

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 777**

51 Int. Cl.:

G01N 27/416 (2006.01)

G01N 27/327 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2017 PCT/AU2017/050232**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17156584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2017 E 17765576 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3430386**

54 Título: **Sistema de análisis voltamétrico, método para análisis voltamétrico y producto de programa informático para usar con el sistema de análisis voltamétrico**

30 Prioridad:

18.03.2016 AU 2016901027

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

22.05.2024

73 Titular/es:

**LA TROBE UNIVERSITY (100.0%)
Plenty Road
Bundoora, Victoria 3086, AU**

72 Inventor/es:

**HOGAN, CONOR;
ELTON, DARRELL y
LOKE, SENG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 969 777 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

Sistema de análisis voltamétrico, método para análisis voltamétrico y producto de programa informático para usar con el sistema de análisis voltamétrico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a métodos de análisis electroquímicos y, más particularmente, a un sistema de análisis voltamétrico de bajo coste que utiliza tecnología de computación móvil ampliamente disponible.

Antecedentes de la invención

10 Las tendencias recientes en el campo de los sensores químicos y los biosensores han resaltado la importancia de la simplicidad y el bajo coste para determinar si las tecnologías de detección tienen la capacidad de transformar la vida de la gente común y estar disponibles para quienes se encuentran en entornos remotos o de escasos recursos. Con este fin, ha habido un interés considerable en el uso de materiales de bajo coste, como el papel, y técnicas de fabricación de bajo coste, como la impresión, para producir sensores de microfluidos que puedan fabricarse con un gasto mínimo. Otro área de interés ha sido la reducción del coste de los instrumentos de detección mediante, por ejemplo, el uso de componentes electrónicos impresos emplazados conjuntamente en sensores desechables.

15 Un enfoque que ha generado cierto interés es emplear dispositivos informáticos móviles, como teléfonos inteligentes o tabletas, como componentes de sistemas de detección. Estos dispositivos han alcanzado ya la saturación del mercado en el mundo desarrollado y rápidamente se están volviendo omnipresentes también en el mundo en desarrollo.

20 Mediante el uso de dispositivos informáticos móviles, se pueden reducir los costes porque el dispositivo puede reemplazar muchas funciones de sensores de etapa final, como la interacción con el usuario, la captación de datos, el tratamiento de las señales y la visualización de los resultados. Además, la conectividad de estos dispositivos promete facilitar la telemedicina y ayudar a eliminar las barreras de la distancia, mejorando así el acceso a los servicios médicos en comunidades remotas y de escasos recursos.

25 Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones de la tecnología de dispositivos móviles para detección química y/o biodetección se han basado en dispositivos periféricos activos externos para realizar funciones clave de sensor. Si bien tales soluciones proporcionan un beneficio en términos de coste con respecto a los aparatos de detección integrados más costosos, no obstante, implican costes adicionales, además de la disponibilidad de un dispositivo móvil adecuado, así como el inconveniente de llevar el aparato de detección periférico adicional. La técnica relacionada incluye el documento de XINHAO WANG ET AL: "Plataforma de detección electroquímica de teléfono móvil miniaturizada mediante clavija de audio", SENSORS AND ACTUATORS B: CHEMICAL, vol. 209, 12 de diciembre de 2014, páginas 677-685, que divulga una plataforma de detección de teléfono móvil con un sensor iónico microelectrónico que realiza mediciones electroquímicas mediante el uso de una clavija de audio de un teléfono inteligente. El teléfono inteligente se conecta al sensor mediante una placa de circuito intermedia, que funciona como un potencióstato de hardware para modular / demodular los datos comunicados hacia / desde la clavija de audio del teléfono inteligente.

30 El documento de BOND, ALAN M. ET AL: "Un enfoque instrumental y teórico integrado para estudios cinéticos de electrodos cuantitativos basados en voltametría de CA con transformada de Fourier de gran amplitud: una minirrevisión", ELECTROCHEMISTRY COMMUNICATION, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, NL, vol. 57, 8 de mayo de 2015 (08.05.2015), páginas 78-83, analiza las ventajas de la voltametría de CA asistida por transformada de Fourier sobre métodos de CC en estudios cinéticos de electrodos cuantitativos. Una función periódica sinusoidal de gran amplitud u otra función periódica dependiente del tiempo se superpone sobre una rampa de potencial de CC. Usando una secuencia de transformada de Fourier y operaciones de filtrado, tanto los datos experimentales como los simulados para el mecanismo supuesto se resuelven en las componentes aperiódica (CC) y de armónicos de CA. Se emplea un potencióstato convencional para generar la forma de onda de CA y para recoger la respuesta voltamétrica de CA. El documento US 2015/127271 A1, publicado el 7 de mayo de 2015, divulga un dispositivo de muestreo de líquido para usar con un dispositivo móvil. El dispositivo de muestreo de líquido comprende una conexión por cable para conectar el dispositivo de muestreo de líquido al dispositivo móvil, y una sección de recepción de muestra y ensayo, capaz de recibir una muestra de líquido y llevar a cabo pruebas electroquímicas de la muestra de líquido. Un circuito de ensayo de muestra está configurado para comunicar el resultado del ensayo de la muestra de líquido al dispositivo móvil a través de una conexión por cable. De manera similar al documento de XinHao Wang et al. anteriormente mencionado, el circuito de ensayo de muestra comprende un circuito de modulación / demodulación configurado para modular el resultado del ensayo en una señal de audio y comunicar la señal de audio al dispositivo móvil a través de una clavija de audio del dispositivo móvil. El documento EP 2 569 622 A2, publicado el 20 de marzo de 2013 (correspondiente al documento WO 2011/141908, publicado el 17 de noviembre de 2011), describe un aparato móvil de mano para ensayo de fluidos, destinado a realizar una medición de parámetros en una muestra de fluido, así como métodos de uso del mismo. El aparato comprende una tira configurada para absorber una muestra de fluido y producir una señal indicativa de la magnitud del parámetro en la muestra. Un adaptador conecta la tira a un teléfono

inteligente para permitir la entrega de la señal producida o de una señal correlacionada al teléfono inteligente con el fin de obtener una medición del parámetro de fluido que se presenta visualmente en el teléfono inteligente.

5 En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar sistemas de detección de bajo coste adicionales y ampliar la disponibilidad de sensores químicos y biosensores en comunidades remotas y en los países menos desarrollados. La presente invención busca abordar esta necesidad actual, o al menos proporcionar una alternativa útil a los sistemas de detección de bajo coste existentes.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un sistema de análisis voltamétrico para realizar un análisis voltamétrico de un analito, de acuerdo con la reivindicación 1.

10 En particular, el dispositivo informático móvil puede ser un teléfono móvil, un teléfono inteligente, una tableta o un dispositivo similar. La interfaz de audio es, por tanto, una característica incorporada del dispositivo informático móvil y no requiere ningún aparato de detección periférico externo adicional activo. En particular, las investigaciones realizadas por los presentes inventores han establecido que, al utilizar la salida de audio de la puerta de auriculares de un dispositivo móvil para aplicar la forma de onda del voltaje de excitación, y la línea de entrada de micrófono de
15 la misma puerta para medir la corriente (como voltaje a través de la resistencia), se puede producir un voltamograma que se parece notablemente a los resultados obtenidos usando un potencióstato convencional.

Según realizaciones de la invención, las instrucciones hacen que el dispositivo informático móvil genere la forma de onda de voltaje de salida mediante:

generar una primera forma de onda que comprende la forma de onda de activación voltamétrica;
20 generar una segunda forma de onda que comprende una inversa de la forma de onda de excitación voltamétrica;
superponer la perturbación de CA a una de las primera y segunda formas de onda; y
aplicar la primera forma de onda al primer canal de la salida de señal de audio, y la segunda forma de onda al segundo canal de la salida de señal de audio.

25 Ventajosamente, al generar salidas opuestas en los primer y segundo canales (por ejemplo, los canales izquierdo y derecho de una salida estéreo estándar), el potencial de pico disponible se duplica efectivamente. Por ejemplo, cada canal de una interfaz de salida de audio convencional puede proporcionar formas de onda de pico a pico de hasta 0,7 voltios, de modo que al excitar los dos canales en oposición se obtiene un potencial de pico a pico de 1,4 voltios.

30 De acuerdo con realizaciones de la invención, las instrucciones hacen que el dispositivo informático móvil genere la forma de onda de voltaje de salida en donde el potencial de excitación voltamétrica es una onda triangular.

En realizaciones de la invención, las instrucciones de programa ejecutables pueden adoptar la forma de una aplicación, que puede descargarse e instalarse en el dispositivo informático móvil. La excitación de la salida de audio y la captación de la entrada de audio se pueden lograr mediante programación utilizando interfaces de programación de aplicaciones (API) estándar proporcionadas por el sistema operativo correspondiente en cuestión, tal como iOS,
35 Android o Windows. La entrada y la salida a través del dispositivo móvil también se pueden implementar ventajosamente usando API disponibles. Significativamente, no se requiere soporte adicional de hardware y/o sistema operativo para implementar la programación requerida en una amplia gama de dispositivos informáticos móviles disponibles comercialmente.

