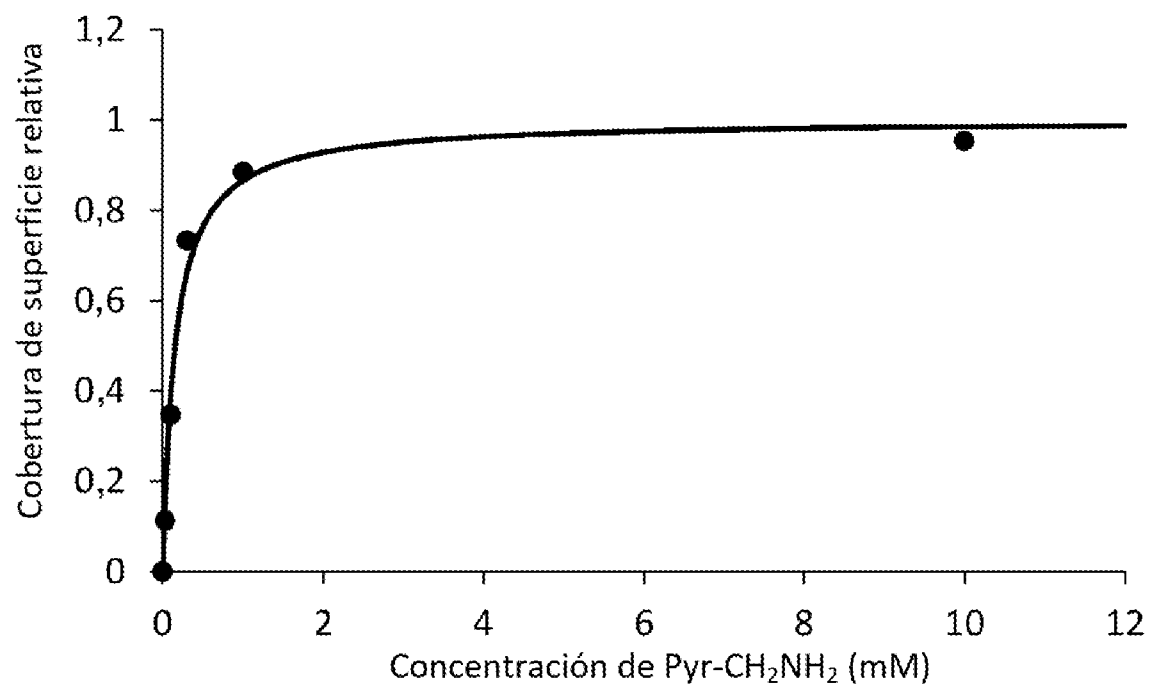


FIG. 26

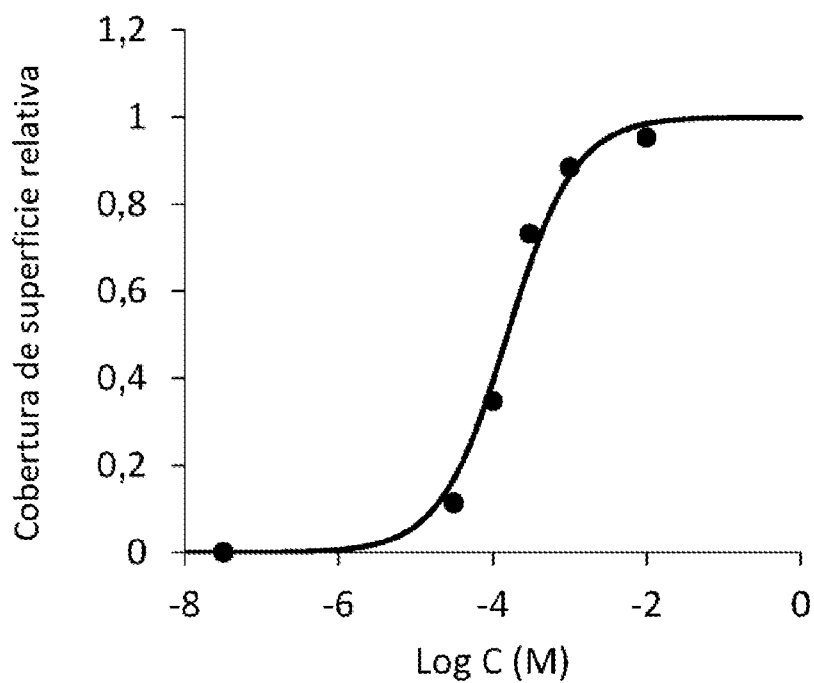


