



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 993 265**

⑮ Int. Cl.:

**A61B 5/145** (2006.01)  
**A61B 5/1473** (2006.01)  
**G01N 33/66** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2021** PCT/EP2021/069293

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2022** WO20213135

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2021** E 21742383 (9)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** EP 4178438

---

④ Título: **Procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido**

⑩ Prioridad:

**13.07.2020 EP 20185452**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.12.2024**

⑩ Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

⑩ Inventor/es:

**FUERST, ANGELIKA;**  
**HOCHMUTH, GERNOT;**  
**SLIOZBERG, KIRILL y**  
**STECK, ALEXANDER**

⑩ Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 993 265 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

Procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido

5 **Campo técnico**

La presente invención divulga un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito y un sistema analítico. El sensor de analito puede ser o puede comprender un sensor configurado para medir la conductividad. En un modo de realización, el sensor de analito se puede configurar para su inserción en un tejido corporal de un usuario, específicamente un sensor insertable o implantable para el seguimiento del al menos un analito en el tejido corporal y/o en un líquido corporal dentro del tejido corporal. El procedimiento y dispositivos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para detectar al menos un analito presente en un líquido tal como en el líquido corporal, en particular el procedimiento y dispositivos se aplican en el campo de la detección de uno o más analitos tales como glucosa, lactato, triglicéridos, colesterol u otros analitos, preferentemente metabolitos, en líquidos corporales tales como sangre o líquido intersticial u otros líquidos corporales, tanto en el campo del diagnóstico profesional como en el campo de la atención hospitalaria, en el campo del cuidado personal y en el campo del seguimiento domiciliario. Sin embargo, otros campos de aplicación son factibles.

20 **Técnica anterior**

En el campo de tecnología médica y diagnóstico, son conocidos un gran número de dispositivos y procedimientos para detectar al menos un analito en un líquido. Por ejemplo, los procedimientos y dispositivos se pueden usar para detectar al menos un analito presente en uno o ambos de un tejido corporal o un líquido corporal, en particular uno o más analitos tales como glucosa, lactato, triglicéridos, colesterol u otros analitos, preferentemente metabolitos, en líquidos corporales tales como sangre o líquido intersticial u otros líquidos corporales. Sin restringir el alcance de la presente invención, en lo que sigue se hace referencia principalmente a la determinación de glucosa por un sensor de analito como un analito ejemplar y preferente.

30 En general son conocidos procedimientos y técnicas para determinar una concentración de analito en un líquido corporal usando materiales de sensor que cambian su dimensión mientras están en contacto con una solución de analito. Por ejemplo, el documento US 10.088.476 B2 describe sensores de hidrogel y organogel así como su aplicación al seguimiento de analito continuo. El sensor puede incluir una matriz de hidrogel u organogel. Se proporcionan diseños estándar e inversos. En un modo de realización, la matriz puede incluir un agente de reconocimiento molecular para un analito y un procedimiento de restablecimiento de volumen para determinar una concentración de analito en un agente líquido que se une reversiblemente con el agente de reconocimiento molecular. Las reticulaciones reversibles entre el agente de reconocimiento molecular y el agente de restablecimiento de volumen pueden cambiar el volumen de la matriz tras interactuar con el analito por medio de un proceso de unión competitiva.

40 El documento US 2004/0108226 A1 describe un dispositivo y procedimiento para la cuantificación de glucosa en un medio líquido usando un electrodo de referencia, un contraelectrodo y un electrodo de trabajo con una membrana semipermeable. Se describe una unión reversible de glucosa a concanavalina A y su medición usando medición de impedancia.

45 El documento US 2019/227028 A1 describe un sistema de detección y un procedimiento que utiliza el mismo para determinar y/o realizar el seguimiento de una presencia y/o nivel de un analito en una muestra. El sistema de detección comprende una nanoestructura que tiene unido covalentemente a la misma un hidrogel que, asociado con el mismo, tiene un resto de detección que interactúa selectivamente con el analito. El resto de detección comprende una enzima. Tras ponerse en contacto con el analito, la nanoestructura presenta un cambio detectable en una propiedad eléctrica.

55 El documento US 2017/181669 A1 divulga un receptor que se puede unir a un analito objetivo. El receptor se puede usar en un microdispositivo para determinar y/o realizar el seguimiento de un analito en una muestra o líquido corporal. Las mediciones diferenciales usando el microdispositivo permiten la determinación de la concentración de analito objetivo.

60 El documento US 2017/119289 A1 describe un dispositivo de recogida de sudor que incluye una sección de recogida y una sección de descarga. El dispositivo de recogida de sudor incluye una sección de respuesta similar a gel que responde al ácido láctico contenido en el sudor.

65 Sin embargo, a pesar de estos logros, todavía existe la necesidad de mejorar la determinación de una concentración de analito, en particular para reducir la complejidad de la determinación de la concentración de analito y la reducción de costes de la electrónica de medición, permitiendo al mismo tiempo la determinación de la concentración de analito con alta precisión.

**Problema que se va a resolver**

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito y un sistema analítico, que evite al menos parcialmente las deficiencias de los dispositivos y procedimientos conocidos de este tipo y que aborde al menos parcialmente los desafíos mencionados anteriormente. Específicamente, se proporcionará un procedimiento y sistema analítico para determinar una concentración de analito que permite una determinación precisa de una concentración de analito usando una electrónica de medición simple y por lo tanto rentable.

**10 Sumario**

Este problema se aborda por un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito y un sistema analítico con los rasgos característicos de las reivindicaciones independientes. Los modos de realización ventajosos que se pueden realizar de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria se enumeran en las reivindicaciones dependientes así como en toda la memoria descriptiva.

Como se usa en lo que sigue, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no excluyente. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más de otros rasgos característicos. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir tanto a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) como a una situación en la que, además de B, uno o más de otros elementos están presentes en la entidad A, tales como elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

Además, se debe destacar que los términos "al menos uno", "uno o más" o expresiones similares que indican que un rasgo característico o elemento puede estar presente una vez o más de una vez, típicamente se usarán solo una vez cuando se introduce el rasgo característico o elemento respectivo. En lo que sigue, en la mayoría de los casos, cuando se hace referencia al rasgo característico o elemento respectivo, las expresiones "al menos uno" o "uno o más" no se repetirán, a pesar de que el rasgo característico o elemento respectivo pueda estar presente una vez o más de una vez.

Además, como se usa en lo que sigue, los términos "preferentemente", "más preferentemente", "en particular", "más en particular", "específicamente", "más específicamente" o términos similares se usan junto con rasgos característicos opcionales, sin restringir posibilidades alternativas. Por tanto, los rasgos característicos introducidos por estos términos son rasgos característicos opcionales y no pretenden restringir el alcance de las reivindicaciones en modo alguno. La invención, como reconocerá el experto en la técnica, se puede realizar usando rasgos característicos alternativos. De forma similar, los rasgos característicos introducidos por "en un modo de realización de la invención" o expresiones similares pretenden ser rasgos característicos opcionales, sin ninguna restricción con respecto a modos de realización alternativos de la invención, sin ninguna restricción con respecto al alcance de la invención y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar los rasgos característicos introducidos de dicha forma con otros rasgos característicos opcionales o no opcionales de la invención.

En un primer aspecto de la presente invención, se divulga un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito.

El término "analito" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un elemento, componente o compuesto arbitrario que puede estar presente en un líquido, específicamente en un líquido corporal, y con la concentración que puede ser de interés para un usuario. Específicamente, el analito puede ser o puede comprender una sustancia química o compuesto químico arbitrario que puede participar en el metabolismo del usuario, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato. Específicamente, el analito puede ser glucosa. Adicionalmente o de forma alternativa, sin embargo, se pueden determinar otros tipos de analitos y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos.

El término "líquido" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a todos los líquidos de interés conocidos porque comprenden o porque se sospecha que comprenden el analito. El líquido puede ser un electrolito de una celda galvánica como se describirá con más detalle a continuación. Específicamente, el líquido puede ser un líquido corporal. El término "líquido corporal" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a todos los líquidos corporales de un

usuario conocidos porque comprenden o porque se sospecha que comprenden el analito de la presente invención, incluyendo líquido intersticial, sangre, plasma, secreción lagrimal, orina, linfa, líquido cefalorraquídeo, bilis, heces, sudor y saliva. En general, se puede usar un tipo arbitrario de líquido corporal. Preferentemente, el líquido corporal es un líquido corporal que está presente en un tejido corporal de un usuario, tal como en el tejido intersticial. Por tanto, como ejemplo, el líquido corporal se puede seleccionar del grupo que consiste en sangre y líquido intersticial. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, se pueden usar uno o más de otros tipos de líquidos corporales. El líquido corporal en general puede estar contenido en un tejido corporal. Por tanto, en general, la detección del al menos un analito en el líquido corporal se puede determinar preferentemente *in vivo*. Sin embargo, son posibles otras aplicaciones distintas de *in vivo*.

El término "determinar una concentración de al menos un analito" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a una detección cuantitativa del al menos un analito. Como resultado de la determinación, se puede producir y/o proporcionar al menos una señal, tal como al menos una señal de medición, y/o al menos un valor de medición que caracteriza un resultado de la determinación. La señal específicamente puede ser o puede comprender al menos una señal electrónica tal como al menos una tensión y/o al menos una corriente. La al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal analógica y/o puede ser o puede comprender al menos una señal digital.

El término "sensor" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un elemento o dispositivo arbitrario configurado para detectar al menos una condición o para medir al menos una variable de medición. El término "sensor de analito" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un sensor configurado para detectar cuantitativa o cualitativamente al menos un analito. Como se explica anteriormente, el sensor de analito se puede usar para mediciones *in vivo* o *in vitro*. El sensor de analito se puede configurar para usarse en una pluralidad de aplicaciones diferentes, tales como para el seguimiento de un analito en un líquido corporal o para el seguimiento de al menos un proceso de fermentación. Incluso son posibles otras aplicaciones.

El sensor de analito comprende al menos dos electrodos de medición. El término "electrodo" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un conductor eléctrico, en general de conformación arbitraria. El término "electrodo de medición" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un electrodo que está o se puede poner en contacto con un líquido, tal como un electrolito, en particular con un líquido corporal. El sensor de analito puede ser un sensor de dos electrodos. Sin embargo, son posibles modos de realización en los que el sensor de analito comprende más de dos electrodos.