40 Las investigaciones del presente inventor han revelado, además, que se pueden controlar una serie de compromisos de rendimiento mediante la selección del valor de la resistencia y/o de parámetros de la perturbación de CA superpuesta, tales como su amplitud y su frecuencia. Por ejemplo, aumentar el valor de la resistencia mejora la sensibilidad, pero reduce el rango dinámico lineal de la función de detección. El aumento de la frecuencia de la perturbación de CA mejora el rendimiento hasta cierto punto, mientras que el aumento de la amplitud también aumenta la sensibilidad. Sin embargo, esto no es del todo beneficioso, porque una mayor respuesta de corriente voltamétrica
45 también aumenta los efectos óhmicos e impacta en la linealidad y en el rango dinámico.

Si bien el tamaño y la geometría del electrodo también afectan el rendimiento, estos no siempre estarán bajo el control del usuario. Por otro lado, variar el valor de la resistencia (por ejemplo, mediante el uso de un potenciómetro) y/o de la frecuencia y la amplitud de la perturbación de CA (bajo control de software) es relativamente sencillo.

50 Según diversas realizaciones de la invención, la resistencia tiene un valor en el intervalo de 47 Ω a 4,7 k Ω , más particularmente en el intervalo de 68 Ω a 390 Ω , y más particularmente de en torno a 100 Ω .

En realizaciones de la invención, una frecuencia de la perturbación de CA está en el intervalo de 50 Hz a 500 Hz, más particularmente en el intervalo de 100 Hz a 400 Hz, y más particularmente en el intervalo de aproximadamente 200 Hz a aproximadamente 300 Hz. Es deseable, sin embargo, evitar la captación de la red eléctrica, que normalmente se

produce en torno a 50 Hz o 60 Hz, según el país. Por lo tanto, de acuerdo con realizaciones de la invención, la frecuencia de la perturbación de CA no es 50 Hz, ni ningún múltiplo de 50 Hz, y/o no es 60 Hz, ni ningún múltiplo de 60 Hz.

5 En realizaciones de la invención, una amplitud de la perturbación de CA, con respecto a un voltaje de salida máximo, está dentro del intervalo del 0,7 por ciento al 7 por ciento, y más particularmente entre aproximadamente el 3 por ciento y aproximadamente el 5 por ciento.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método de análisis voltamétrico de CA de un analito dentro de una celda voltamétrica, de acuerdo con la reivindicación 8.

10 En realizaciones de la invención, realizar el análisis de segundo armónico comprende filtrar una forma de onda de segundo armónico de la perturbación de CA y obtener el voltamograma como una envolvente de la forma de onda de segundo armónico filtrada. El filtrado puede realizarse convenientemente computando una transformada en frecuencia de la forma de onda de respuesta voltamétrica, extrayendo las componentes de frecuencia de la forma de onda transformada correspondientes a la segunda frecuencia armónica, y realizando una transformada en frecuencia inversa en la señal extraída.

15 Otros aspectos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones particulares, que se proporciona, únicamente a modo de ejemplo, para ayudar a la persona experta en la comprensión de los principios de la invención y a poner estos principios en práctica. Las realizaciones divulgadas no pretenden ser limitativas del alcance de la invención, tal y como se describe en las declaraciones anteriores o como se define en las reivindicaciones adjuntas a la presente memoria.

20 **Breve descripción de los dibujos**

Se describirán realizaciones de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que los mismos números de referencia se refieren a características similares, y en los cuales:

la Figura 1 ilustra una configuración de potencióstato de dos electrodos convencional;

25 la Figura 2 ilustra una configuración para conectar la interfaz de audio de un dispositivo informático móvil a una celda voltamétrica que incorpora la invención;

las Figuras 3A y 3B ilustran una aplicación de voltametría que se ejecuta en un dispositivo informático móvil;

la Figura 4 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de medición voltamétrica que incorpora la invención;

la Figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra un método de análisis de datos que incorpora la invención;

30 la Figura 6 muestra resultados proporcionados a modo de ejemplo de medición y análisis según los procedimientos de las Figuras 4 y 5;

la Figura 7 es un gráfico que ilustra la sensibilidad de medición en función de la amplitud y la frecuencia de CA, según realizaciones de la invención; y

35 las Figuras 8A y 8B son representaciones gráficas de calibración para diferentes valores de resistencia de acuerdo con realizaciones de la invención.

Descripción de realizaciones

40 La Figura 1 ilustra esquemáticamente una configuración convencional de potencióstato 100 de dos electrodos. Se ha proporcionado una celda voltamétrica 102, que contiene una solución de analito. Inmersos en la solución de analito hay un electrodo de trabajo (WE) 104 y un contraelectrodo (CE) 106. El WE y el CE tienen terminales correspondientes 108, 110. Se aplica un potencial variable en el tiempo entre el WE y el CE mediante una fuente de voltaje / señal 112. Se mide una corriente resultante variable en el tiempo dentro del circuito, por ejemplo, por medio de un amperímetro 114.

45 El potencial variable en el tiempo aplicado al WE excita la oxidación y/o la reducción del analito. Diversas formas de voltametría, en las que se analiza la corriente resultante, son capaces de proporcionar información cuantitativa sensible a partir de la magnitud del pico de corriente, así como un grado de selectividad basado en el eje de potencial de un voltamograma. Una ventaja adicional de la voltametría es la gran diversidad de subtécnicas especializadas disponibles, cada una definida por la naturaleza de la señal de excitación que se aplica al WE, esto es, casi cualquier cosa, desde una forma de onda triangular hasta una serie compleja de pulsos incrementales.

50 Una variedad particular de voltametría que se emplea en realizaciones de la presente invención es la voltametría de CA de segundo armónico. Según esta técnica, se aplica al WE una perturbación de CA superpuesta a un potencial de excitación que varía más lentamente en el tiempo. La señal de corriente resultante se trata para extraer un segundo

armónico correspondiente a la frecuencia de perturbación de CA, lo que tiene la ventaja de que la señal de segundo armónico está relativamente libre de corriente de fondo capacitiva.

Una propiedad adicional de la voltimetría CA de segundo armónico es que no requiere la captación ni el registro de ningún componente de CC de la forma de onda de la corriente. Ciertas realizaciones de la presente invención aprovechan esta propiedad para permitir que un dispositivo informático móvil que tiene una interfaz de audio estándar (es decir, unos primer y segundo canales de salida estéreo y un canal de entrada de micrófono) se programe en software para que actúe como un potenciómetro adecuado para su conexión a una celda voltamétrica 102 en una configuración de dos electrodos. Las entradas de audio estándar, incluidas las entradas de micrófono, casi invariablemente están acopladas en CA, considerando que la captación de frecuencias por debajo del rango audible no proporciona ningún valor y que las entradas acopladas en CC son susceptibles de la acumulación estática, el ruido y la deriva.

La Figura 2 ilustra esquemáticamente una configuración 200 para conectar la interfaz de audio de un dispositivo informático móvil estándar a una celda voltamétrica que incorpora la invención. La configuración 200 comprende la celda voltamétrica de dos electrodos estándar 102 con WE 104 y CE 106. Una resistencia 202 y un condensador 204 están conectados al terminal 108 asociado con el WE 104. Se ha proporcionado un cable que tiene una clavija de audio de 3,5 mm (salida de patillas CTIA) 206 de TRRS (punta-anillo-anillo-manguito) convencional de cuatro conductores. Cuando se conecta a una toma de audio correspondiente de un dispositivo informático móvil, el primer anillo 208 hace contacto con la salida del primer canal (derecho), la punta 210 hace contacto con el segundo canal (izquierdo), el manguito 212 hace contacto con el conductor de entrada del micrófono, y el segundo anillo 214 es una conexión a tierra o común.

En la configuración 200, el primer canal de salida está conectado, en 218, al terminal 110 de la celda voltamétrica 102. El segundo canal de salida está conectado, en 216, al extremo abierto de la resistencia 202, y el canal de entrada de audio (micrófono) está conectado, en 220, al extremo abierto del condensador 204.

Bajo control de software, es posible con ello generar una forma de onda de potencial de excitación entre la primera y la segunda salidas de señal de audio de un dispositivo informático móvil. También es posible recibir simultáneamente una señal resultante de voltaje variable en el tiempo en la entrada de señal de audio y captar esta forma de onda de voltaje de entrada bajo control de software.

En particular, se puede generar una forma de onda de voltaje de salida entre el primer y el segundo canales de la salida de señal de audio de un dispositivo informático móvil adecuado, que comprende un potencial de excitación voltamétrica variable en el tiempo (tal como una rampa o una onda triangular) combinado con una señal de perturbación de AC. Más particularmente, el dispositivo informático móvil puede programarse para generar una primera forma de onda para suministrarla como salida por el primer canal, y una segunda forma de onda para suministrarla como salida por el segundo canal, de manera que la primera y la segunda formas de onda son inversas entre sí, de tal modo que el potencial total disponible para ser aplicado entre las salidas del primer y del segundo canales es efectivamente el doble de la salida de voltaje de pico disponible en cada canal individualmente. Además, la perturbación de CA puede superponerse a cualquiera de las primera y segunda formas de onda. Por ejemplo, en realizaciones de la invención, la perturbación de CA se superpone a la primera forma de onda y se aplica directamente al CE 106. Alternativamente, la perturbación de CA puede superponerse a la segunda forma de onda y aplicarse al WE 104 a través de la resistencia 202. La corriente resultante, que fluye por el circuito a través de la celda voltamétrica 102, genera un voltaje a través de la resistencia 202 que tiene componentes de CA que pueden ser recibidas y captadas por la entrada de señal de audio del dispositivo informático móvil.

