

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
12 de abril de 2018 (12.04.2018)

(10) Número de publicación internacional
WO 2018/065656 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:
A61B 5/00 (2006.01) *C12Q 1/00* (2006.01)
G01N 33/84 (2006.01)

(71) Solicitante: CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; C/ Serrano, 117, 28006 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2017/070656

(72) Inventores: BALDI COLL, Antoni; INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA DE BARCELONA (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, César; INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA DE BARCELONA (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). CÓRCOLES PERPIÑAN, Emma Paola; INSTITUTO DE MICROELECTRÓNICA DE BARCELONA (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), 08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
09 de octubre de 2017 (09.10.2017)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 201631304 07 de octubre de 2016 (07.10.2016) ES

(54) Title: SENSOR FOR SWEAT

(54) Título: SENSOR PARA SUDOR

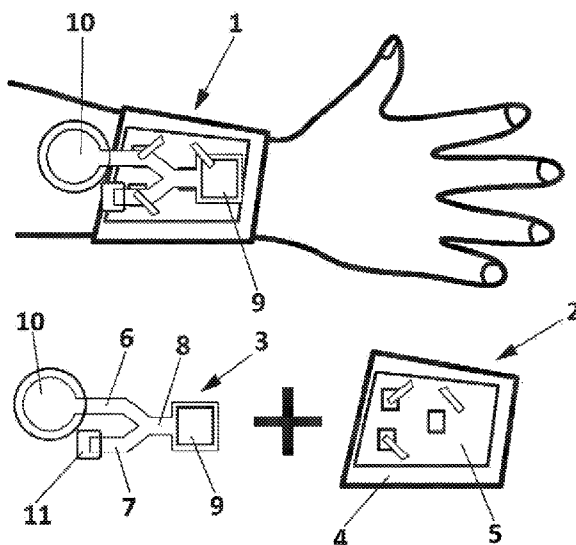


FIG. 1

(57) Abstract: The present invention relates to a sensor (1) for measuring pH and the concentration of different analytes in a sweat sample from an individual. More specifically, the sensor (1) can be worn by an individual to carry out measurements continually, and comprises a support (2) that can be connected to fluid-transporting means (3) for transporting and analysing the sweat by means of at least a first ion-selective transistor (13), a second ion-selective transistor (14) and an electrochemical sensor (15), which are in contact with various parts of the fluid-transporting means (3).

(57) Resumen: El objeto de la presente invención es un sensor (1) para medir el pH y medir la concentración de diversos analitos en una muestra de sudor de un individuo. Más concretamente, este sensor (1) es portable por un individuo para realizar medidas de



WO 2018/065656 A1

(74) **Mandatario:** PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén Dario, 4, 28010 Madrid (ES).

(81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

forma continua, y comprende un soporte (2) vinculable con unos medios de transporte de fluidos (3) para transportar y analizar el sudor mediante al menos un primer transistor selectivo de iones (13), un segundo transistor selectivo de iones (14) y un sensor electroquímico (15) que se encuentran en contacto con diferentes partes de los medios de transporte de fluidos (3).

SENSOR PARA SUDOR**DESCRIPCIÓN****5 OBJETO DE LA INVENCION**

El objeto de la presente invención es un sensor para medir el pH y medir la concentración de diversos analitos en una muestra de sudor de un individuo.

10 Más concretamente, este sensor está destinado a ser portado por el individuo, de modo que el sensor esté en contacto con la piel del usuario para absorber el sudor y medir el pH y la concentración de analitos tales como glucosa, ácido láctico, alanina, o electrolitos como cloruros, sodio o potasio.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad, existe un importante incremento del número de individuos que realizan deporte, o que presentan enfermedades que deben ser monitorizadas, y que requieren de sistemas o métodos que determinen parámetros biológicos de su cuerpo.

20

Estos sistemas y métodos están basados principalmente en el análisis de los gases espirados, o en análisis de componentes químicos en sangre, para establecer el estado físico del individuo.

25 Recientemente, han aparecido nuevos dispositivos o métodos destinados a determinar estos parámetros biológicos de una forma no invasiva, a través del sudor del individuo.