Al menos uno de los electrodos de medición comprende un gel polimérico sensible a analito. Son posibles modos de realización en los que ambos electrodos de medición comprenden un gel polimérico sensible a analito. Preferentemente, el sensor de analito comprende un electrodo de medición que comprende el gel polimérico sensible a analito, mientras que un segundo electrodo de medición no comprende el gel polimérico sensible a analito. El electrodo de medición que comprende el gel polimérico sensible a analito también se denomina electrodo de trabajo. El electrodo de medición que no comprende ningún gel polimérico sensible a analito se denomina típicamente contraelectrodo, electrodo de referencia o electrodo de referencia/contraelectrodo combinado. Esta configuración de electrodo de medición como tal es conocida en general para el experto en la técnica.

El término "gel polimérico" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un material sólido que comprende una matriz o red polimérica tridimensional en el medio de un líquido. El término gel polimérico "sensible a analito" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un rasgo característico del gel polimérico de cambiar al menos una propiedad, tal como volumen y/o carga global, dependiendo de la presencia del analito. Por ejemplo, el analito puede ser glucosa y el gel polimérico sensible a analito puede ser un gel polimérico sensible a glucosa.

Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito puede comprender un fenilborato. Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito puede comprender ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, 4-vinilpiridina y divinilbenceno o acrilamida y ácido 3-acrilamidofenilborónico o acrilato de etilo, ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, N-vinilpirrolidona y dimetacrilato de etilenglicol. Los geles poliméricos sensibles a analito en general pueden comprender grupos de ácido borónico y/o grupos de concanavalina A (Matthew J. Webber, 2015 doi: 10.3109/1061186X.2015.1055749).

Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito puede comprender poli(N-isopropilacrilamida). Los geles poliméricos sensibles a analitos son conocidos en general. Por ejemplo, los geles poliméricos sensibles a glucosa se describen en "Glucose-Responsive Polymer Gel Bearing Phenylborate Derivative as a Glucose-Sensing Moiety Operating at the Physiological pH", Matsumoto *et al.*, Biomacromolecules 2004, 5, 1038-1045. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, el ácido fenilborónico y sus derivados son conocidos por formar complejos covalentes reversibles con unidades de diol, tales como con glucosa. Los compuestos de ácido fenilborónico en el agua existen en equilibrio entre las formas no cargadas y cargadas. Solo la forma cargada puede formar un complejo relativamente estable con glucosa a través de un enlace covalente reversible, mientras que el complejo entre la forma no cargada y glucosa es inestable en agua debido a su alta susceptibilidad a hidrólisis. Debido a que el complejo entre el fenilborato cargado y la propia glucosa también está cargado aníonicamente, la adición adicional de glucosa induce un desplazamiento en el equilibrio en la dirección de incrementar la fracción de las formas cargadas, y viceversa. Por lo tanto, la introducción del grupo fenilborato en una estructura de gel polimérico anifílico, tal como la del gel de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), provoca una transición de volumen reversible del gel, que se debe principalmente al cambio en la presión osmótica de los contraíones sincronizada con el cambio en la concentración de glucosa. El gel polimérico sensible a analito se puede configurar para cambiar el volumen y/o la carga, en particular de forma continua, en presencia de glucosa. El cambio en la carga y el volumen de gel global puede dar lugar al cambio de la conductividad iónica de los geles poliméricos sensibles a analito, que se puede medir como se describirá con más detalle a continuación. Por ejemplo, el sensor de analito puede ser un sensor de glucosa que comprende un gel polimérico sensible a glucosa a base de ácido borónico. Como se describirá en detalle a continuación, la concentración de glucosa se puede determinar usando una señal de tensión transitoria rápida para la medición de la conductividad de sensor de analito, que se relaciona con la concentración de glucosa.

Por ejemplo, en un modo de realización, el gel polimérico sensible a analito puede tener la siguiente composición:

3APBA	Ácido 3-(acrilamido)fenilborónico	5 % mol
4VP	4-vinilpiridina	93 % mol
DVB	Divinilbenceno	1 % mol
	Irgacure 2959	1 % mol

Irgacure 2959 también es conocido como  $\alpha$ -hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)- $\alpha$ -metilpropiofenón.

Está claro para el experto en la técnica que la composición descrita anteriormente del gel polimérico sensible a analito corresponde a los materiales de partida para el gel polimérico sensible a analito. En el gel polimérico sensible a analito, los compuestos están comprendidos en su forma reaccionada. Esto está claro para el experto en la técnica y es conocido como tal.

En un modo de realización del sensor de analito, el sensor de analito puede comprender al menos un sustrato aislante. El sustrato aislante puede comprender un grosor conveniente. El sustrato aislante puede comprender uno o más de plástico, tal como poli(tereftalato de etileno) (PET), poliimida, poli(cloruro de vinilo) (PVC) o similares, cerámica, sustrato metálico recubierto por cualquier capa aislante, tal como una capa fotorresistente. El sustrato aislante se puede recubrir por una capa conductora, por ejemplo oro, carbono, paladio, pero también cualquier otro material conductor inerte, también conductores orgánicos, como polímero dopado. También se pueden usar óxidos metálicos dopados, como ITO (óxido de indio y estaño) o FTO (óxido de estaño dopado con flúor) como conductores adecuados. Dependiendo de la capa conductora usada, se puede elegir un procedimiento de estructuración adecuado para crear los electrodos de medición, teniendo preferentemente una estructura interdigitada. Por ejemplo, se puede usar una capa de oro. La estructuración se puede realizar usando ablación por láser o grabado químico, pero también cualquier otro procesamiento adecuado. También se puede usar la pulverización catódica, en particular de oro, usando estructuración por despegue. Después de la estructuración, al menos uno de los electrodos de medición se puede recubrir, por ejemplo, por fotorresistencia tal como para dejar solo la estructura interdigitada expuesta con un área de superficie bien definida de los dos electrodos de medición. Las partes expuestas de al menos uno de los electrodos de medición se pueden recubrir por el gel polimérico sensible a analito usando, por ejemplo, recubrimiento por ranura o simple recubrimiento por inmersión.

En un modo de realización del sensor de analito, el sensor de analito se puede fabricar usando una lámina fina, por ejemplo, 100  $\mu\text{m}$ , ambos lados recubiertos con un material conductor, por ejemplo, oro pulverizado, carbón serigrafiado o cualquier otra cosa. La lámina se puede cortar en la forma para obtener un sensor de conformación en "I". Un extremo del sensor de conformación en I se puede usar para ponerse en contacto con la correspondiente electrónica de medición y el otro extremo se puede usar como porción sensible a analito del sensor de analito que comprende el gel polimérico sensible a analito. Para convertir el extremo en una porción sensible a analito, el sensor de analito se puede recubrir por inmersión en una solución del gel polimérico sensible a glucosa. Por ejemplo, un grosor de capa puede ser de 6 a 30  $\mu\text{m}$ , preferentemente el grosor de capa puede ser de 8  $\mu\text{m}$ . La viscosidad de la solución, parámetros de inmersión, tales como velocidad, temperatura y otros, se pueden controlar en la forma para obtener una capa de gel polimérico sensible a glucosa de grosor adecuado. Preferentemente, una porción no recubierta del material conductor se recubre por una capa aislante.

El procedimiento comprende las etapas de procedimiento como se da en la correspondiente reivindicación independiente y como se enumera como sigue. Las etapas de procedimiento se pueden realizar en el orden dado. Además, una o más de las etapas de procedimiento se pueden realizar en paralelo y/o de forma superpuesta en el tiempo. Además, una o más de las etapas de procedimiento se pueden realizar repetidamente. Además, pueden estar presentes etapas de procedimiento adicionales que no se enumeran.

El procedimiento comprende las siguientes etapas:

10 a) poner en contacto al menos el gel polimérico sensible a analito del sensor de analito con el líquido que comprende el analito;

15 b) generar al menos una señal de tensión transitoria rápida y aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición;

15 c) medir al menos una señal de respuesta;

d) determinar la concentración del analito evaluando la señal de respuesta.

20 El término "poner en contacto" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un proceso de exposición del al menos un electrodo de medición que comprende el gel polimérico sensible a analito al líquido. El sensor de analito puede ser un sensor *in vivo*. El término "sensor *in vivo*" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un sensor que se configura para implantarse al menos parcialmente en un tejido corporal de un usuario. El sensor de analito puede ser un sensor de analito subcutáneo. El sensor de analito se puede configurar para su implantación en un tejido corporal del usuario. Más específicamente, el sensor de analito se puede configurar para el seguimiento continuo del analito. El sensor de analito puede ser totalmente implantable o parcialmente implantable.

35 El término "usuario" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a un ser humano o un animal, independientemente del hecho de que el ser humano o animal, respectivamente, puede estar en un estado saludable o puede padecer una o más enfermedades. Como ejemplo, el usuario puede ser un ser humano o un animal que padece diabetes. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, la invención se puede aplicar a otros tipos de usuarios. El sensor de analito se puede colocar *in vivo* para llevar a cabo la etapa a) y posteriormente las otras etapas de procedimiento.

40 El término "señal de tensión transitoria rápida" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a al menos una señal de tensión arbitraria, en particular un cambio de tensión arbitraria entre dos electrodos. La señal de tensión transitoria rápida puede tener flancos de señal transitoria rápida, en particular dos frentes muy pronunciados. La señal de tensión transitoria rápida puede comprender una forma de onda cuadrada y/o una forma de onda sinusoidal. Específicamente, la señal de tensión transitoria rápida puede comprender una onda cuadrada de transición rápida.

50 De acuerdo con la presente invención, la señal de tensión transitoria rápida comprende una señal no continua tal como un pulso. El término "pulso" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a una señal que tiene un cambio transitorio en la amplitud de la señal de un primer valor, también indicado como valor de referencia, a un segundo valor, seguido de un retorno al valor de referencia o al menos aproximadamente al valor de referencia. El segundo valor puede ser un valor mayor o menor que el valor de referencia. La duración de pulso puede ser  $\leq 50 \mu s$ , y de acuerdo con la presente invención la duración de pulso es  $\leq 20 \mu s$ , más preferentemente  $\leq 10 \mu s$ . La duración del pulso individual debe ser lo suficientemente larga para poder registrar su propagación. La señal de tensión transitoria rápida puede comprender un pulso que tiene dos frentes: un frente de ataque o frente frontal, que es un primer frente del pulso y un frente de salida o frente posterior, que es un segundo frente del pulso.

60 El término "transitoria rápida" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, al intervalo de tiempo entre el primer y segundo valores del flanco de señal.