La Figura 3A ilustra una interfaz de usuario proporcionada a modo de ejemplo de una aplicación de voltimetría que se ejecuta en un dispositivo informático móvil 300. El dispositivo 300 tiene una toma 302 en la que se puede ajustar el conector 206. La interfaz de la aplicación tiene una región 304 de entrada de parámetros, a través de la cual el usuario puede introducir parámetros de medición de una manera convencional, interactuando con la pantalla táctil del dispositivo informático móvil. Dichos parámetros pueden incluir propiedades del potencial de excitación voltamétrica subyacente que varía en el tiempo, tales como parámetros de temporización de ondas triangulares, así como propiedades de la perturbación de CA superpuesta, tales como amplitud y frecuencia.

Unos botones de entrada 306 permiten al usuario interactuar con la aplicación para iniciar y detener las mediciones.

Una región 308 de presentación visual de formas de onda muestra formas de onda tanto de salida como, de entrada. Como se muestra, la salida del segundo canal 310 comprende una onda triangular positiva sobre la cual se ha superpuesto una perturbación de CA. La salida 312 del primer canal comprende una onda triangular complementaria de dirección negativa. La señal resultante recibida en la entrada de señal de audio del dispositivo informático móvil 300 se muestra como la traza 314. De este modo, el usuario puede controlar el progreso de una medición a medida que se produce.

La Figura 3B es un diagrama de bloques que muestra esquemáticamente una serie de componentes proporcionados a modo de ejemplo dentro del dispositivo informático móvil 300. El dispositivo 300 proporcionado a modo de ejemplo comprende un microprocesador 320 que está conectado a una serie de periféricos integrados a través de uno o más

buses 322 de datos, direcciones, comunicaciones y/o señalización. En particular, uno o más componentes de memoria 324 son accesibles por el microprocesador 320 y comprenden un dispositivo de almacenamiento para programas y datos que pueden ser ejecutados o tratados por el microprocesador 320. También integrada en el dispositivo móvil 300 proporcionado a modo de ejemplo, existe al menos una interfaz de red 328, tal como una interfaz de telefonía móvil celular y/o una interfaz Wi-Fi, que el dispositivo 300 puede usar para comunicarse con sistemas distantes. Una antena 330 facilita adicionalmente las comunicaciones inalámbricas.

El dispositivo 300 incluye, además, interfaces de salida de audio 332 y de entrada de audio 334 estéreo. La propia salida de audio 332 comprende las capacidades funcionales de almacenamiento intermedio, temporización y conversión de digital a analógico necesarias para convertir formas de onda de señal digitales recibidas desde el microprocesador 320 en señales de salida analógicas de dos canales en la toma de audio 302.

De manera similar, la interfaz de entrada de audio 334 comprende las funciones necesarias de sincronización, almacenamiento intermedio y conversión de analógico a digital requeridas para captar una señal de entrada analógica recibida desde el conector de audio 302, convertir la señal recibida en una forma de onda digital equivalente, y almacenar en memoria intermedia los valores recibidos para su transferencia a la memoria 324 y/o su recuperación por el microprocesador 320.

Los componentes de memoria 324 pueden comprender diferentes tipos de elementos de memoria, tales como memoria volátil (por ejemplo, memoria de acceso aleatorio), y memoria no volátil, tal como memoria flash, otras formas de memoria de estado sólido y/o dispositivos de almacenamiento magnético tales como un disco duro. Además de contener código de programa y datos relevantes para el funcionamiento general del dispositivo informático móvil 300 (por ejemplo, programas y datos asociados con un sistema operativo, tal como los sistemas operativos Android o Apple iOS), la memoria 324 contiene, además, instrucciones de programa y datos asociados 336, que comprenden una aplicación (o "app") que implementa la capacidad funcional que incorpora la invención, que incluye proporcionar una interfaz de usuario tal como se ilustra en la Figura 3A, y la capacidad funcional adicional que se describe a continuación, particularmente con referencia a la Figura 4.

El dispositivo informático móvil 300 también incluye una interfaz de pantalla táctil 326, que permite las interacciones descritas anteriormente (es decir, la entrada y la salida) con un usuario.

La Figura 4 es un diagrama de flujo 400 que ilustra un procedimiento de medición voltamétrica que incorpora la invención. Las etapas manuales iniciales comprenden conectar, según se indica por 402, el dispositivo móvil 300 a la celda voltamétrica, por ejemplo, en la configuración 200 ilustrada en la Figura 2, ejecutar, 404, la aplicación de medición voltamétrica, y establecer, 406, parámetros de medición a través de la interacción con una parte relevante de la interfaz de usuario 304.

Una vez que la configuración se establece correctamente, el usuario interactúa con los botones 306 de la pantalla táctil para comenzar la medición. En este punto, la aplicación se ejecuta en dos subprocesos paralelos. En el subproceso A, se generan las formas de onda del potencial de excitación y se suministran como salida a la celda voltamétrica. En el subproceso B, la entrada de la señal de audio es supervisada para captar la señal de salida resultante. Como se ilustra en el diagrama de flujo 400, las operaciones del subproceso A comprenden generar, según se indica por 408, una forma de onda positiva, generar, 410, una forma de onda negativa, superponer, 412, una perturbación de CA sobre al menos una de las formas de onda, por ejemplo, la forma de onda positiva generada en la tapa 408, y suministrar como salida, 414, el par de formas de onda a los primer y segundo canales de audio a través de la interfaz de salida de audio 332 del dispositivo. Como se apreciará, las etapas independientes 408, 410, 412, 414 se ilustran a modo de ejemplo solamente. En la práctica, las formas de onda pueden generarse en cualquier secuencia y, en particular, pueden generarse sustancialmente de manera simultánea y continua para ser suministradas como salida durante el transcurso de la medición.

A la vez, y simultáneamente dentro del hilo B, se supervisa, 416, el canal de entrada de audio y se capta, 418, la forma de onda de entrada. Finalmente, la forma de onda de voltaje de entrada se registra, 420, como una forma de onda de respuesta voltamétrica dentro del dispositivo de almacenamiento de datos 324 del dispositivo móvil 300. La grabación de la forma de onda en la memoria se puede realizar de diversas formas equivalentes, por ejemplo, de forma continua o periódica durante el curso de una medición, o como una etapa independiente una vez completada la medición.

En cualquier caso, una vez completada una medición, una representación digital de una forma de onda de respuesta voltamétrica, por ejemplo, a forma de onda 314, se habrá captado y registrado en la memoria 324 del dispositivo móvil 300.

Haciendo referencia, a continuación, a la Figura 5, se muestra en ella un diagrama de flujo 500 que ilustra un método de análisis de datos de la forma de onda registrada que incorpora la invención. El análisis de datos se puede realizar en el dispositivo móvil 300, mediante una capacidad funcional de análisis adicional proporcionada dentro de la aplicación, o bien los datos de forma de onda se pueden transferir a otro dispositivo, tal como una computadora de sobremesa, una computadora portátil o un servidor basado en la nube, para su posterior análisis.

En la etapa 502 se recupera la forma de onda registrada. En la etapa 504 se realiza un segundo análisis de armónicos. El segundo análisis de armónicos 504 da como resultado una forma de onda que es característica de la oxidación y/o

reducción del analito dentro de la celda voltamétrica 102. Opcionalmente, se pueden realizar etapas adicionales, u omitirlas, en el análisis de datos 500 en diversas realizaciones de la invención.

Por ejemplo, en la etapa 506 se pueden presentar visualmente los resultados del análisis de segundo armónico. Alternativa o adicionalmente, una etapa de análisis adicional 508 proporciona la integración del área bajo los picos de la forma de onda resultante del análisis de segundo armónico. Estos "picos integrados" (IP) están generalmente correlacionados con la concentración del analito. En consecuencia, en una etapa adicional 510, se puede calcular la concentración de analito correspondiente al valor de IP. El cálculo 510 de la concentración de analito puede implicar acceder a datos de calibración para aplicar una relación predeterminada entre los valores de IP y la concentración de analito. Más adelante se analizan con mayor detalle ejemplos de datos de calibración con referencia a las Figuras 8A y 8B.

La Figura 6 muestra resultados proporcionados a modo de ejemplo 600 de medición y análisis de acuerdo con los procedimientos ilustrados en las Figuras 4 y 5. El gráfico 602 ilustra una forma de onda medida / recuperada a modo de ejemplo. El gráfico 604 es un espectro de frecuencias correspondiente, obtenido realizando una transformada de Fourier discreta (por ejemplo, mediante el algoritmo de transformada rápida de Fourier) de la forma de onda recuperada 602. Es claramente visible un pico 606 correspondiente a la perturbación de CA superpuesta (fundamental). Un pico sustancialmente más pequeño 608 está asociado con el segundo armónico.