Un ejemplo de estos dispositivos se muestra en el documento US2015057515A1 que describe un dispositivo que recoge y analiza una pluralidad de muestras de sudor que
30 previamente se han recogido durante un período de tiempo discreto para permitir el análisis de biomarcadores en sangre en relación con el tiempo. Para realizar el análisis de los biomarcadores utiliza un único sensor seleccionado de entre un condensador químico, un transistor efecto de campo químico, un electrodo selectivo de iones, un sensor basado en espectroscopia de impedancia eléctrico-química y un potencióstato
35 electroquímico. A pesar de esto, cuando este dispositivo utiliza sensores

potenciométricos, incluye un electrodo de referencia (por ejemplo Ag/AgCl) para realizar las medidas. Este electrodo de Ag/AgCl presenta interferencias con los cloruros de la muestra si no tiene una solución interna de concentración constante. Adicionalmente, aunque tenga dicha solución interna, dicha solución interna es difícil de integrar en propio dispositivo, así como de conseguir que dure un tiempo largo de medida sin contaminarse. Adicionalmente, el dispositivo que se describe en este documento está limitado a la medida directa de los biomarcadores.

Otro ejemplo de estos dispositivos queda reflejado en el documento WO2007146047A1 que divulga parches, sistemas y métodos para medir la glucosa en el sudor. Una realización preferente de este documento es un parche para monitorizar en tiempo real la concentración de glucosa en sudor. Para ello utiliza glucosa oxidasa (GOx) como reactivo. Más concretamente, este parche recoge el sudor almacenando en un depósito mediante una membrana permeable, y mide la concentración de peróxido obtenido de la reacción de la glucosa con el GOx. A pesar de esto, este dispositivo requiere de válvulas y bombas para realizar las diferentes operaciones que comprenden una medida, como por ejemplo para la adición de solución de GOx en la cámara donde están los electrodos de detección. Las válvulas y bombas son elementos difíciles de integrar en un espacio pequeño, y por tanto incrementan tanto la complejidad de fabricación del dispositivo como el precio de obtención y venta.

Por otro lado, la medida amperométrica por medio de la detección del peróxido de hidrógeno resultante de la reacción enzimática de la glucosa oxidasa es problemática porque se realiza a un potencial elevado al cual se pueden oxidar también otras especies presentes en el sudor y producir interferencias.

Además, el uso de un mediador como el ferrocianuro o el ferroceno está recomendado para la medición de glucosa; la mayoría de medidores de glucosa presentes en el mercado usan mediadores, ya que permite reducir mucho el potencial de detección de la glucosa. El mediador no puede estar inmovilizado ya que, una vez haya reaccionado, se tiene que difundir hasta el electrodo de trabajo para poder ser detectado.

Como se ha mencionado anteriormente, en la bibliografía se pueden encontrar dispositivos que pueden medir la concentración de iones en el sudor. Más concretamente, estos dispositivos están basados en el uso de al menos un electrodo

selectivo y de un electrodo de referencia de Ag/AgCl para medir la concentración de iones de en el sudor con la intención de, por ejemplo, detectar signos de deshidratación en individuos durante el ejercicio físico. A pesar de esto, es conocido que los dispositivos que usan electrodos de referencia de Ag/AgCl no son precisos porque sufren de 5 interferencias debido a las variaciones en concentración de cloruros. Debido a esto, algunos de estos dispositivos comprenden una estructura adicional sobre el electrodo de Ag/AgCl que se forma depositando un hidrogel que contiene una concentración conocida de sales para que este electrodo se comporte como un electrodo de referencia con electrolito interno. Este hidrogel convierte al dispositivo en una solución poco práctica de 10 fabricar y con un tiempo de vida muy limitado, ya que el hidrogel se puede secar o las sales se pueden agotar. Además, es conocido que el hidrogel introduce interferencias debido al potencial de Donan que se establece entre el interior y el exterior de dicho material, y el cual depende de la concentración de sales en la solución contenida.

15 Por tanto, es necesario desarrollar nuevos sensores para la detección de analitos y del pH que resuelvan los problemas técnicos anteriormente mencionados.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a un sensor portable por un individuo para medir de forma continua un pH y una concentración de analitos en el sudor de un individuo, donde el sensor comprende un soporte vinculable con unos medios de transporte de fluidos para transportar y analizar el sudor.

25 Más concretamente los medios de transporte de fluidos comprenden:

- un primer microcanal con una primera entrada y una primera salida, donde la primera entrada está destinada a comprender el sudor,
- un segundo microcanal con una segunda entrada y una segunda salida, donde la segunda entrada está destinada a comprender una composición referencia,
- 30 • un tercer microcanal con una tercera entrada y una tercera salida, donde la tercera entrada está vinculada con la primera y la segunda salida, y
- una almohadilla absorbente vinculada con la tercera salida y destinada a producir el desplazamiento del sudor a través del primer microcanal, y de la composición de referencia a través del segundo microcanal; y destinada a mezclar el sudor 35 con la composición de referencia a lo largo del tercer microcanal.