65 Los términos primer y segundo "valor" se pueden referir a regiones o puntos de la señal de tensión transitoria

rápida, en particular su amplitud. El primer valor puede ser el valor de referencia. El primer valor puede ser un mínimo local y/o global de la señal de tensión transitoria rápida. El primer valor puede ser una primera meseta de la señal de tensión transitoria rápida. El primer valor se puede referir a un punto temporal en el que no se aplica tensión a los electrodos de medición. El segundo valor puede ser un extremo local y/o global de la señal de tensión transitoria rápida.

5 El segundo valor puede ser una segunda meseta de la señal de tensión transitoria rápida, que se puede alcanzar durante la aplicación de la señal de tensión transitoria rápida. El segundo valor puede ser el extremo de la señal de tensión transitoria rápida.

10 El término "flanco de señal" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a la transición de una amplitud de señal de un valor de señal bajo a alto o de un valor de señal alto a bajo. El flanco de señal puede ser un flanco de señal ascendente o un flanco de señal descendente. El flanco de señal de la señal de tensión transitoria rápida puede tener un cambio en la señal del primer valor del flanco de señal al segundo valor del flanco de señal en un intervalo

15 de microsegundos a nanosegundos. El flanco de señal también se puede denominar frente. La señal de tensión transitoria rápida puede tener una transición de baja a alta de una amplitud de señal, que es equivalente a un flanco de señal ascendente o positivo, o una transición de alta a baja de una amplitud de señal, que es equivalente a un flanco de señal descendente o negativo. La señal de tensión transitoria rápida puede tener frentes pronunciados. Específicamente, la onda cuadrada de transición rápida puede tener un cambio en la tensión del primer valor al

20 segundo valor por debajo de o igual a 50 ns, preferentemente por debajo de o igual a 20 ns. El cambio en la tensión del primer valor al segundo valor puede ser incluso más rápido y se puede limitar solo por la electrónica tal como por un generador de tensión transitoria rápida (DAC, DO u otros) o una unidad de lectura (amplificador de tensión, ADC u otros). Cuanto más rápido es el cambio de tensión (mayor tasa de respuesta) y más brusca es la transición a la meseta, más precisa se puede determinar la concentración de analito. La duración de la señal de tensión transitoria rápida individual debe ser suficientemente larga para registrar la tensión de respuesta.

25 La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar a los electrodos de medición con una amplitud conocida. La amplitud de la señal de tensión transitoria rápida puede variar en un amplio intervalo y se debe optimizar para una configuración dada. En general, el límite inferior se puede limitar por la técnica de lectura, que debe registrar la tensión de respuesta, principalmente por su intervalo de entrada y resolución, y puede requerir un amplificador de tensión suficientemente rápido adicional.

30 La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar al menos una vez a los electrodos de medición. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar después de un determinado tiempo después de poner en contacto el sensor de analito con el líquido. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar repetidamente a los electrodos de medición, en particular periódicamente. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar repetidamente a los electrodos de medición, en particular en intervalos de tiempo de minutos a segundos. La frecuencia de medición puede depender de la frecuencia con la que se requieren valores de medición. El procedimiento puede comprender además determinar un valor de medición combinado para reducir una incertidumbre de medición. La determinación de un valor de medición combinado puede comprender la determinación de uno o más de un valor promedio, un valor medio, una mediana, usando un filtro más complejo tal como un filtro de Kalman. Por ejemplo, los valores de medición se pueden obtener cada segundo y los 60 resultados de medición se pueden promediar a un valor de minuto. La frecuencia de medición puede depender de la aplicación del sensor de analito. Para el seguimiento del analito en un líquido corporal, la frecuencia puede ser corta, mientras que para el seguimiento de un proceso de fermentación tal como en el vino o la cerveza, la frecuencia de medición puede ser menos frecuente.

35 La señal de tensión transitoria rápida se puede generar por al menos un dispositivo generador de señal. El término "dispositivo generador de señal" se refiere en general a un dispositivo, por ejemplo, una fuente de tensión, que se configura para generar una señal de tensión. El "dispositivo generador de señal" también se puede denominar "dispositivo generador de tensión". El dispositivo generador de señal puede comprender al menos una fuente de tensión. El dispositivo generador de señal puede comprender al menos un generador de funciones seleccionado del grupo que consiste en al menos un generador de onda cuadrada y al menos un generador de onda sinusoidal. El dispositivo generador de señal también puede generar un pulso individual que puede ser asimétrico. "Asimétrico" en este contexto quiere decir que un primer pulso puede ser diferente de un segundo pulso y/o de un tercero pulso y/o de cualquier otro pulso posterior. El dispositivo generador de señal puede ser parte de la electrónica de medición del sensor de analito y/o se puede conectar al sensor de analito y se puede diseñar como un dispositivo separado. El dispositivo generador de señal se puede configurar para aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición.

40 60 El término "aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a proporcionar la señal de tensión transitoria rápida a uno de los electrodos de medición.

45 65 El sensor de analito se puede representar como un circuito equivalente. Cada electrodo de medición del sensor de

analito puede tener una capacidad provocada por una capa doble electroquímica formada, indicada como  $C_{dl}$ . La resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito, específicamente una capa de gel polimérico, entre los dos electrodos de medición, se puede representar como  $R_{GRPC}$ . Además, las resistencias de transferencia de carga  $R_{ct}$  pueden estar presentes en las interfaces electrodo-electrolito. En el resto, no se aplica ningún potencial entre ambos electrodos de medición y las superficies de los electrodos de medición pueden ser inertes. En particular, no existe transferencia de electrones entre los electrodos y el electrolito y la  $R_{ct}$  es, por lo tanto, infinitamente grande. Las dos  $C_{dl}$  se pueden conectar en serie y, por tanto, no son diferenciables. Por tanto, todo el sensor de analito se puede representar como una  $C_{dl}$  individual conectada en serie con  $R_{GRPC}$ . El dispositivo generador de señal se puede configurar para mantener la diferencia de potencial entre los dos electrodos de medición en cero en el resto.

El término "señal de respuesta" como se usa en el presente documento es un término amplio y se le debe dar su significado común y habitual para un experto en la técnica y no se debe limitar a un significado especial o personalizado. El término específicamente se puede referir, sin limitación, a la propagación medida de la señal de tensión transitoria rápida aplicada. Los términos "señal de respuesta" y "propagación" se usan en el presente documento como sinónimos. La señal de respuesta puede ser un cambio de la señal de tensión transitoria rápida aplicada. La señal de respuesta se puede referir directa o indirectamente a la resistencia en serie equivalente del sensor de analito. La señal de respuesta puede ser la caracterización óhmica y capacitiva del sensor de analito en su entorno *in vivo*.

La señal de respuesta típicamente se refiere a una respuesta de tensión. En general, la señal de respuesta no se relaciona con una respuesta de corriente.

La tensión de respuesta se puede medir en una resistencia de referencia. El sensor de analito puede comprender al menos una resistencia de referencia en serie con una resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito. La resistencia de referencia se puede seleccionar adecuada para determinar un valor que se va a medir tal como la resistencia eléctrica de la resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito  $R_{GRPC}$ . Un valor  $R_{ref}$  de la resistencia de referencia puede estar preferentemente en el intervalo de  $R_{GRPC}$ . La resistencia de referencia puede ser un valor promedio determinado, específicamente predeterminado, de una pluralidad de mediciones de referencia. La resistencia de referencia debe reflejar el intervalo de medición del gel polimérico sensible a analito.

La resistencia de referencia puede reflejar las tolerancias de medición requeridas. Durante la determinación de la determinación de  $R_{GRPC}$ , el dispositivo generador de señal puede aplicar la señal de tensión transitoria rápida con amplitud conocida  $U_1$  a los electrodos de medición. Simultáneamente una caída de tensión  $U_2$  se puede medir en la resistencia de referencia  $R_{ref}$ .

Evaluar la señal de respuesta puede comprender determinar la resistencia en serie equivalente del sensor de analito. Conociendo la amplitud de la tensión aplicada y la amplitud medida en la  $R_{ref}$ , así como el valor de la  $R_{ref}$ , se puede calcular  $R_{GRPC}$  como:

$$R_{GRPC} = R_{ref} \frac{U_2}{(U_1 - U_2)}$$

La evaluación de la señal de respuesta se puede realizar por al menos un dispositivo de evaluación. Como se usa en el presente documento, el término "dispositivo de evaluación" en general se refiere a un dispositivo arbitrario que se configura para derivar al menos un elemento de información de los datos. El dispositivo de evaluación se puede configurar para derivar la resistencia en serie equivalente. Como ejemplo, el dispositivo de evaluación puede ser o puede comprender uno o más circuitos integrados, tales como uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), y/o uno o más dispositivos de procesamiento de datos, tales como uno o más ordenadores, preferentemente uno o más microordenadores y/o microcontroladores. Pueden estar comprendidos componentes adicionales, tales como uno o más dispositivos de preprocessamiento y/o dispositivos de adquisición de datos, tales como uno o más dispositivos para recibir y/o preprocessar la señal de respuesta, tales como uno o más convertidores y/o uno o más filtros. El dispositivo de evaluación puede comprender uno o más dispositivos de almacenamiento de datos. El dispositivo de evaluación puede comprender una o más interfaces inalámbricas y/o una o más interfaces unidas por cable. El dispositivo de evaluación puede comprender un microporcesador, un teléfono móvil, un teléfono inteligente, un asistente digital personal, un ordenador personal y/o un servidor informático.

La evaluación puede comprender además determinar la concentración del analito a partir de la resistencia en serie equivalente usando al menos una relación predeterminada. Por ejemplo, la relación predeterminada puede ser una relación lineal. Por ejemplo, la relación predeterminada se puede almacenar en al menos una base de datos del dispositivo de evaluación.

Especificamente, la presente invención propone la determinación de una concentración de glucosa en un líquido usando un sensor de analito que comprende el gel polimérico sensible a analito.