De acuerdo con el procedimiento de análisis de segundo armónico, se extraen los componentes de la señal en torno al pico de segundo armónico 608 y se aplica una transformada inversa para obtener una forma de onda correspondiente en el dominio del tiempo de segundo armónico 610. Se produce una forma de onda de voltamograma final 612 determinando la envolvente de la forma de onda de segundo armónico 610. Como se ha señalado anteriormente, se puede determinar información útil significativa con respecto al analito a partir de los picos de la forma de onda de voltamograma 612, y, en particular, se sabe que la integral de la forma de onda (es decir, el valor de IP) está correlacionada con la concentración de analito.

Como se apreciará a partir de la descripción anterior, se pueden variar diversos parámetros de la configuración de medición voltamétrica, por ejemplo, para mejorar u optimizar los resultados para propósitos particulares. Los parámetros que pueden variarse en el software incluyen la forma, la regulación temporal y la duración del potencial de excitación voltamétrica subyacente variable en el tiempo, y la amplitud y la frecuencia de la perturbación de CA superpuesta. Las características de la configuración física 200 que pueden estar sujetas a variación incluyen las dimensiones y la composición de los electrodos 104, 106, así como los valores de la resistencia 202 y del condensador 204. Como cuestión práctica, las características de la celda voltamétrica 102 normalmente estarán limitadas por la disponibilidad. Sin embargo, en algunas realizaciones puede ser práctico proporcionar al usuario control sobre el valor de la resistencia 202 y/o del condensador 204, por ejemplo, mediante una disposición de componentes conmutables, o mediante el uso de componentes variables, tales como un potenciómetro, en lugar de la resistencia 202.

La Figura 7 muestra un gráfico 700 que ilustra la sensibilidad de la medición en función de la amplitud y la frecuencia de la perturbación de CA. El eje horizontal 702 representa la amplitud de la perturbación en milivoltios, mientras que el eje vertical 704 muestra valores calculados de IP en unidades arbitrarias. Se muestran varios conjuntos de resultados, cada uno correspondiente a una frecuencia de perturbación de CA diferente. La curva 706 muestra IP en función de la amplitud de CA para una frecuencia de 90 Hz, la curva 708 muestra resultados equivalentes para una frecuencia de 190 Hz, y las curvas 710, 712, 714 muestran resultados adicionales para frecuencias de 290 Hz, 390 Hz y 490 Hz, respectivamente.

Los resultados de la Figura 7 generalmente indican que valores más altos de amplitud de CA proporcionan una mayor sensibilidad, es decir, valores más altos de IP y, en consecuencia, una mayor relación señal-ruido. Esto no es sorprendente, ya que una amplitud fundamental más alta da como resultado una amplitud del segundo armónico más alta y, en consecuencia, pulsos más grandes dentro del voltamograma final. Sin embargo, en la práctica no es posible aumentar indefinidamente la amplitud de la perturbación de CA. Una amplitud de CA más alta limita el intervalo de voltajes disponible para la forma de onda del potencial de excitación voltamétrico variable en el tiempo subyacente, y aumenta el efecto parásito de la resistencia 202 dentro del circuito voltamétrico. Por lo tanto, es deseable poner un límite razonable a la profundidad de modulación de la perturbación de CA. Los resultados mostrados en el gráfico 700, por ejemplo, corresponden a una amplitud relativa, en comparación con un voltaje de escala completa de 1,4 V, de entre aproximadamente el 0,7 por ciento y aproximadamente el 7 por ciento.

También se puede observar en el gráfico 700 que frecuencias de perturbación de CA más bajas dan como resultado una sensibilidad más baja, es decir, valores más pequeños de IP. Hay, por ejemplo, una reducción notable en la salida para frecuencias de perturbación de CA de 90 Hz y 190 Hz. Sin embargo, para las frecuencias más altas de 290 Hz, 390 Hz y 490 Hz se observa una mejora mínima. Esto se explica, en parte, por la respuesta en frecuencia de la entrada de audio en combinación con la red de RC que consiste en la resistencia 202 y el condensador 204, y en parte por una relación de raíz cuadrada entre la frecuencia de perturbación de CA y el IP.

Una consideración adicional en relación con la selección de frecuencia es minimizar la interferencia de campos electromagnéticos externos fácilmente anticipados. En las frecuencias de interés, estos son generados principalmente por fuentes de alimentación de red, que normalmente funcionan a 50 Hz o a 60 Hz. Por lo tanto, es deseable evitar

perturbaciones de CA en estas frecuencias y en múltiplos enteros de estas frecuencias, en donde pueden aparecer armónicos más altos.

Las Figuras 8A y 8B muestran representaciones gráficas de calibración para diferentes valores de resistencia de acuerdo con realizaciones de la invención. Los resultados mostrados en los gráficos se han obtenido utilizando un analito de prueba de ácido carboxílico de ferroceno (FcCOOH) cuya concentración varía entre cero y aproximadamente 2,0 mM. La celda voltamétrica 102 empleó un electrodo de trabajo de carbono vítreo 104 que tenía un diámetro de 1 mm, mientras que el contraelectrodo 106 era un alambre devanado de plata / cloruro de plata. Para los propósitos de la configuración de dos electrodos, se garantizó, además, que el CE 106 no tuviera dimensiones más pequeñas que el WE 104. El tiempo total de medición (rampas de aumento y caída de tensión) fue ocho segundos para todas las mediciones, y la frecuencia de perturbación de CA fue 190 Hz, con una amplitud de 40 mV. El valor del condensador 204 se fijó en 4,7 μ F.

Como apreciarán las personas expertas en la técnica del análisis electroquímico, el uso de un derivado de ferroceno, como en los ejemplos de las Figuras 8A y 8B, no pretende ser limitativo. Antes bien, será evidente que cualquier fracción electroactiva puede detectarse de manera similar. Por ejemplo, se pueden emplear realizaciones de la invención para detectar los productos o reactivos de reacciones de sustrato enzimático, en el contexto de un biosensor basado en enzima. Además, es común utilizar derivados de ferroceno como marcadores en métodos bioanalíticos como inmunoensayos y detección basada en ADN.

La Figura 8A muestra resultados para un valor de la resistencia 202 de 390 Ω . El eje horizontal 802 es la concentración del analito, mientras que el eje vertical 804 es el IP final en unidades arbitrarias. Se muestran dos gráficos independientes, siendo el gráfico superior 806 los resultados hasta una concentración de aproximadamente 1,2 mM, mientras que el gráfico inferior 808 muestra el intervalo completo de resultados hasta 2,0 mM. Para los intervalos de concentración más bajos los resultados 810 son casi lineales, con un coeficiente de regresión R^2 de 0,98194 y una pendiente de 179,5/mM. Sin embargo, los resultados de intervalo completo 812 muestran que el régimen lineal no se extiende a concentraciones más altas. Esto se debe a que concentraciones más altas dan como resultado la generación de una corriente voltamétrica más alta, lo que aumenta el voltaje a través de la resistencia 202, reduciendo así el voltaje a través de la celda voltamétrica 102. La resistencia 202 actúa, así, como un elemento parásito en el circuito, suprimiendo la oxidación y la corriente voltamétrica asociada. Por lo tanto, se espera que un valor de resistencia más bajo proporcione un intervalo dinámico lineal más amplio, a expensas de una sensibilidad más baja (es decir, una pendiente reducida), debido a la correspondiente reducción en el voltaje de medición a través de la resistencia 202.

Estas predicciones se confirman en el gráfico 814 que se muestra en la Figura 8B, para el cual el valor de la resistencia se ha reducido a 100 Ω . Nuevamente, el eje horizontal 816 es la concentración y el eje vertical 818 es el IP. Los resultados 820 muestran una linealidad sustancial en todo el intervalo de concentraciones, con un coeficiente de regresión R^2 de 0,9767. Sin embargo, la pendiente se reduce a 61/mM.

Se ha encontrado, además, en estas pruebas que el límite inferior de detección de la presencia del analito estaba en una concentración de 50 μ M, basándose en una relación señal-ruido de 2,0.

Como se apreciará, se pueden utilizar mediciones como las representadas en las Figuras 8A y 8B con fines de calibración. Dentro del régimen lineal, basta con determinar una única constante de calibración, a saber, la pendiente de la relación lineal entre la concentración y el IP. Un aparato voltamétrico puede hacerse funcionar fuera del régimen lineal reteniendo los datos de calibración completos y/o ajustando una función de alto orden a los resultados no lineales.