Mientras que el soporte comprende:

- un primer transistor selectivo de iones destinado a contactar con el primer microcanal para realizar una primera medida de pH del sudor,
- 5 • un segundo transistor selectivo de iones destinado a contactar con el segundo microcanal para realizar una segunda medida que comprende el valor de del pH de la composición de referencia, y
- 10 • un sensor electroquímico destinado a contactar con el tercer microcanal para realizar una tercera medida que comprende el valor de la concentración de al menos un producto obtenido de la reacción entre el sudor y la composición de referencia, y
- 15 • una unidad de procesado vinculada con el sensor electroquímico y con el primer y el segundo transistor, donde a partir de la primera y la segunda medida la unidad de procesado calcula diferencialmente el pH del sudor, y a partir de la tercera medida la unidad de procesado calcula el valor de la concentración de analitos del sudor.

En la presente invención, preferentemente se entiende por "pH del sudor" como la concentración de iones hidrógeno en el sudor.

20 En la presente invención, se entiende por "analitos del sudor" a aquellos compuestos que se detectan, como son glucosa, lactato o alanina. La concentración de cada uno de los analitos en el sudor se relaciona directamente con la concentración de los productos de las reacciones del sudor con la composición de referencia.

25 Preferentemente, cada microcanal presenta un ancho comprendido entre 0.5 mm a 4 mm, un grosor de 0.01 a 0.5 mm y una longitud entre 0.5 mm a 100 mm y el material que los constituye presenta una porosidad entre el 10% al 90%.

Opcionalmente, este soporte comprende una unidad de memoria para almacenar el valor
30 del pH del sudor y el valor de la concentración de los analitos del sudor.

Adicionalmente, el soporte comprende una unidad de transmisión de datos vinculada con la unidad de procesado para establecer una comunicación con un dispositivo externo que representa y/o almacena el valor del pH del sudor y el valor de la concentración de los
35 analitos del sudor.

Preferentemente, el dispositivo externo es una tablet, ordenador o teléfono inteligente.

Opcionalmente, el soporte comprende una unidad de visualización para representar el valor del pH del sudor y la concentración de los analitos del sudor.

5

Preferentemente, el soporte comprende una placa de circuito impreso que a su vez comprende el primer y el segundo transistor selectivo de iones, el sensor electroquímico, la unidad de transmisión de datos y la unidad de procesado.

10 Adicionalmente, el soporte comprende un primer medio de sujeción vinculado con el circuito impreso para fijar, de forma removible, el sensor a una parte del cuerpo del individuo, donde cuando el sensor está en uso la primera entrada se encuentra en contacto con la piel del usuario permitiendo a la primera entrada comprender el sudor del individuo. Asimismo, el soporte incorpora un segundo medio de sujeción vinculado con el
15 circuito impreso para fijar, de forma removible, los medios de transporte de fluidos al circuito impreso.

Preferentemente, el primer, el segundo y el tercer microcanal forman un único cuerpo desechable y están realizados con un material con propiedades absorbentes que hacen
20 que tanto el sudor como la composición de referencia se transporten por capilaridad desde la primera y la segunda entrada hasta la tercera salida, y que haga que en el tercer microcanal el sudor y la composición de referencia se mezclen por difusión.

El material con propiedades absorbentes es seleccionado de entre papel, celulosa, nitrocelulosa, polifluoruro de vinilideno, polisulfona, nylon, y una combinación de los
25 anteriores.

Preferentemente, la composición de referencia comprende:

- 30 a) sales hidrolíticamente activas seleccionadas de entre fosfato de sodio y cloruro sódico, y
- b) al menos un reactivo enzimático seleccionado de la lista que consiste en glucosa oxidasa, peroxidasa, lactato oxidasa, peroxidasa, alanina deshidrogenasa, diaforasa, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) y una combinación de los anteriores, y
- 35 c) al menos un mediador seleccionado de la lista que consiste en ferroceno o

hexaminorutenio (III).