La invención divulga y propone además un programa informático que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para realizar el procedimiento para determinar una concentración de analito de acuerdo con la presente

- invención en uno o más de los modos de realización incluidos en el presente documento, cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Específicamente, el programa informático se puede almacenar en un soporte de datos legible por ordenador. Por tanto, específicamente, una, más de una o incluso todas las etapas de procedimiento como se indica anteriormente se pueden realizar usando un ordenador o una red informática, preferentemente usando un programa informático.
- La invención divulga y propone además un producto de programa informático que tiene medios de código de programa, para realizar el procedimiento para determinar una concentración de analito de acuerdo con la presente invención en uno o más de los modos de realización incluidos en el presente documento cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Específicamente, los medios de código de programa se pueden almacenar en un soporte de datos legible por ordenador.
- Además, la invención divulga y propone una unidad de almacenamiento de datos que tiene una estructura de datos almacenada en la misma, que, después de cargarla en un ordenador o red informática, tal como en una memoria de trabajo o memoria principal del ordenador o red informática, puede ejecutar el procedimiento de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento.
- La invención propone y divulga además un producto de programa informático con medios de código de programa almacenados en un soporte legible por máquina, para realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento, cuando el programa se ejecuta en un ordenador o red informática. Como se usa en el presente documento, un producto de programa informático se refiere al programa como un producto comercializable. El producto puede existir en general en un formato arbitrario, tal como en un formato impreso, o en un soporte de datos legible por ordenador. Específicamente, el producto de programa informático se puede distribuir sobre una red de datos.
- Finalmente, la invención propone y divulga una señal de datos modulada que contiene instrucciones legibles por un sistema informático o red informática, para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno o más de los modos de realización divulgados en el presente documento.
- Preferentemente, en referencia a los aspectos implementados por ordenador de la invención, en particular las etapas de procedimiento b) a d) se pueden realizar usando un ordenador o red informática. Por tanto, en general, se puede realizar cualquiera de las etapas de procedimiento, incluyendo la provisión y/o manipulación de datos usando un ordenador o red informática. En general, estas etapas de procedimiento pueden incluir cualquiera de las etapas de procedimiento, típicamente excepto las etapas de procedimiento que requieren trabajo manual, tales como proporcionar las muestras y/o determinados aspectos de realizar las mediciones reales.
- Específicamente, la presente invención divulga además:
- un ordenador o red informática que comprende al menos un procesador, en el que el procesador se adapta para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción,
  - una estructura de datos cargable por ordenador que se adapta para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se ejecuta la estructura de datos en un ordenador,
  - un programa informático, en el que el programa informático se adapta para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se ejecuta el programa en un ordenador,
  - un programa informático que comprende medios de programa para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción mientras se ejecuta el programa informático en un ordenador o en una red informática,
  - un programa informático que comprende medios de programa de acuerdo con el modo de realización precedente, en el que los medios de programa se almacenan en un medio de almacenamiento legible para un ordenador,
  - un medio de almacenamiento, en el que una estructura de datos se almacena en el medio de almacenamiento y en el que la estructura de datos se adapta para realizar el procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción después de haberse cargado en un almacenamiento principal y/o de trabajo de un ordenador o de una red informática, y
  - un producto de programa informático que tiene medios de código de programa, en el que los medios de código de programa se pueden almacenar o se almacenan en un medio de almacenamiento, para realizar el

procedimiento, en particular las etapas de procedimiento b) a d), de acuerdo con uno de los modos de realización descritos en esta descripción, si los medios de código de programa se ejecutan en un ordenador o en una red informática.

5 En otro aspecto de la presente invención, se divulga un sistema analítico para determinar una concentración de al menos un analito en un líquido.

Como se usa además en el presente documento, el término "sistema" se refiere a un conjunto arbitrario de partes 10 componentes interactivas o interdependientes que forman un todo. Específicamente, los componentes pueden interactuar entre sí para cumplir al menos una función común. Los al menos dos componentes se pueden manipular independientemente o se pueden acoplar o ser conectables. Por tanto, el término "sistema analítico" se refiere en general a un grupo de al menos dos elementos o componentes que pueden interactuar para realizar al menos una detección analítica, específicamente al menos una detección analítica de al menos un analito de la muestra. El sistema analítico puede ser un aparato que comprende específicamente al menos dos componentes.

15 El sistema analítico comprende al menos un sensor de analito. El sensor de analito comprende al menos dos electrodos de medición, en el que al menos uno de los electrodos de medición comprende un gel polimérico sensible a analito. El sistema analítico comprende al menos un dispositivo generador de señal configurado para 20 generar al menos una señal de tensión transitoria rápida. El dispositivo generador de señal se configura para aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los dos electrodos de medición. El sistema analítico comprende al menos una unidad de medición configurada para medir al menos una señal de respuesta. El sistema analítico comprende al menos un dispositivo de evaluación, en el que el dispositivo de evaluación se configura para 25 determinar la concentración de analito por la evaluación de la señal de respuesta.

30 El término "unidad de medición", también indicado como electrónica de medición, en general se puede referir a un dispositivo arbitrario, preferentemente un dispositivo electrónico, que se puede configurar para detectar al menos una señal, en particular la señal de respuesta. La unidad de medición se puede configurar para medir la señal de respuesta generada en respuesta a una señal de tensión transitoria rápida. La unidad de medición se puede configurar para recibir la señal de respuesta y la corriente en el contraelectrodo al mismo tiempo o al menos en dos puntos temporales diferentes.

El sensor de analito puede ser un sensor de dos electrodos. El sensor de analito puede comprender una resistencia de referencia en serie con una resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito.

35 Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito comprende un fenilborato. El gel polimérico sensible a analito puede comprender poli(N-isopropilacrilamida). Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito puede comprender ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, 4-vinilpiridina y divinilbenceno o acrilamida y ácido 3-acrilamidofenilborónico o 40 acrilato de etilo, ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, N-vinilpirrolidona y dimetacrilato de etilenglicol. Los geles poliméricos sensibles a analito en general pueden comprender grupos de ácido borónico o grupos de concanavalina A (Matthew J. Webber, 2015 doi:10.3109/1061186X.2015.1055749).

45 El sistema analítico se puede configurar para realizar el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Para las definiciones de los rasgos característicos del sistema analítico y para detalles opcionales del sistema analítico, se puede hacer referencia a uno o más de los modos de realización del procedimiento como se divulga anteriormente o como se divulga en mayor detalle a continuación.

50 El procedimiento y los dispositivos, tales como el sistema analítico, de acuerdo con la presente invención tienen varias ventajas sobre las mediciones electroquímicas conocidas. Específicamente, la técnica de la presente invención es más fácil de implementar y se puede realizar con electrónica de medición de baja potencia. Por tanto, los dispositivos que usan el procedimiento según la invención tienen un consumo de energía en particular bajo y, por lo tanto, pueden tener una vida útil en particular larga.

#### Breve descripción de las figuras

55 Otros rasgos característicos y modos de realización opcionales se divulgarán con más detalle en la posterior descripción de los modos de realización, preferentemente junto con las reivindicaciones dependientes. En las mismas, los rasgos característicos opcionales respectivos se pueden realizar de forma aislada así como en cualquier combinación factible arbitraria, como se dará cuenta el experto en la técnica. El alcance de la invención no está restringido por los modos de realización preferentes. Los modos de realización se representan esquemáticamente en las figuras. En las mismas, los números de referencia idénticos en estas figuras se refieren 60 a elementos idénticos o funcionalmente comparables.

#### En las figuras:

65 La figura 1 muestra un modo de realización de un procedimiento de acuerdo con la presente invención;

- las figuras 2A a 2D muestran un proceso de fabricación de un sensor de analito ejemplar;
- las figuras 3A a 3C muestran otro proceso de fabricación adicional de un sensor de analito ejemplar y un modo de realización de un sistema analítico de acuerdo con la presente invención;
- 5 las figuras 4A y 4B muestran el circuito equivalente de un sensor de analito
- la figura 5 muestra una representación gráfica de una señal transitoria rápida y una señal de respuesta; y
- 10 las figuras 6A y 6B muestran resultados experimentales.

#### **Descripción detallada de los modos de realización**

15 La figura 1 muestra un modo de realización de un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito 110 de acuerdo con la presente invención. El analito puede ser un elemento, componente o compuesto arbitrario que puede estar presente en un líquido y con una concentración que puede ser de interés para un usuario. Específicamente, el analito puede ser o puede comprender una sustancia química o compuesto químico arbitrario que puede participar en el metabolismo del usuario, tal como al menos un metabolito. Como ejemplo, el al menos un analito se puede seleccionar del grupo que consiste en glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato. Específicamente, el analito puede ser glucosa. Adicionalmente o de forma alternativa, sin embargo, se pueden determinar otros tipos de analitos y/o se puede determinar cualquier combinación de analitos.

20 El líquido puede ser un líquido corporal, puede ser líquido intersticial, sangre, plasma, secreción lagrimal, orina, linfa, líquido cefalorraquídeo, bilis, heces, sudor o saliva. En general, se puede usar un tipo arbitrario de líquido corporal. Preferentemente, el líquido es un líquido corporal que está presente en un tejido corporal de un usuario, tal como en el tejido intersticial. Por tanto, como ejemplo, el líquido corporal se puede seleccionar del grupo que consiste en sangre y líquido intersticial. Sin embargo, adicionalmente o de forma alternativa, se pueden usar uno o más de otros tipos de líquidos corporales. El líquido corporal en general puede estar contenido en un tejido corporal. Por tanto, en general, la detección del al menos un analito en el líquido corporal se puede determinar preferentemente *in vivo*.

30 Determinar una concentración de al menos un analito puede comprender una detección cuantitativa del al menos un analito. Como resultado de la determinación, se puede producir y/o proporcionar al menos una señal, tal como al menos una señal de medición, y/o al menos un valor de medición que caracteriza un resultado de la determinación.

35 La señal específicamente puede ser o puede comprender al menos una señal electrónica tal como al menos una tensión y/o al menos una corriente. La al menos una señal puede ser o puede comprender al menos una señal analógica y/o puede ser o puede comprender al menos una señal digital. El sensor de analito 110 se puede configurar para detectar cuantitativa o cualitativamente al menos un analito. Como se explica anteriormente, el sensor de analito 110 se puede usar para mediciones *in vivo* o *in vitro*. El sensor de analito 110 se puede configurar para usarse en una pluralidad de aplicaciones diferentes, tales como para el seguimiento de un analito en un líquido corporal o para el seguimiento de al menos un proceso de fermentación. Incluso son posibles otras aplicaciones.

40 Un modo de realización del sensor de analito 110 se muestra en la figura 2D. El sensor de analito 110 comprende al menos dos electrodos de medición 112. El sensor de analito 110 puede ser un sensor de dos electrodos. Sin embargo, son posibles modos de realización en los que el sensor de analito 110 comprende más de dos electrodos.