En resumen, según realizaciones de la invención, un hardware ampliamente disponible y de coste relativamente bajo, tal como un teléfono inteligente u otro dispositivo informático móvil, con el software de aplicación adecuado instalado, puede proporcionar las funciones básicas de un potencióstato para aplicar un potencial de excitación a una celda voltamétrica con el fin de provocar la electrólisis de moléculas activas redox. Se utiliza un circuito simple, que comprende una resistencia y un condensador, para medir la corriente resultante y los efectos de una perturbación de CA en la forma de onda potencial aplicada que se detecta a través de una entrada de audio estándar del dispositivo informático móvil. Se puede emplear el análisis de segundo armónico de la señal detectada, ya sea en el propio dispositivo informático móvil, ya sea en un PC o plataforma de servidor en la que se carguen los resultados, para determinar, por ejemplo, la concentración del analito. También es posible presentar visualmente y/o analizar adicionalmente el voltamograma de segundo armónico.

Cuando se combinan con otros componentes de bajo coste, tales como electrodos serigrafados, las realizaciones de la invención crean nuevas oportunidades de sensores de bajo coste y sin necesidad de instrumentos, con importantes implicaciones para la atención médica en el mundo en desarrollo, comunidades remotas y otras circunstancias en las que es posible que no se disponga de un fácil acceso a equipos o instalaciones de ensayos científicos. Ventajosamente, los dispositivos de comunicaciones e informáticos móviles, tales como los teléfonos inteligentes, también tienen la capacidad de transmitir resultados directamente a ubicaciones distantes, como servidores de almacenamiento o computadoras de sobremesa de los profesionales sanitarios.

Si bien se han descrito diversas características de realizaciones de la invención, serán evidentes otras variaciones y modificaciones que estén dentro de las capacidades habituales de una persona experta en la técnica pertinente.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de análisis voltamétrico para realizar análisis voltamétricos de un analito, comprendiendo el sistema:
- un dispositivo informático móvil (300);
 - 5 una celda voltamétrica (102) para recibir el analito y que comprende un primer y un segundo electrodo (104, 106); y
 - una configuración de circuito que comprende una resistencia (202) y un condensador (204) para conectar el dispositivo informático móvil a la celda voltamétrica,
 - en el cual el dispositivo informático móvil comprende:
 - un microprocesador (320);
 - 10 uno o más componentes de memoria (324), que comprenden un programa y un dispositivo de almacenamiento de datos accesible al microprocesador; y
 - una interfaz de audio, que comprende una salida de señal de audio (332) que tiene unos primer y segundo canales, y una entrada de señal de audio (334), que se puede hacer funcionar bajo el control del microprocesador, caracterizado por que la interfaz de audio está conectada, en uso, a la
 - 15 celda voltamétrica, de manera que el primer canal de la salida de señal de audio está conectado al primer electrodo (106), el segundo canal de la salida de señal de audio está conectado al segundo electrodo (104) a través de la resistencia, y la entrada de señal de audio está conectada al segundo electrodo (104) a través del condensador; y
 - el programa y el dispositivo de almacenamiento de datos contienen instrucciones (336) que, cuando son ejecutadas por el microprocesador, hacen que el dispositivo informático móvil funcione como un potencióstato mediante la implementación de las etapas de:
 - 20 generar (414) una forma de onda de voltaje de salida (310, 312) entre los primer y segundo canales de la salida de señal de audio, comprendiendo la forma de onda de voltaje de salida un potencial de excitación voltamétrico variable en el tiempo y una perturbación de CA;
 - 25 simultáneamente con la generación de la forma de onda de voltaje de salida, captar (418) una forma de onda del voltaje de entrada (314) recibida en la entrada de señal de audio; y
 - registrar (420) en el dispositivo de almacenamiento de datos la forma de onda de voltaje de entrada como una forma de onda de respuesta voltamétrica.
2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las instrucciones hacen que el dispositivo informático móvil
- 30 genere la forma de onda de voltaje de salida mediante:
- generar (408) una primera forma de onda (312) que comprende la forma de onda de excitación voltamétrica;
 - generar (410) una segunda forma de onda (310) que comprende una inversa de la forma de onda de excitación voltamétrica;
 - superponer (412) la perturbación de CA a una de las primera y segunda formas de onda; y
 - 35 aplicar (414) la primera forma de onda al primer canal de la salida de señal de audio, y la segunda forma de onda al segundo canal de la salida de señal de audio.
3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las instrucciones (336) hacen que el dispositivo informático móvil (300) genere la forma de onda de voltaje de salida de manera que el potencial de excitación voltamétrica es una onda triangular.
- 40 4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la resistencia (202) tiene un valor comprendido en el intervalo de 47 Ω a 4,7 k Ω , más particularmente en el intervalo de 68 Ω a 390 Ω , y más particularmente de aproximadamente 100 Ω .
5. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la frecuencia de la perturbación de CA está comprendida en el intervalo de 50 Hz a 500 Hz, más particularmente en el intervalo de 100 Hz a 400 Hz, y más particularmente en
- 45 el intervalo de aproximadamente 200 Hz a aproximadamente 300 Hz.
6. El sistema de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la frecuencia de la perturbación de CA no es 50 Hz ni ningún múltiplo de 50 Hz, y/o no es 60 Hz ni ningún múltiplo de 60 Hz.

7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una amplitud de la perturbación de CA, con respecto a un voltaje de salida de pico a pico de la forma de onda de voltaje de salida, está comprendida en el intervalo del 0,7 por ciento al 7 por ciento, y más particularmente de aproximadamente el 3 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento.

8. Un método de análisis voltamétrico de CA de un analito en una celda voltamétrica (102), comprendiendo el método:

5 proporcionar un sistema de análisis voltamétrico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

conectar a la celda voltamétrica el dispositivo informático móvil (300), de manera que el primer canal de la salida de señal de audio (332) se conecta al primer electrodo (106) de la celda voltamétrica, el segundo canal de la salida de señal de audio se conecta al segundo electrodo (104) de la celda voltamétrica a través de la resistencia, y la entrada de señal de audio (334) se conecta al segundo electrodo (104) de la celda voltamétrica a través del condensador;

para el dispositivo informático móvil:

15 generar (414) una forma de onda de voltaje de salida (310, 312) entre el primer y el segundo canales de la salida de señal de audio, comprendiendo la forma de onda de voltaje de salida un potencial de excitación voltamétrica variable en el tiempo y una perturbación de CA;

simultáneamente con la generación de la forma de onda de voltaje de salida, captar (418) una forma de onda de voltaje de entrada recibida en la entrada de señal de audio; y

registrar (420) la forma de onda de voltaje de entrada como una forma de onda de respuesta voltamétrica dentro del dispositivo de almacenamiento de datos; y

20 realizar (504) un análisis de segundo armónico de la forma de onda de respuesta voltamétrica para obtener un voltamograma correspondiente (612).

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que realizar (504) el análisis de segundo armónico comprende filtrar una forma de onda de segundo armónico (610) a partir de la perturbación de CA y obtener el voltamograma (612) como una envolvente de la forma de onda de segundo armónico filtrada.

25 10. Un producto de programa informático para uso dentro de un sistema de análisis voltamétrico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el producto de programa informático un medio legible por computadora en el que están grabadas instrucciones (336) que son ejecutables mediante un dispositivo informático móvil (300) que tiene un microprocesador (320), uno o más componentes de memoria (324) que comprenden un programa y un dispositivo de almacenamiento de datos accesible por el microprocesador, y una interfaz de audio que comprende una salida de señal de audio (332) que tiene unos primer y segundo canales y una entrada de señal de audio (334), de manera que la interfaz de audio es operable bajo el control del microprocesador y está conectada, en uso, a una celda voltamétrica (102) para recibir un analito, y comprende un primer y un segundo electrodos (104, 106), estando el primer canal de la salida de señal de audio conectado al primer electrodo (106), estando el segundo canal de la salida de señal de audio conectado al segundo electrodo (104) a través de una resistencia (202), y estando conectada la entrada de señal de audio al segundo electrodo (104) a través de un condensador (204), estando las instrucciones configuradas de manera que, cuando son ejecutadas por el microprocesador, el dispositivo informático móvil se hace funcionar como un potencióstato al implementar las etapas de:

40 generar (414) una forma de onda de voltaje de salida (310, 312) entre el primer y el segundo canales de la salida de señal de audio, comprendiendo la forma de onda de voltaje de salida un potencial de excitación voltamétrica variable en el tiempo y una perturbación de CA;

simultáneamente con la generación de la forma de onda de voltaje de salida, captar (418) una forma de onda de voltaje de entrada (314) recibida en la entrada de la señal de audio; y

registrar (420) en el dispositivo de almacenamiento de datos la forma de onda de voltaje de entrada como una forma de onda de respuesta voltamétrica.

45 11. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con el método de la reivindicación 8, o con el producto de programa informático de la reivindicación 10, en el que la forma de onda de respuesta voltamétrica se emplea para determinar una concentración del analito.