Preferentemente, el producto de la reacción entre el sudor y la composición de referencia comprende la reacción del sudor con los reactivos enzimáticos y/o los mediadores y es
5 peróxido de hidrógeno, alanina deshidrogenasa, diaforasa, catión ferricinio, o catión hexaminorutenio (II).

Esta composición de referencia está comprendida en forma deshidratada en un contenedor absorbente que está en contacto con la segunda entrada, de modo que
10 cuando el sensor está en uso, el sudor se desplaza desde la primera entrada hasta llegar a la segunda entrada, de manera que la composición de referencia se disuelve en el sudor y cuando el segundo microcanal está totalmente mojado se humedece la composición de referencia y se establece un gradiente de concentración de la composición de referencia que se desplaza por difusión hasta la segunda salida y luego
15 es arrastrada por el flujo del sudor hasta la almohadilla absorbente.

Alternativamente, la composición de referencia está comprendida en forma líquida en un recipiente, donde este recipiente está en contacto con la segunda entrada, de modo que
20 cuando el sensor está en uso, el recipiente libera la composición de referencia, que se desplaza desde la segunda entrada hasta la almohadilla absorbente.

Opcionalmente, la primera entrada comprende un parche con una primera capa de material con propiedades absorbentes para contactar con la piel del individuo, una
25 segunda capa de material adhesivo para fijar la primera capa a la piel del individuo y una tercera capa de material aislante para cubrir la segunda capa.

Preferentemente, el primer y el segundo transistor selectivo de iones miden pH del sudor mediante la medida de los cambios de una tensión umbral del transistor producidos por
30 las variaciones de la concentración de iones hidrogeno presentes en el sudor y que están en contacto con el dieléctrico de la puerta. Preferentemente, el segundo transistor selectivo de iones está en contacto con las sales hidrolíticamente activas de la composición de referencia que están en una concentración estable.

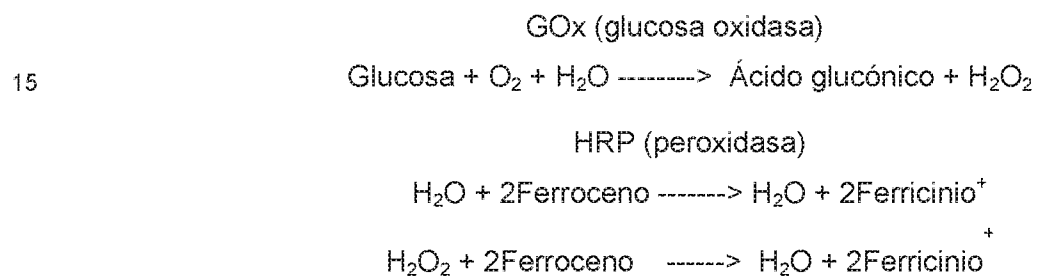
Más concretamente, el primer transistor selectivo de iones es un transistor selectivo de
35 iones de medida (ISFET) y el segundo transistor selectivo de iones de referencia

(REFET) para obtener una medida diferencial del pH del sudor y obtener medidas altamente fiables.

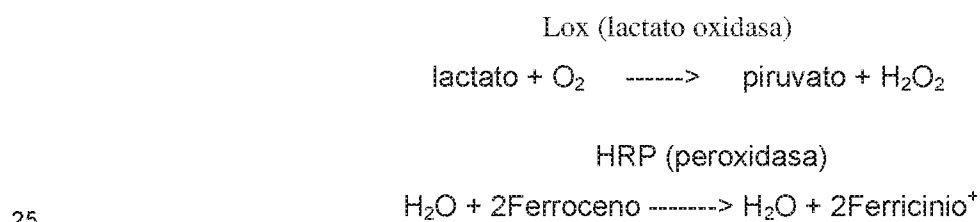
Cabe destacar que el peróxido de hidrogeno es un producto de la reacción de la glucosa del sudor con la glucosa oxidasa, que el catión ferricinio es el producto de la reacción del peróxido de hidrógeno generado en la reacción anterior con la peroxidasa y que el hexaminorutenio (II) es el producto de las reacciones entre la alanina y la alanina deshidrogenasa en presencia de nicotinamida adenina dinucleotido en forma oxidada NAD⁺ y la reacción acoplada de este con la diaforasa.