45 50 Al menos uno de los electrodos de medición 112 comprende un gel polimérico sensible a analito 114. Son posibles modos de realización en los que ambos electrodos de medición 112 comprenden un gel polimérico sensible a analito 114. El gel polimérico sensible a analito 114 se puede configurar para cambiar al menos una propiedad, tal como volumen y/o carga global, dependiendo de la presencia del analito. Por ejemplo, el analito puede ser glucosa y el gel polimérico sensible a analito 114 puede ser un gel polimérico sensible a glucosa.

55 60 Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito 114 puede comprender un fenilborato. Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito puede comprender ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, 4-vinilpiridina y divinilbenceno o acrilamida y ácido 3-acrilamidofenilborónico o acrilato de etilo, ácido 3-(acrilamido)fenilborónico, N-vinilpirrolidona y dimetacrilato de etilenglicol. Los geles poliméricos sensibles a analito en general pueden comprender grupos de ácido borónico y/o grupos de concanavalina A (Matthew J. Webber, 2015 doi: 10.3109/1061186X.2015.1055749).

65 65 Por ejemplo, el gel polimérico sensible a analito 114 puede comprender poli(N-isopropilacrilamida). Los geles poliméricos sensibles a analitos 114 son conocidos en general. Por ejemplo, los geles poliméricos sensibles a glucosa se describen en "Glucose-Responsive Polymer Gel Bearing Phenylborate Derivative as a Glucose-Sensing Moiety Operating at the Physiological pH", Matsumoto *et al.*, Biomacromolecules 2004, 5, 1038-1045. Sin quedar vinculado a ninguna teoría, el ácido fenilborónico y sus derivados son conocidos por formar complejos covalentes reversibles con unidades de diol, tales como con glucosa. Los compuestos de ácido

fenilborónico en el agua existen en equilibrio entre las formas no cargadas y cargadas. Solo la forma cargada puede formar un complejo relativamente estable con glucosa a través de un enlace covalente reversible, mientras que el complejo entre la forma no cargada y glucosa es inestable en agua debido a su alta susceptibilidad a hidrólisis. Debido a que el complejo entre el fenilborato cargado y la propia glucosa también está cargado aníonicamente, la adición adicional de glucosa induce un desplazamiento en el equilibrio en la dirección de incrementar la fracción de las formas cargadas, y viceversa. Por lo tanto, la introducción del grupo fenilborato en una estructura de gel polimérico anfifílico, tal como la del gel de polí(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm), provoca una transición de volumen reversible del gel, que se debe principalmente al cambio en la presión osmótica de los contraíones sincronizada con el cambio en la concentración de glucosa. El gel polimérico sensible a analito 114 se puede configurar para cambiar el volumen y/o la carga, en particular de forma continua, en presencia de glucosa. El cambio en la carga y el volumen de gel global puede dar lugar al cambio de la conductividad iónica de los geles poliméricos sensibles a analito 114, que se puede medir. Por ejemplo, el sensor de analito 110 puede ser un sensor de glucosa que comprende un gel polimérico sensible a glucosa a base de ácido borónico. La concentración de glucosa se puede determinar usando una señal de tensión transitoria rápida para la medición de la conductividad del sensor de analito, que está relacionada con la concentración de glucosa.

Por ejemplo, en un modo de realización el polímero sensible a analito puede tener la siguiente composición:

3APBA	Ácido 3-(acrilamido)fenilborónico	5 % mol
4VP	4-vinilpiridina	93 % mol
DVB	Divinilbenceno	1 % mol
	Irgacure 2959	1 % mol

Irgacure 2959 también es conocido como  $\alpha$ -hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)- $\alpha$ -metilpropiofenón.

Está claro para el experto en la técnica que la composición descrita anteriormente del gel polimérico sensible a analito corresponde a los materiales de partida para el gel polimérico sensible a analito. En el gel polimérico sensible a analito, los compuestos están comprendidos en su forma reaccionada. Esto está claro para el experto en la técnica y es conocido como tal.

Las figuras 2A a 2D muestran un proceso de fabricación de un sensor de analito ejemplar 110. Como se muestra en la figura 2A, la fabricación del sensor de analito 110 puede comprender proporcionar al menos un sustrato aislante 116. El sustrato aislante 116 puede comprender un grosor conveniente. El sustrato aislante 116 puede comprender uno o más de plástico, tal como poli(tereftalato de etileno) (PET), poliimida, polí(cloruro de vinilo) (PVC) o similares, cerámica, sustrato metálico recubierto por cualquier capa aislante, tal como una capa fotorresistente. El sustrato aislante 116 se puede recubrir por una capa conductora, por ejemplo oro, carbono, paladio, pero también cualquier otro material conductor inerte, también conductores orgánicos, como politiofeno dopado. También se pueden usar óxidos metálicos dopados, como ITO (óxido de indio y estaño) o FTO (óxido de estaño dopado con flúor) como conductores adecuados. Dependiendo de la capa conductora usada, se puede elegir un procedimiento de estructuración adecuado para crear los electrodos de medición 112, teniendo preferentemente una estructura interdigitada, véase la figura 2B. Por ejemplo, se puede usar una capa de oro. La estructuración se puede realizar usando ablación por láser o grabado químico, pero también cualquier otro procesamiento adecuado. También se puede usar la pulverización catódica, en particular de oro, usando estructuración por despegue. Como se muestra en la figura 2C, después de la estructuración, al menos uno de los electrodos de medición 112 se puede recubrir, por ejemplo, por fotorresistencia 118 tal como para dejar solo la estructura interdigitada expuesta con un área de superficie bien definida de los dos electrodos de medición 112. Las partes expuestas de al menos uno de los electrodos de medición 112 se pueden recubrir por el gel polimérico sensible a analito 114 usando, por ejemplo, recubrimiento por ranura o simple recubrimiento por inmersión, véase la figura 2D.

Las figuras 3A y 3B muestran otro proceso de fabricación de un sensor de analito ejemplar 110. Como se muestra en la figura 3 A, el sensor de analito 110 se puede fabricar usando una lámina fina 120, por ejemplo, 100  $\mu\text{m}$ , ambos lados recubiertos con un material conductor, por ejemplo, oro pulverizado, carbón serigrafiado o cualquier otra cosa. La lámina 120 se puede cortar en la forma para obtener un sensor de conformación en "I" 122. Un extremo del sensor de conformación en I 122 se puede usar para ponerse en contacto con la correspondiente electrónica de medición y el otro extremo se puede usar como porción sensible a analito del sensor de analito 110 que comprende el gel polimérico sensible a analito 114. Para convertir el extremo en una porción sensible a analito, el sensor de analito 110 se puede recubrir por inmersión en una solución del gel polimérico sensible a glucosa 124, véase la figura 3B. Por ejemplo, un grosor de capa resultante puede ser de 6 a 30  $\mu\text{m}$ , preferentemente el grosor de capa puede ser de 8  $\mu\text{m}$ . La viscosidad de la solución, parámetros de inmersión, tales como velocidad, temperatura y otros, se pueden controlar en la forma para obtener una capa de gel polimérico sensible a glucosa de grosor adecuado. Preferentemente, una porción no recubierta del material conductor se recubre por una capa aislante.

En referencia a la figura 1, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- (número de referencia 126) poner en contacto al menos el gel polimérico sensible a analito 114 del sensor de analito 110 con el líquido que comprende el analito;

b) (número de referencia 128) generar al menos una señal de tensión transitoria rápida y aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición 112;

5 c) (número de referencia 130) medir al menos una señal de respuesta;

d) (número de referencia 132) determinar la concentración de analito evaluando la señal de respuesta.

10 El contacto en la etapa a) puede comprender un proceso de exposición del al menos un electrodo de medición que comprende el gel polimérico sensible a analito 114 al líquido, específicamente un líquido corporal. El sensor de analito 110 puede ser un sensor *in vivo*. El sensor de analito 110 se puede configurar para implantarse al menos parcialmente en un tejido corporal de un usuario. El sensor de analito 110 puede ser un sensor de analito subcutáneo. El sensor de analito 110 se puede configurar para su implantación en un tejido corporal del usuario. Más específicamente, el sensor de analito se puede configurar para el seguimiento continuo del analito. El sensor de analito 110 puede ser totalmente implantable o parcialmente implantable. El sensor de analito 110 se puede colocar *in vivo* para llevar a cabo la etapa a) y posteriormente las otras etapas de procedimiento.

20 La señal de tensión transitoria rápida puede ser al menos una señal de tensión arbitraria, en particular un cambio de tensión arbitraria entre los dos electrodos de medición 112. La señal de tensión transitoria rápida puede tener flancos de señal transitoria rápida, en particular dos frentes muy pronunciados. La señal de tensión transitoria rápida puede comprender una forma de onda cuadrada y/o una forma de onda sinusoidal. Específicamente, la señal de tensión transitoria rápida puede comprender una onda cuadrada de transición rápida.

25 De acuerdo con la presente invención, la señal de tensión transitoria rápida comprende una señal no continua tal como un pulso. El pulso puede tener un cambio transitorio en la amplitud de la señal de un primer valor, también indicado como valor de referencia, a un segundo valor, seguido de un retorno al valor de referencia o al menos aproximadamente al valor de referencia. El segundo valor puede ser un valor mayor o menor que el valor de referencia. La duración de pulso puede ser  $\leq 50 \mu s$ , y de acuerdo con la presente invención la duración de pulso es  $\leq 20 \mu s$ , más preferentemente  $\leq 10 \mu s$ . La duración del pulso individual debe ser lo suficientemente larga para poder registrar su propagación. La señal de tensión transitoria rápida puede comprender un pulso que tiene dos frentes: un frente de ataque o frente frontal, que es un primer frente del pulso y un frente de salida o frente posterior, que es un segundo frente del pulso.

35 El primer valor puede ser el valor de referencia. El primer valor puede ser un mínimo local y/o global de la señal de tensión transitoria rápida. El primer valor puede ser una primera meseta de la señal de tensión transitoria rápida. El primer valor se puede referir a un punto temporal en el que no se aplica tensión a los electrodos de medición. El segundo valor puede ser un extremo local y/o global de la señal de tensión transitoria rápida. El segundo valor puede ser una segunda meseta de la señal de tensión transitoria rápida, que se puede alcanzar durante la aplicación de la señal de tensión transitoria rápida. El segundo valor puede ser el extremo de la señal de tensión transitoria rápida.