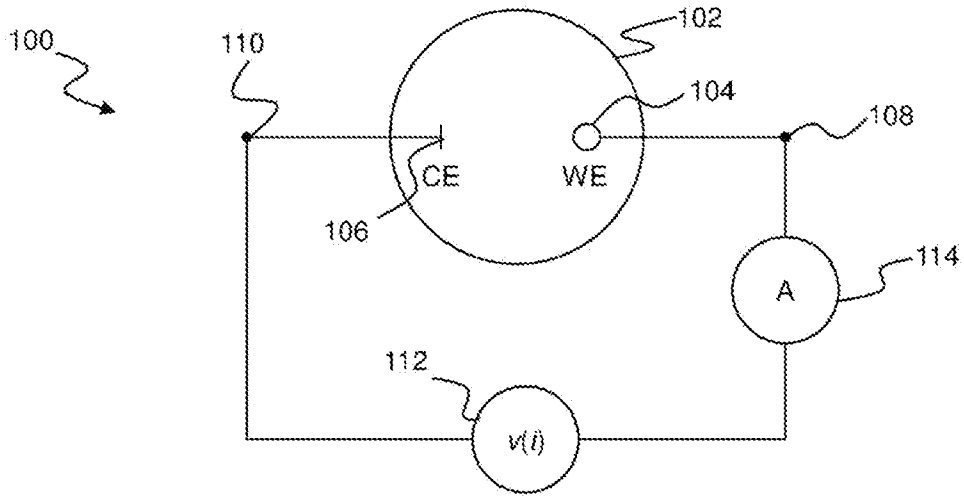


Figura 1

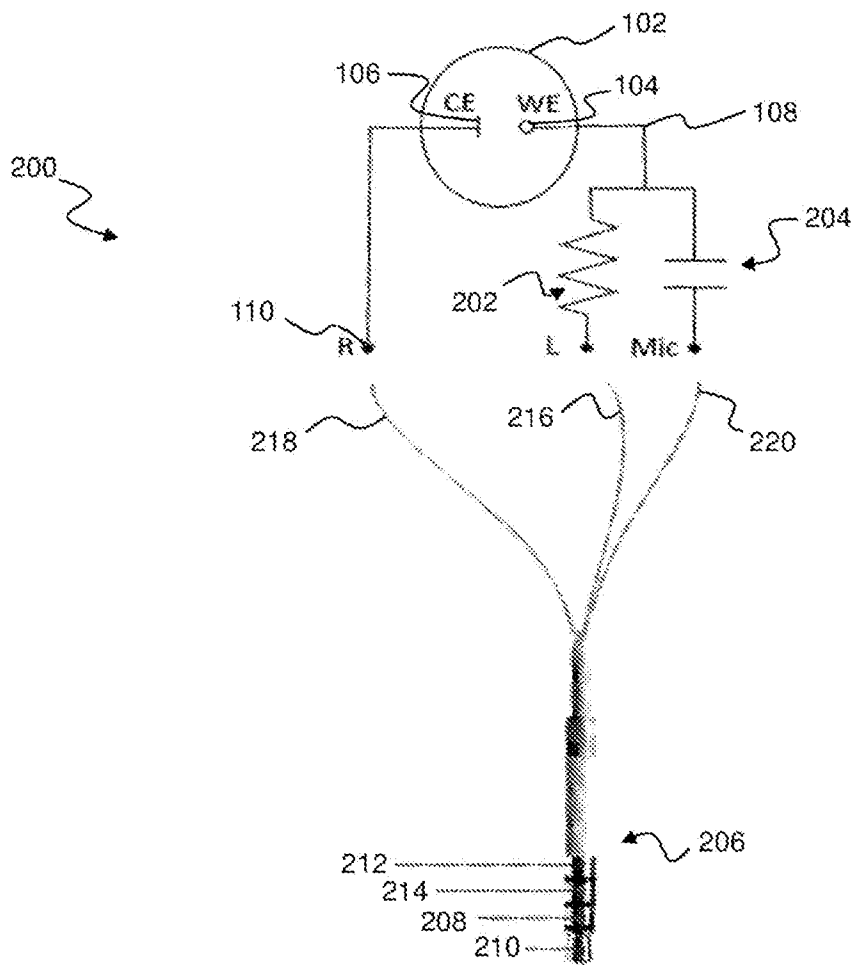


Figura 2

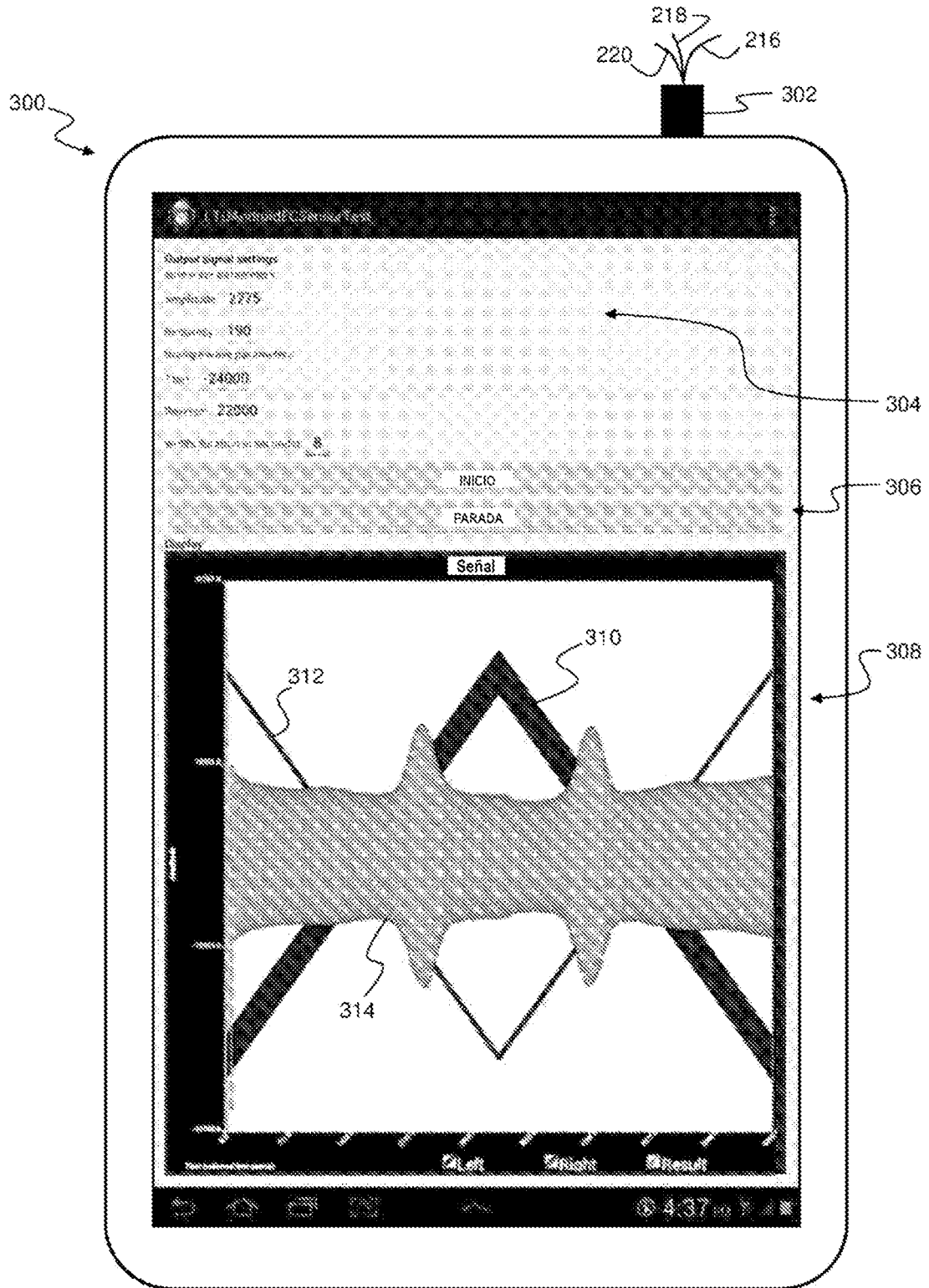


Figura 3A