10 Más concretamente, estas reacciones son las siguientes:

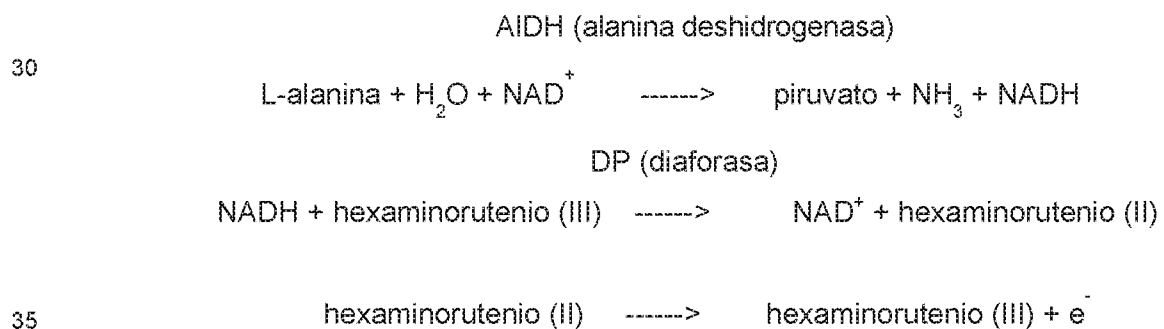
Glucosa:



20 Ácido láctico:



Alanina:



Las medidas de ácido láctico, cloruros y alanina son indicativas de bajos niveles de oxígeno en sangre, estadios de deshidratación y daño muscular, respectivamente.

Opcionalmente, los medios de transporte de fluidos comprenden varios segundos microcanales, de modo que cada segundo microcanal transporta una composición de referencia distinta, por ejemplo uno de estos segundos microcanales estaría destinado a las sales hidrolíticamente activas, otro para los enzimas, y otro para los mediadores. De este modo, se pueden optimizar las dimensiones de cada segundo microcanal y controlar la velocidad del flujo.

10

Opcionalmente, las enzimas están inmovilizadas en el tercer canal, para reducir el uso de enzimas.

15

De este modo se obtiene un nuevo sensor de alta sensibilidad que permite medir el pH del sudor de forma continua y la concentración de analitos del sudor continuamente durante un periodo prolongado de tiempo que puede llegar a varias horas, a diferencia de los dispositivos del estado de la técnica que suelen estar diseñado para un único uso o para medidas discretas en el tiempo.

20

Adicionalmente, este nuevo sensor presenta una mejor sensibilidad debido al uso de dos transistores selectivos de iones, donde uno mide el pH del sudor y el otro mide el pH de la composición de referencia que tiene un pH constante. De este modo, no solo se mejora la sensibilidad sino que también se evitan los problemas derivados de utilizar electrodos de Ag/AgCl en presencia de un alto contenido y variabilidad de cloruros en el sudor lo cual dificulta la obtención de resultados fiables.

25

La división del sensor en dos partes acoplables, una que contiene medios para transportar fluidos y que es desechable, y otra, no desechable, que contiene el soporte y los dispositivos electroquímicos y la electrónica, hace más asequible económicamente el uso frecuente del sensor.

30

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo

35

preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

5 Figura 1.- Muestra una vista esquemática de una realización preferente del sensor.

Figura 2.- Muestra una vista esquemática del soporte del sensor.

Figura 3.- Muestra una gráfica de un primer ejemplo de medida mediante el sensor.

10

Figura 4.- Muestra una gráfica de un segundo ejemplo de medida mediante el sensor.

Figura 5.- Muestra una gráfica de un tercer ejemplo de medida mediante el sensor.

15 **REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

En una realización preferente de la invención, el sensor (1) se utiliza para medir de forma continua un pH y una concentración de diversos analitos en sudor, de un individuo mientras realiza deporte.

20

Este sensor (1) está diseñado para ser portado, o ajustado, en accesorios, y/o ropa, manteniéndose así en contacto con la piel del individuo para medir de forma continua el pH y la concentración de ciertos analitos del sudor del individuo, y así producir un diagnóstico temprano de posibles adversidades de la salud.

25

Más concretamente, tal como se muestra en la figura 1, el sensor (1) comprende un soporte (2) vinculable con unos medios de transporte de fluidos (3) para transportar y analizar el sudor. Este soporte (2) comprende un primer medio de sujeción (4), tal como un brazalete, para fijar, de forma removible, el sensor a una muñeca del individuo, así como un segundo medio de sujeción (5), para fijar, de forma removible, los medios de transporte de fluidos (3) al sensor (1), debido a que dichos medios de transporte de fluidos (3) son desechables y están compuestos de una tira de papel en forma sensiblemente de Y.