40 El flanco de señal puede ser un flanco de señal ascendente o un flanco de señal descendente. El flanco de señal de la señal de tensión transitoria rápida puede tener un cambio en la señal del primer valor del flanco de señal al segundo valor del flanco de señal en un intervalo de microsegundos a nanosegundos. El flanco de señal también se puede denominar frente. La señal de tensión transitoria rápida puede tener una transición de baja a alta de una amplitud de señal, que es equivalente a un flanco de señal ascendente o positivo, o una transición de alta a baja de una amplitud de señal, que es equivalente a un flanco de señal descendente o negativo. La señal de tensión transitoria rápida puede tener frentes pronunciados. Específicamente, la onda cuadrada de transición rápida puede tener un cambio en la tensión del primer valor al segundo valor por debajo de o igual a 50 ns, preferentemente por debajo de o igual a 20 ns. El cambio en la tensión del primer valor al segundo valor puede ser incluso más rápido y se puede limitar solo por la electrónica tal como por un generador de tensión transitoria rápida (DAC, DO u otros) o una unidad de lectura (amplificador de tensión, ADC u otros). Cuanto más rápido es el cambio de tensión (mayor tasa de respuesta) y más brusca es la transición a la meseta, más precisa se puede determinar la concentración de analito. La duración de la señal de tensión transitoria rápida individual debe ser suficientemente larga para registrar la tensión de respuesta.

45 La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar a los electrodos de medición 112 con una amplitud conocida. La amplitud de la señal de tensión transitoria rápida puede variar en un amplio intervalo y se debe optimizar para una configuración dada. En general, el límite inferior se puede limitar por la técnica de lectura, que debe registrar la tensión de respuesta, principalmente por su intervalo de entrada y resolución, y puede requerir un amplificador de tensión suficientemente rápido adicional.

50 La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar al menos una vez a los electrodos de medición 112. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar después de un determinado tiempo después de poner en contacto el sensor de analito 110 con el líquido. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar repetidamente a los electrodos de medición 112, en particular periódicamente. La señal de tensión transitoria rápida se puede aplicar

repetidamente a los electrodos de medición 112, en particular en intervalos de tiempo de minutos a segundos. La frecuencia de medición puede depender de la frecuencia con la que se requieren valores de medición. El procedimiento puede comprender además determinar un valor de medición combinado para reducir una incertidumbre de medición. La determinación de un valor de medición combinado puede comprender la determinación de uno o más de un valor promedio, un valor medio, una mediana, usando un filtro más complejo tal como un filtro de Kalman. Por ejemplo, los valores de medición se pueden obtener cada segundo y los 60 resultados de medición se pueden promediar a un valor de minuto. La frecuencia de medición puede depender de la aplicación del sensor de analito. Para el seguimiento del analito en un líquido corporal, la frecuencia puede ser corta, mientras que para el seguimiento de un proceso de fermentación tal como en el vino o la cerveza, la frecuencia de medición puede ser menos frecuente.

La señal de tensión transitoria rápida se puede generar por al menos un dispositivo generador de señal 134, mostrado en la figura 3C. El dispositivo generador de señal 134 se puede configurar para generar una señal de tensión. El dispositivo generador de señal 134 puede comprender al menos una fuente de tensión. El dispositivo generador de señal 134 puede comprender al menos un generador de funciones seleccionado del grupo que consiste en: al menos un generador de onda cuadrada y al menos un generador de onda sinusoidal. El dispositivo generador de señal 134 también puede generar un pulso individual que puede ser asimétrico. El dispositivo generador de señal 134 puede ser parte de la electrónica de medición del sensor de analito 110 y/o se puede conectar al sensor de analito y se puede diseñar como un dispositivo separado. El dispositivo generador de señal 134 se puede configurar para aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición 112.

Las figuras 4A y 4B muestran el circuito equivalente del sensor de analito 110. Cada electrodo de medición 112 del sensor de analito 110 puede tener una capacidad provocada por una capa doble electroquímica formada, indicada como  $C_{dl}$ . La resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito 114, específicamente una capa de gel polimérico, entre los dos electrodos de medición 112 se puede representar como  $R_{GRPC}$ . Además, las resistencias de transferencia de carga  $R_{ct}$  pueden estar presentes en las interfaces electrodo-electrolito. En el resto, no se aplica ningún potencial entre ambos electrodos de medición 112 y las superficies de los electrodos de medición 112 pueden ser inertes. En particular, no existe transferencia de electrones entre los electrodos y el electrolito y la  $R_{ct}$  es, por lo tanto, infinitamente grande. Las dos  $C_{dl}$  se pueden conectar en serie y, por tanto, no son diferenciables. Por tanto, como se muestra en la figura 4B, todo el sensor de analito 110 se puede representar como una  $C_{dl}$  individual conectada en serie con  $R_{GRPC}$ . El dispositivo generador de señal 134 se puede configurar para mantener la diferencia de potencial entre los dos electrodos de medición 112 en cero en el resto.

La señal de respuesta puede ser una propagación medida de la señal de tensión transitoria rápida aplicada. La señal de respuesta puede ser un cambio de la señal de tensión transitoria rápida aplicada. La señal de respuesta se puede referir directa o indirectamente a una resistencia en serie equivalente del sensor de analito 110. La señal de respuesta puede ser la caracterización óhmica y capacitiva del sensor de analito 110 en su entorno *in vivo*.

Como se muestra en la figura 4B, la tensión de respuesta se puede medir en una resistencia de referencia, indicada como  $R_{ref}$ . El sensor de analito 110 puede comprender al menos una resistencia de referencia en serie con una resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito 114. La resistencia de referencia se puede seleccionar adecuada para determinar un valor que se va a medir tal como la resistencia eléctrica de la resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito  $R_{GRPC}$ . Un valor de la resistencia de referencia  $R_{ref}$  puede estar preferentemente en el intervalo de  $R_{GRPC}$ . La resistencia de referencia puede ser un valor promedio determinado, específicamente predeterminado, de una pluralidad de mediciones de referencia. La resistencia de referencia debe reflejar el intervalo de medición del gel polimérico sensible a analito 114. La resistencia de referencia puede reflejar las tolerancias de medición requeridas. Durante la determinación de la medición de  $R_{GRPC}$ , el dispositivo generador de señal 134, indicado como "G" en la figura 4B, puede aplicar la señal de tensión transitoria rápida con amplitud conocida  $U_1$  a los electrodos de medición 112. Simultáneamente una caída de tensión  $U_2$  se puede medir en la resistencia de referencia  $R_{ref}$ . La figura 5 muestra una representación gráfica de una señal transitoria rápida exemplar con amplitud conocida  $U_1$  y la señal de respuesta medida como caída de tensión  $U_2$  en función del tiempo  $t$ .

Evaluar la señal de respuesta puede comprender determinar la resistencia en serie equivalente del sensor de analito 110. Conociendo la amplitud de la tensión aplicada y la amplitud medida en la  $R_{ref}$ , así como el valor de la  $R_{ref}$ , se puede calcular  $R_{GRPC}$  como:

$$R_{GRPC} = R_{ref} \frac{U_2}{(U_1 - U_2)}$$

La evaluación de la señal de respuesta se puede realizar por al menos un dispositivo de evaluación 136. El dispositivo de evaluación 136 se puede configurar para derivar la resistencia en serie equivalente. Como ejemplo, el dispositivo de evaluación 136 puede ser o puede comprender uno o más circuitos integrados, tales como uno o más circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC), y/o uno o más dispositivos de procesamiento de datos, tales como uno o más ordenadores, preferentemente uno o más microordenadores y/o microcontroladores. Pueden estar comprendidos componentes adicionales, tales como uno o más dispositivos de preprocesamiento y/o

dispositivos de adquisición de datos, tales como uno o más dispositivos para recibir y/o preprocesar la señal de respuesta, tales como uno o más convertidores y/o uno o más filtros. El dispositivo de evaluación 136 puede comprender uno o más dispositivos de almacenamiento de datos. El dispositivo de evaluación 136 puede comprender una o más interfaces, tales como una o más interfaces inalámbricas y/o una o más interfaces unidas por cable. El dispositivo de evaluación 136 puede comprender un microprocesador, un teléfono móvil, un teléfono inteligente, un asistente digital personal, un ordenador personal o un servidor informático.

La evaluación puede comprender además determinar la concentración del analito a partir de la resistencia en serie equivalente usando al menos una relación predeterminada. Por ejemplo, la relación predeterminada puede ser una relación lineal. Por ejemplo, la relación predeterminada se puede almacenar en al menos una base de datos del dispositivo de evaluación 136.

La figura 3C muestra además un modo de realización de un sistema analítico 138 de acuerdo con la presente invención. El sistema analítico 138 comprende el sensor de analito 110. El sistema analítico 138 comprende el dispositivo generador de señal 134 configurado para generar al menos una señal de tensión transitoria rápida. El dispositivo generador de señal 134 se configura para aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los dos electrodos de medición 112. El sistema analítico 138 comprende al menos una unidad de medición 140, también indicada como electrónica de medición, configurada para medir al menos una señal de respuesta. El sistema analítico 138 comprende el dispositivo de evaluación 136, en el que el dispositivo de evaluación 136 se configura para determinar la concentración de analito por la evaluación de la señal de respuesta.

Las figuras 6A y 6B muestran resultados experimentales. Para la configuración experimental, se usó el siguiente diseño de sensor: un sustrato de poliimida recubierto de oro de doble cara que tiene una superficie dorada abierta en cada lado. El área de superficie activa en un lado fue de  $1,6 \text{ mm}^2$  y en el otro lado  $0,36 \text{ mm}^2$ . El sustrato se recubrió por gel polimérico sensible a glucosa 124 por medio de recubrimiento por inmersión en la mezcla reactiva de monómero y reticulante. El grosor de capa de gel polimérico sensible a glucosa 124 seco resultante fue de  $8 \mu\text{m}$ . La configuración experimental comprende una cubeta de lectura mantenida constantemente a  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . La unidad de mezcla de la configuración puede mezclar PBS 100 mM puro con PBS 100 mM que contiene 600 mg/dl de glucosa en proporciones variables. El electrolito de PBS resultante puede comprender 0 - 600 mg/dl de glucosa. El sensor de analito 110 se fija en la celda de flujo, de modo que su parte sensible se rodea constantemente por el electrolito templado con la concentración de glucosa definida. El procedimiento de medición fue como sigue: el sensor de analito 110 se colocó en la cubeta de lectura y se conectó a la electrónica. La electrónica generó un valor de medición por minuto. El sensor de analito 110 se preacondicionó en el PBS puro durante unas horas hasta que su valor de impedancia base fue estable. Para el sensor dado, la impedancia base (a glucosa cero) fue de 4,4 kOhm. El perfil de concentración de glucosa (línea continua) comprendió las etapas de 0 a 600 mg/dl y la duración de cada etapa fue de 90 minutos. La medición se realizó durante tres días y la curva resultante (línea discontinua) después de restar la impedancia base se representa en la figura 6A.