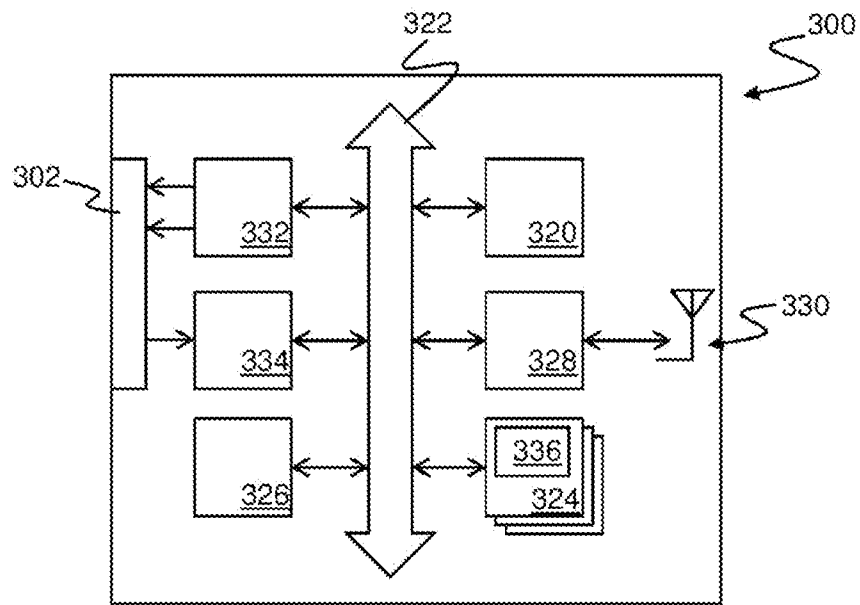


Figura 3B

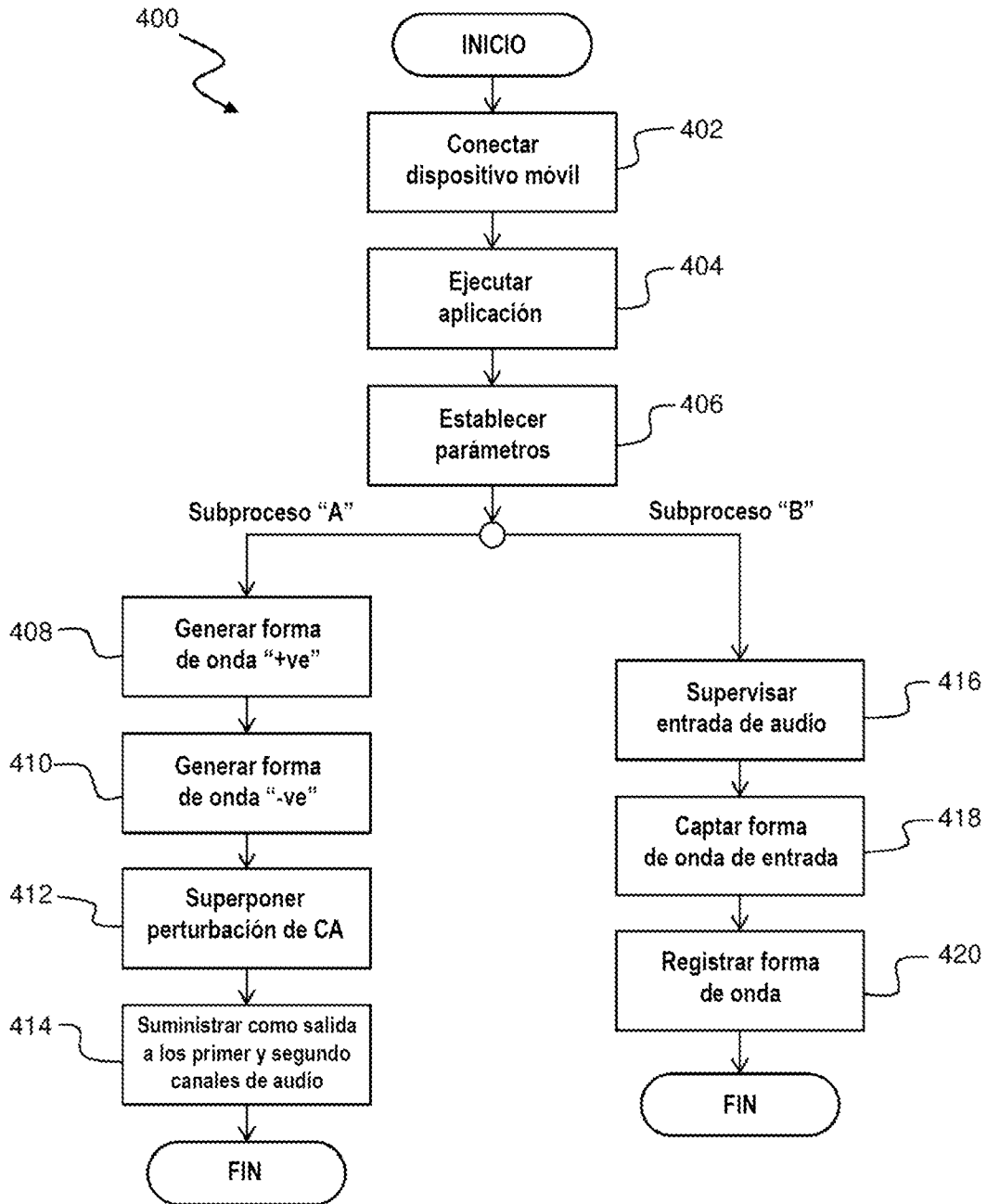


Figura 4

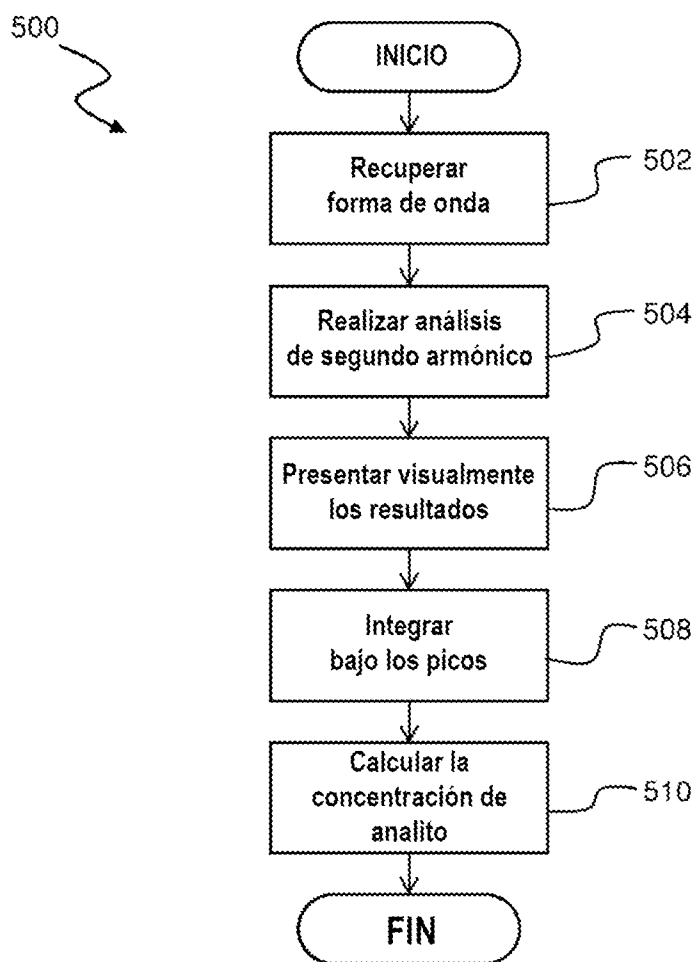


Figura 5

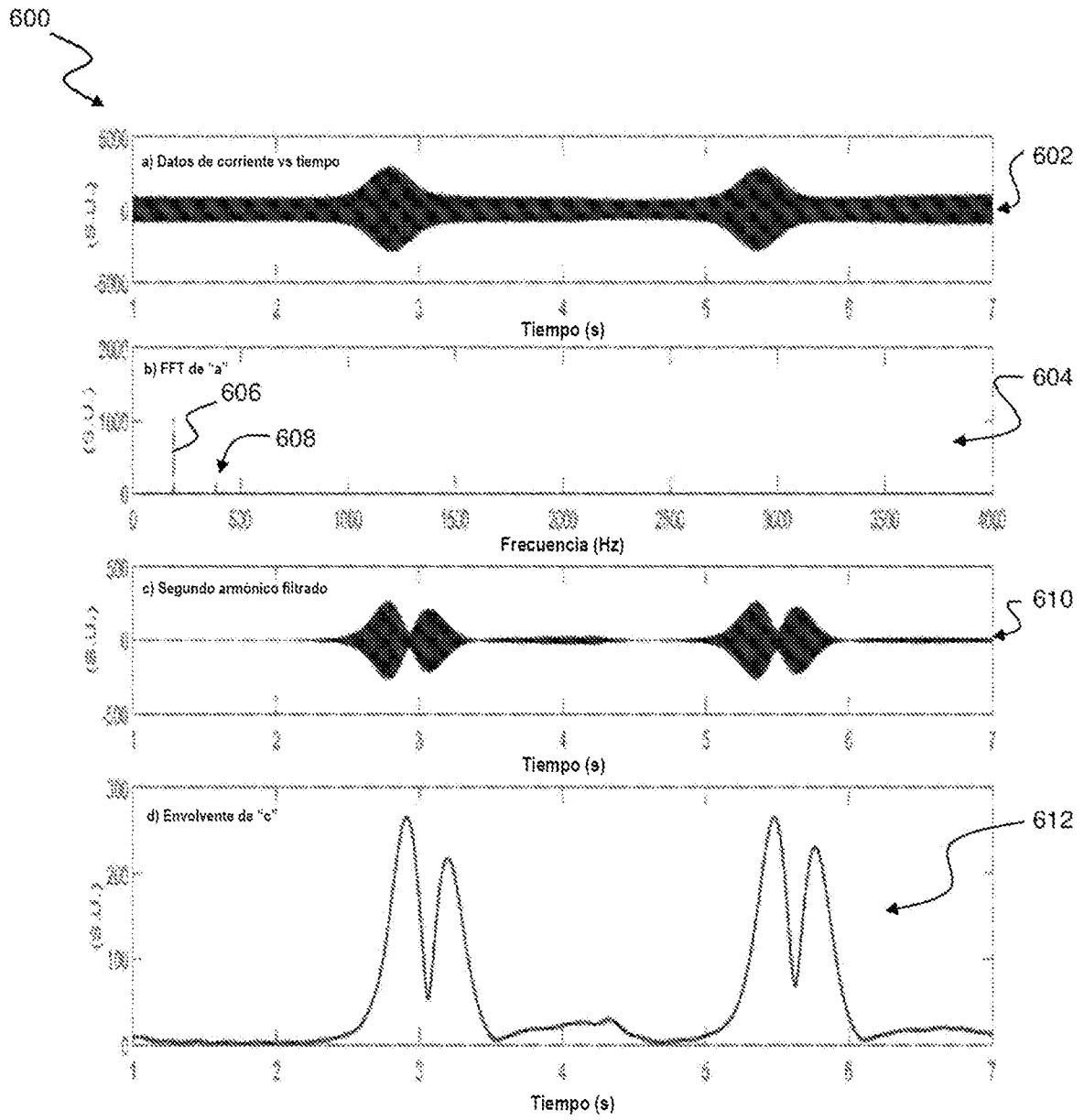