30

Cabe destacar, que ambas partes son fácilmente alineadas y encajadas a presión con 4

postes en los orificios correspondientes de una PCB.

El soporte contiene unas sujeciones que aseguran el buen contacto y alineamiento del papel con los chips en el lector.

5

Más concretamente, los medios de transporte de fluidos (3) comprenden: un primer microcanal (6), un segundo microcanal (7), un tercer microcanal (8) y una almohadilla absorbente (9).

10 El primer microcanal (6) comprende una primera entrada y una primera salida, donde la primera entrada está vinculada con un parche (10) destinado a ser fijado en la piel del individuo para contactar y absorber el sudor. De este modo, cuando el sensor (1) está en uso, el sudor se desplaza desde la primera entrada hasta la almohadilla absorbente (9).

15 Más concretamente, el segundo microcanal (7) comprende una segunda entrada y una segunda salida, donde la segunda entrada está vinculada con un recipiente (11), tal como un "blister", que a su vez contiene una composición de referencia con reactivos enzimáticos en forma líquida, y la segunda salida está vinculada con la primera salida del primer microcanal (6). De este modo, cuando el sensor (1) está en uso, el individuo
20 presiona el recipiente (11) que libera la composición de referencia y esta se desplaza desde la segunda entrada hasta la almohadilla absorbente (9).

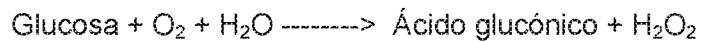
El tercer microcanal (8) comprende una tercera entrada y una tercera salida, donde la tercera entrada está vinculada con la primera y la segunda salida, y la tercera salida está
25 vinculada con la almohadilla absorbente (9). De este modo, cuando el sensor (1) está en uso, la almohadilla absorbente (9) produce el desplazamiento del sudor a través del primer microcanal, y de la composición de referencia a través del segundo microcanal; y dicho sudor y dicha composición de referencia se mezclan por difusión a lo largo del tercer microcanal. Más concretamente, la almohadilla absorbente (9) mantiene
30 continuamente el bombeo por capilaridad del sudor y de la composición de referencia.

Preferentemente, la composición de referencia comprende sales hidrolíticamente activas, glucosa oxidasa entre 8 y 640 U/ml, peroxidasa entre 64 y 2560 U/ml y ferroceno entre 2.5 y 10 mM. De este modo, la composición de referencia es un tampón de pH 7 que también
35 contiene enzimas y mediadores, preferente mediadores redox, que dirige el

bioreconocimiento y la transducción de las especies bioquímicas. En esta realización preferente estas enzimas y mediadores reaccionan con la glucosa del sudor, obteniendo una reacción química completa resultante de la mezcla total del sudor con la composición de referencia de la siguiente manera:

5

GOx (glucosa oxidasa)



HRP (peroxidasa)



10



15

De este modo, se obtiene que la relación entre el ferricinio, el peróxido de hidrogeno y la glucosa es de 2:1:1, y por tanto el sensor (1) puede monitorizar el nivel de glucosa del individuo.

20

Para monitorizar dicho pH y el nivel de glucosa, tal y como se muestra en la figura 2, el soporte (2) comprende una placa de circuito impreso (12) que a su vez comprende un primer y un segundo transistor selectivo de iones (13, 14), un sensor electroquímico (15) con tres electrodos, y una unidad de transmisión de datos (17), todos ellos vinculados con una unidad de procesado (16).

25

El primer transistor selectivo de iones (13) está destinado a contactar con el primer microcanal (6) para realizar una primera medida que comprende el valor de pH del sudor, mientras que el segundo transistor selectivo de iones (14) está destinado a contactar con el segundo microcanal (7) para realizar una segunda medida que comprende el valor de del pH de la composición de referencia. De este modo, el primer transistor selectivo de iones (13) es un transistor selectivo de iones de medida (ISFET), mientras que el segundo transistor selectivo de iones (14) es un transistor selectivo de iones de referencia (REFET), produciendo resultados altamente fiables.

30

Alternativamente, el primer transistor selectivo de iones (13) es un ISFET con una membrana selectiva que permite detectar otros iones, diferentes a los iones de hidrógeno, tal como cloruros, sodio, potasio o calcio.

35

Alternativamente, el soporte (2) comprende una pluralidad de primeros transistores selectivos de iones (13) de manera que se puede medir simultáneamente la concentración varios iones en el primer microcanal (6).