La figura 6B representa la impedancia normalizada frente a los valores de glucosa absolutos registrados durante los tres días. La pendiente resultante muestra el cambio porcentual en la impedancia con la concentración de glucosa y ascendió a 0,156 %/mg/dl, mientras que R cuadrado ascendió a 0,995, lo que indica una muy buena linealidad del sensor de analito 110 en este amplio intervalo de concentraciones de glucosa.

#### **Lista de números de referencia**

- 45 110 sensor de analito
- 50 112 electrodo de medición
- 55 114 gel polimérico sensible a analito
- 60 116 sustrato aislante
- 65 118 fotorresistencia
- 120 lámina
- 122 sensor de conformación en I
- 124 gel polimérico sensible a glucosa
- 126 poner en contacto
- 128 generar
- 130 medir

- 132 determinar la concentración de analito
- 134 dispositivo generador de señal
- 5 136 dispositivo de evaluación
- 138 sistema analítico
- 10 140 unidad de medición

## REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para determinar una concentración de analito en un líquido usando un sensor de analito (110), en el que el sensor de analito (110) comprende al menos dos electrodos de medición (112), en el que al menos uno de los electrodos de medición (112) comprende un gel polimérico sensible a analito (114), comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

10 a) poner en contacto al menos el gel polimérico sensible a analito (114) del sensor de analito (110) con el líquido que comprende el analito;

15 b) generar al menos una señal de tensión transitoria rápida y aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los electrodos de medición (112), en el que la señal de tensión transitoria rápida comprende una señal no continua, en el que la señal de tensión transitoria rápida comprende un pulso, en el que la duración de pulso es  $\leq 20 \mu\text{s}$ , preferentemente  $\leq 10 \mu\text{s}$ ;

20 c) medir al menos una señal de respuesta, en el que la señal de respuesta es una propagación medida de la señal de tensión transitoria rápida aplicada;

25 d) determinar la concentración del analito evaluando la señal de respuesta.

30 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que evaluar la señal de respuesta comprende determinar la resistencia en serie equivalente del sensor de analito (110).

35 3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sensor de analito (110) comprende una resistencia de referencia en serie con una resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito (114).

40 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el gel polimérico sensible a analito comprende un fenilborato.

45 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el gel polimérico sensible a analito comprende poli(N-isopropilacrilamida).

50 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el analito es glucosa.

55 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sensor de analito (110) es un sensor de dos electrodos.

60 8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sensor de analito (110) es un sensor *in vivo*.

65 9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la señal de tensión transitoria rápida tiene una forma de onda cuadrada o una forma de señal de onda sinusoidal.

45 10. Un programa informático que comprende medios de programa para realizar el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 mientras se ejecuta el programa informático en un ordenador o en una red informática.

50 11. Un sistema analítico (138) para determinar una concentración de al menos un analito en un líquido, en el que el sistema analítico (138) comprende al menos un sensor de analito (110), en el que el sensor de analito (110) comprende al menos dos electrodos de medición (112), en el que al menos uno de los electrodos de medición (112) comprende un gel polimérico sensible a analito (114), en el que el sistema analítico (138) comprende al menos un dispositivo generador de señal (134) configurado para generar al menos una señal de tensión transitoria rápida, en el que la señal de tensión transitoria rápida comprende una señal no continua, en el que la señal de tensión transitoria rápida comprende un pulso, en el que la duración de pulso es  $\leq 20 \mu\text{s}$ , preferentemente  $\leq 10 \mu\text{s}$ , en el que el dispositivo generador de señal (134) se configura para aplicar la señal de tensión transitoria rápida a los dos electrodos de medición (112), en el que el sistema analítico (138) comprende al menos una unidad de medición (140) configurada para medir al menos una señal de respuesta, en el que la señal de respuesta es una propagación medida de la señal de tensión transitoria rápida aplicada, en el que el sistema analítico (138) comprende al menos un dispositivo de evaluación (136), en el que el dispositivo de evaluación (136) se configura para determinar la concentración de analito por la evaluación de la señal de respuesta.

60 12. El sistema analítico (138) de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el sensor de analito (110) comprende una resistencia de referencia en serie con una resistividad iónica del gel polimérico sensible a analito (114).

13. El sistema analítico (138) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en el que el gel polimérico sensible a analito (114) comprende un fenilborato, y/o en el que el gel polimérico sensible a analito (114) comprende poli(N-isopropilacrilamida).
- 5 14. El sistema analítico (138) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el sistema analítico (138) se configura para realizar el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