FIG. 27

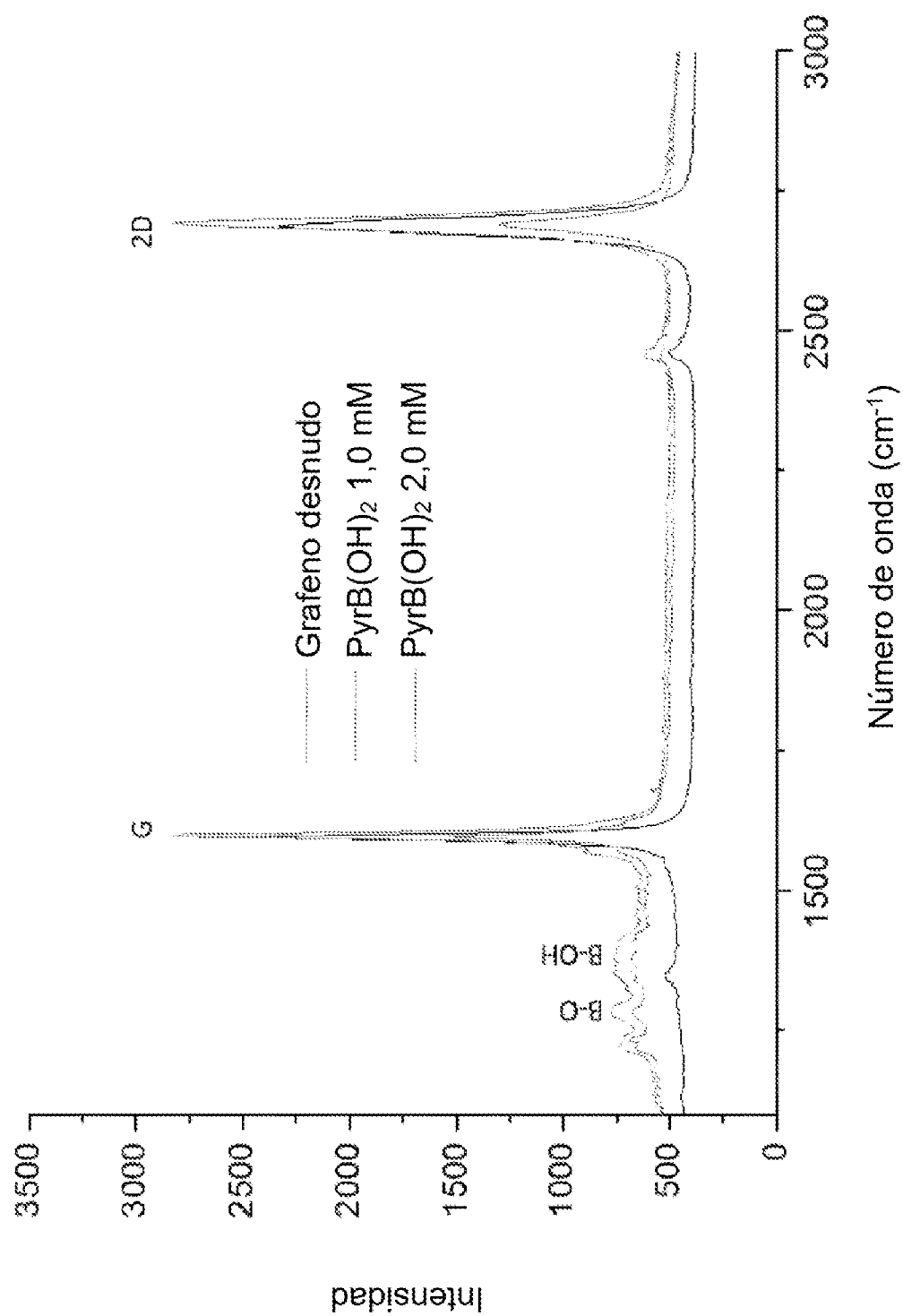


FIG. 28