Figura 6

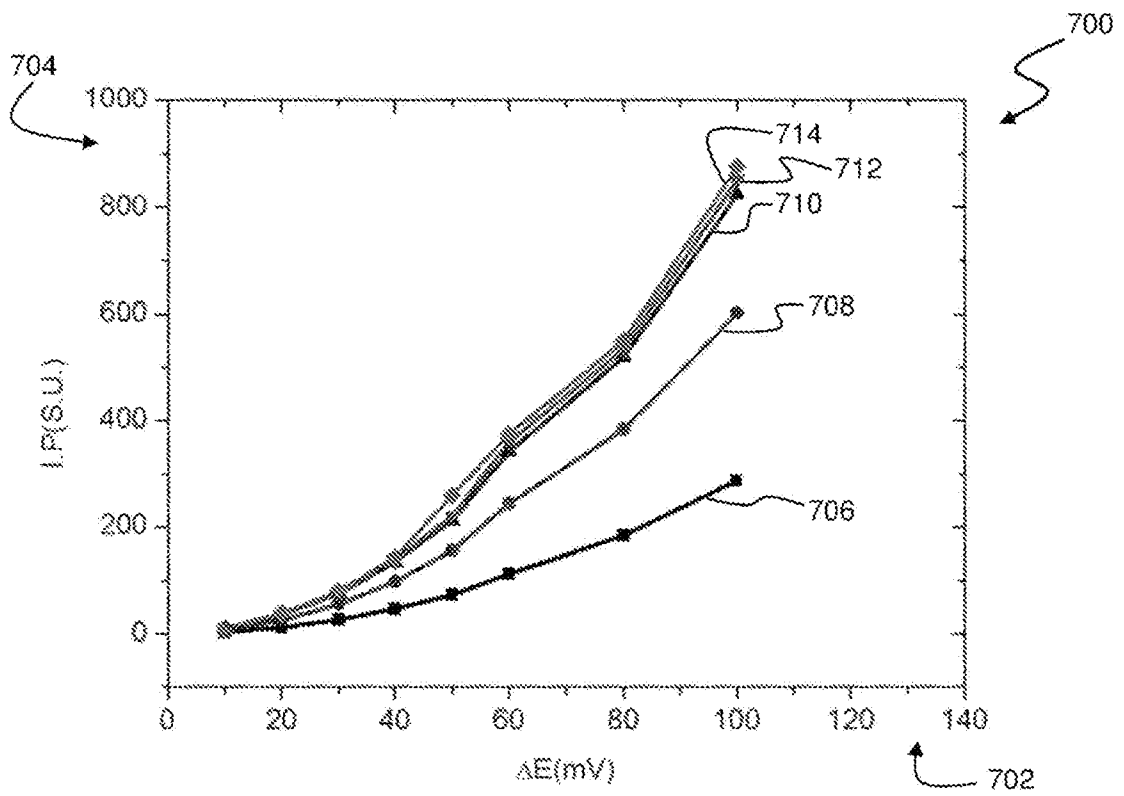


Figura 7

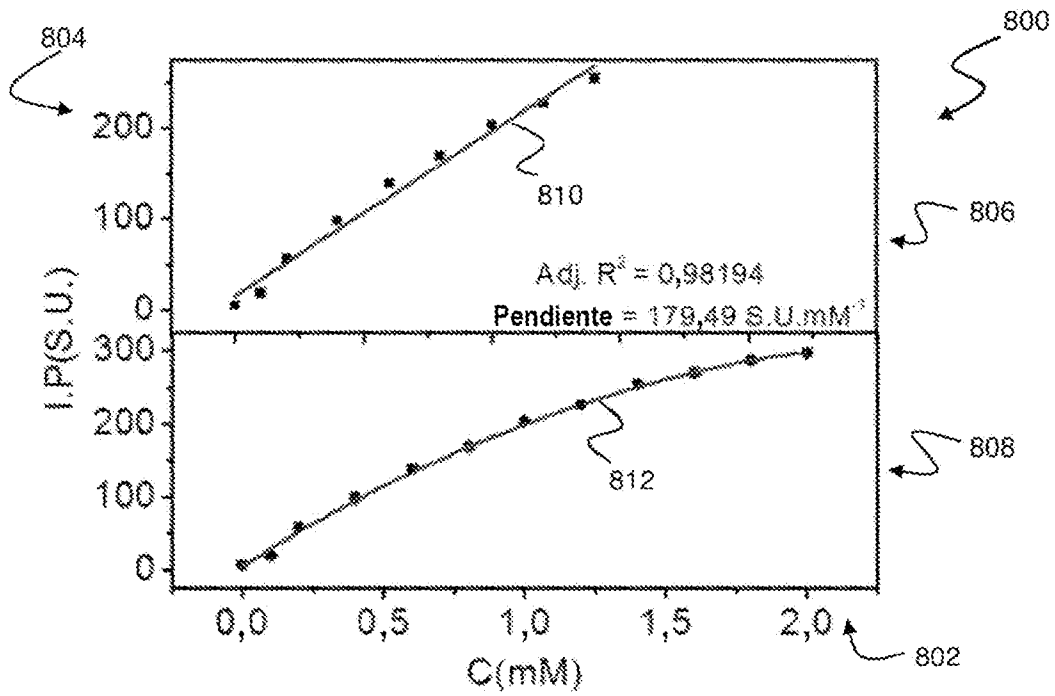


Figura 8A

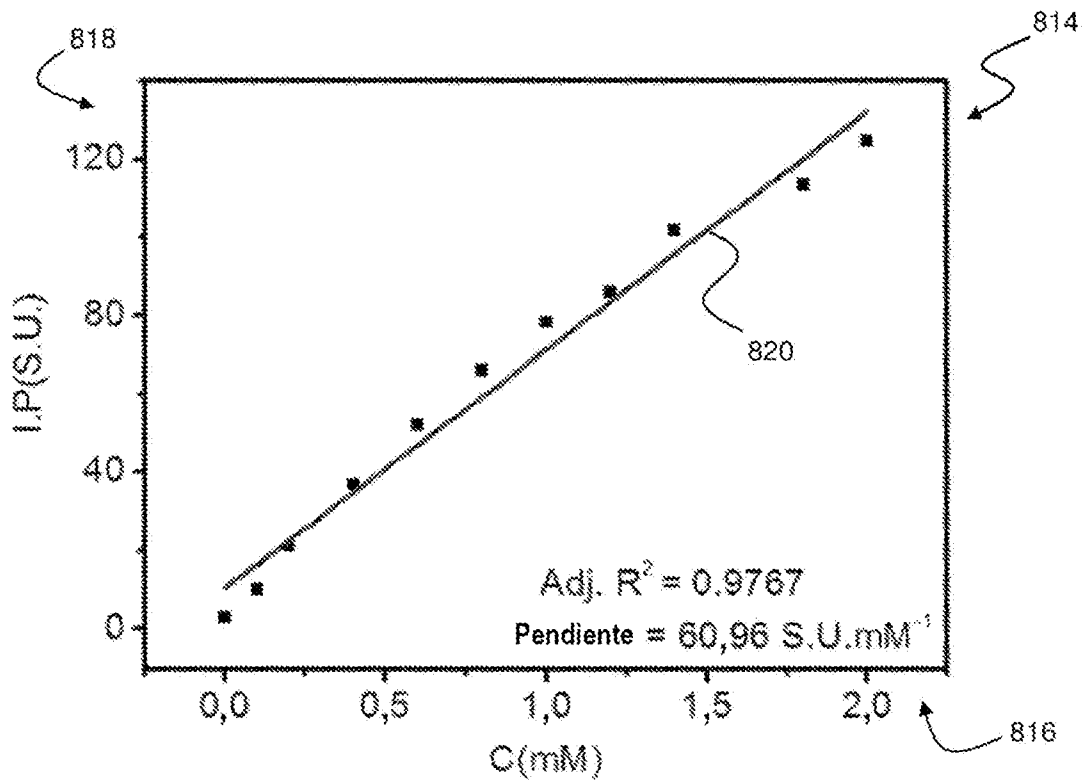


Figura 8B