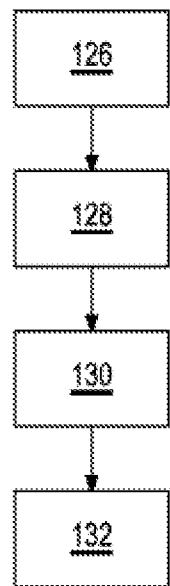


Fig. 1

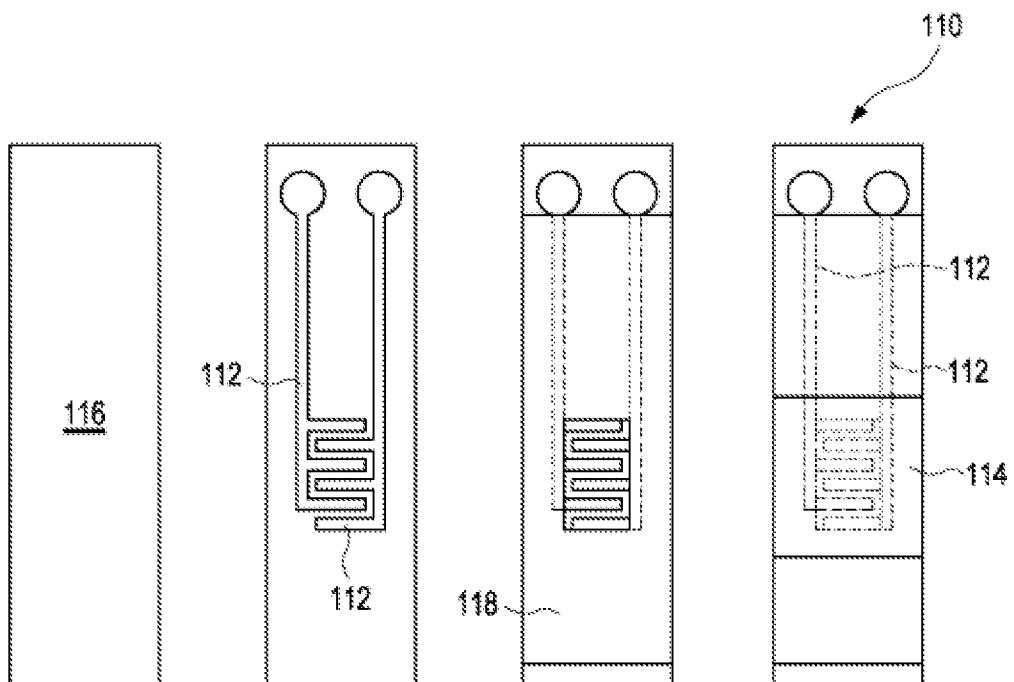


Fig. 2 A

Fig. 2 B

Fig. 2 C

Fig. 2 D

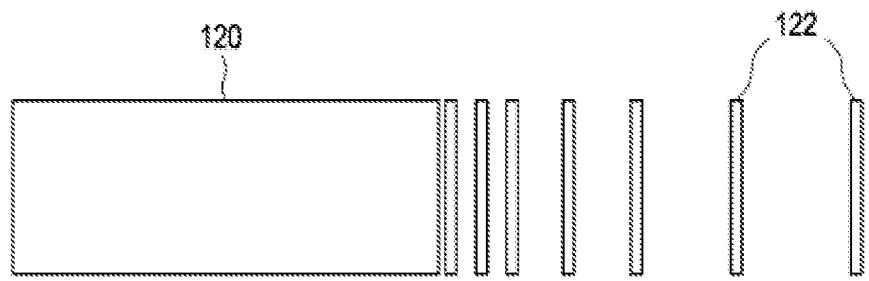


Fig. 3 A

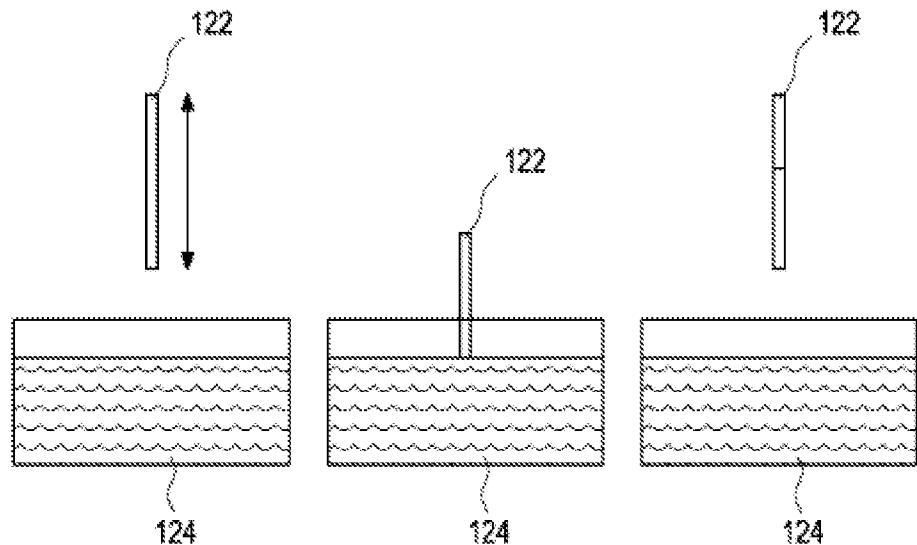


Fig. 3 B

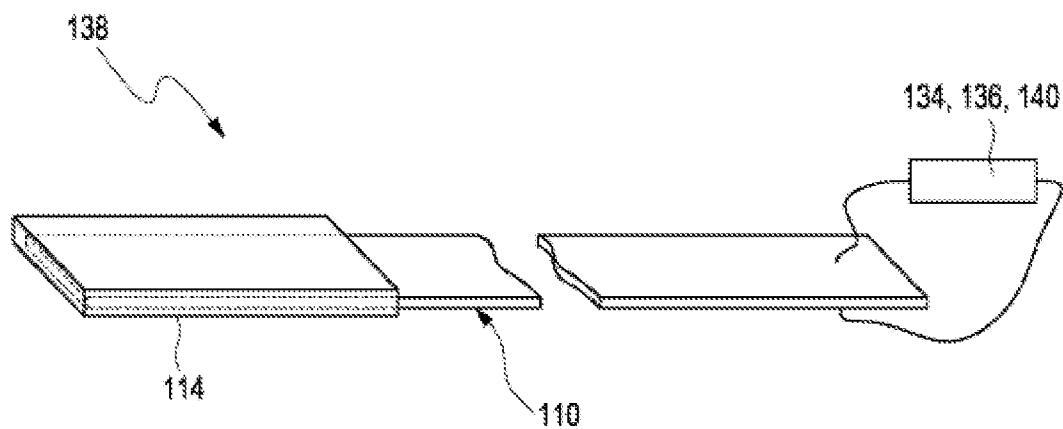


Fig. 3 C

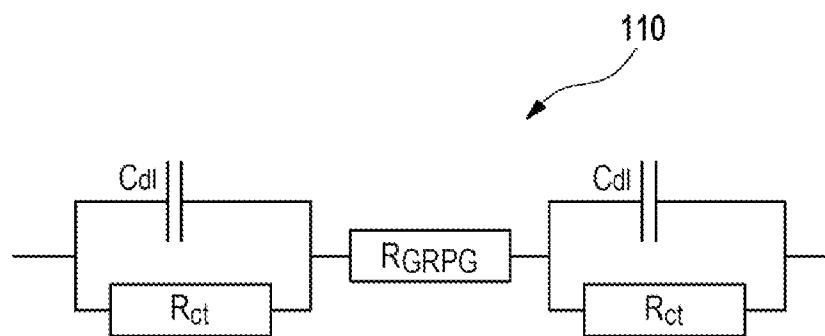


Fig. 4 A

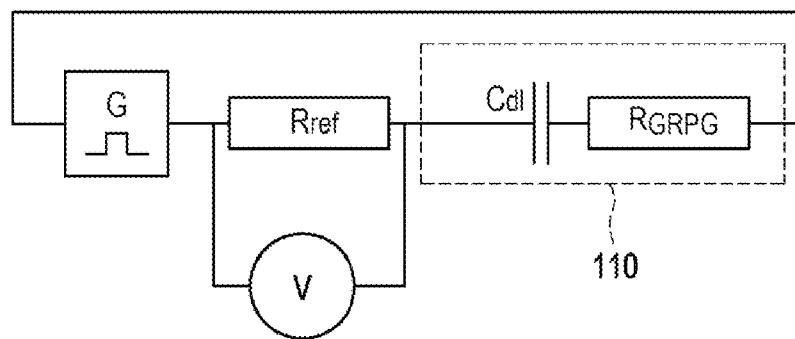


Fig. 4 B

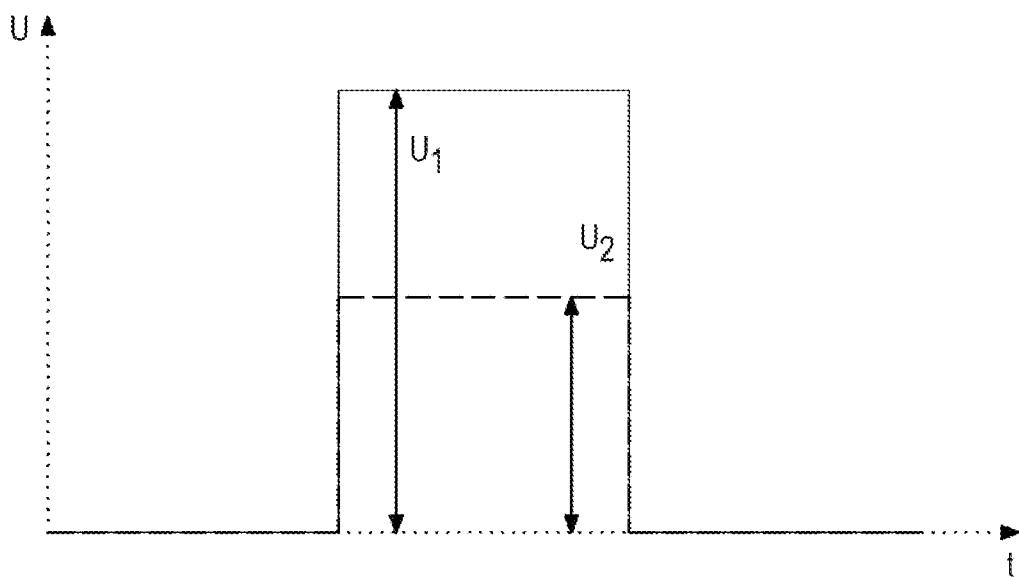


Fig. 5

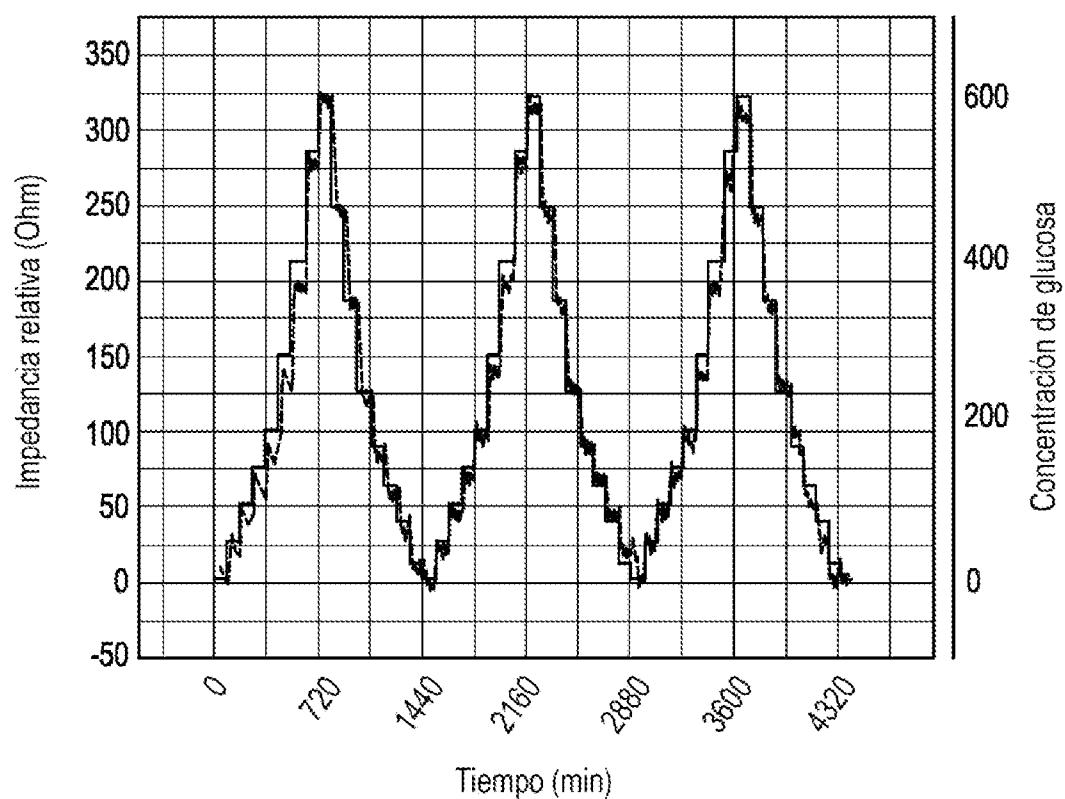


Fig. 6 A

Ecuación	$y=a+b*x$
Curva	Impedancia normalizada
Peso	No ponderado
intersección	$1,76289 \pm 0,46442$
Pendiente	$0,15655 \pm 0,0016$
Suma residual de cuadrados	197,85399
r de Pearson	0,99757
R cuadrado (COD)	0,99514
R cuadrado aj.	0,99504

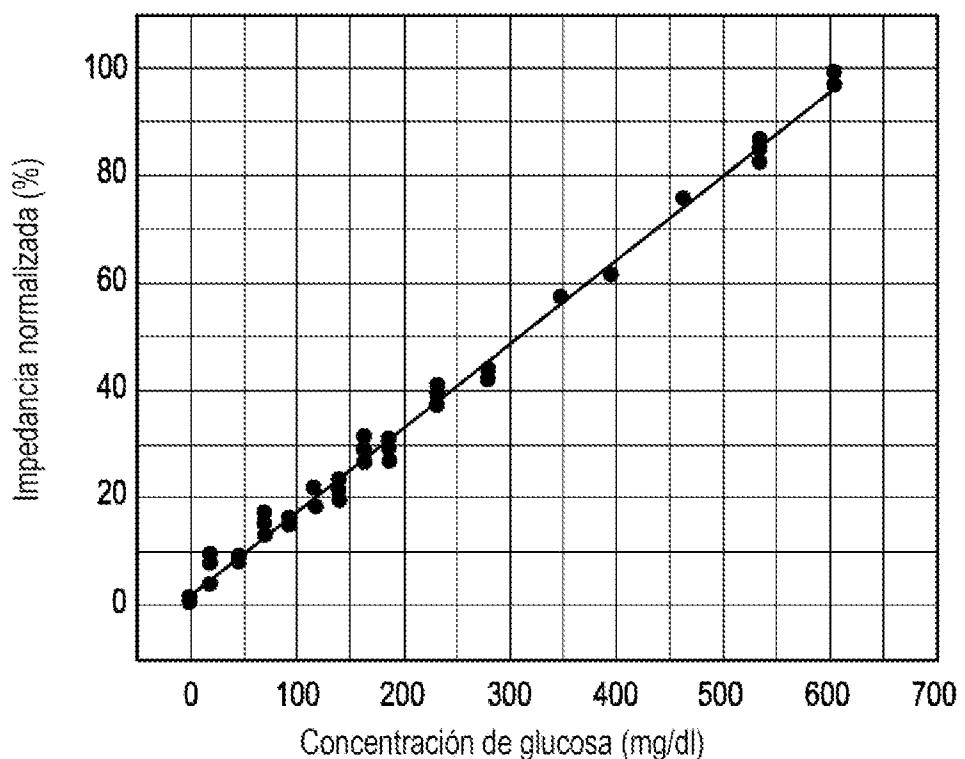


Fig. 6 B