5 Cabe destacar que la polarización de la puerta del primer y el segundo transistor selectivo de iones (13, 14) se realiza con un electrodo común que esté en contacto con la mezcla de sudor y composición de referencia en estado líquido, por ejemplo uno de los electrodos del sensor electroquímico (15).

10 Más concretamente, el sensor electroquímico (15) está destinado a contactar con el tercer microcanal (8) para realizar una tercera medida de la concentración de productos seleccionados de entre peróxido de hidrógeno y el catión ferricinio.

Por otro lado, a partir de la primera y la segunda medida, la unidad de procesado (16)
15 calcula diferencialmente el pH del sudor, y a partir de la tercera medida, la unidad de procesado (16) calcula el valor de la concentración de glucosa.

La unidad de transmisión de datos (17) conforma una red inalámbrica, preferentemente tipo bluetooth, con un dispositivo externo como una Tablet, ordenador o teléfono
20 inteligente, no representado, para que represente y/o almacena el valor del pH del sudor y el valor de la concentración de productos seleccionados de entre peróxido de hidrógeno catión ferricinio, y catión hexaminorutenio (II).

Cabe destacar que soporte (2) comprende un sistema de alimentación eléctrica que
25 alimenta: al primer y el segundo transistor selectivo de iones (13, 14), al sensor electroquímico (15), a la unidad de transmisión de datos (17), y a la unidad de procesado (16). Adicionalmente, el soporte (2) comprende una unidad de regulación eléctrica, vinculada con dicho sistema de alimentación eléctrica que provee los potenciales adecuados para que las reacciones químicas completas ocurran.

30

Ejemplos de medida

Mediante esta realización preferente, se han realizado una serie de medidas para demostrar el correcto funcionamiento del sensor (1), así como con comprobar que puede
35 realizar medidas superiores a una hora.

Cabe destacar que estas medidas se han realizado considerando que un individuo cuando hace ejercicio produce de media una cantidad de $1\mu\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$, de este modo el primer, el segundo y el tercer microcanal (6, 7, 8) deben tener 2 mm de ancho y 4 cm de longitud para generar un flujo de $2\mu\text{L}/\text{min}$ de este modo el parche (10) presenta un área de al menos 2cm^2 . Cabe destacar que el primer, el segundo y el tercer microcanal (6, 7, 8) están realizados en papel Whatman No.1.

Un primer ejemplo de medida se muestra en la figura 3 y representa de forma continua en el tiempo la diferencia de potencial entre la primera y la segunda medida (mV) durante un periodo de 3000 s.

Un segundo ejemplo de medida se muestra en la figura 4 y representa de forma continua en el tiempo la relación entre la corriente (mA) de la tercera medida y la concentración de glucosa en el sudor (mM) durante un periodo de 12000 s.

Un tercer ejemplo de medida se muestra en la figura 5 y representa de forma continua en el tiempo la diferencia de potencial entre la primera y la segunda medida (mV) para diferentes valores de pH del sudor, y la corriente (A) de la tercera medida para diferentes concentraciones de glucosa en el sudor (mM) durante un periodo de 5000 s.

En otra realización preferente, no representada, la composición de referencia está comprendida en forma deshidratada en un contenedor absorbente, que está en contacto con la segunda entrada, de modo que cuando el sensor está en uso, el sudor se desplaza desde la primera entrada hasta llegar a la segunda entrada, de manera que la composición de referencia se disuelve en el sudor y cuando el segundo microcanal está totalmente mojado se establece un gradiente de concentración por difusión de la composición de referencia, que se desplaza hasta la segunda salida y luego es arrastrada por el flujo del sudor hasta la almohadilla absorbente.

REIVINDICACIONES

1.- Sensor (1) portable por un individuo para medir de forma continua el pH y la concentración de analitos en sudor de un individuo, donde el sensor (1) comprende un soporte (2) y unos medios de transporte de fluidos (3) para transportar y analizar el sudor, y vinculables con el soporte (2), estando el sensor (1) caracterizado porque:

- los medios de transporte de fluidos (3) comprenden:
 - un primer microcanal (6) con una primera entrada y una primera salida, donde la primera entrada está destinada a comprender el sudor,
 - al menos un segundo microcanal (7) con una segunda entrada y una segunda salida, donde la segunda entrada está destinada a comprender una composición referencia,
 - un tercer microcanal (8) con una tercera entrada y una tercera salida, donde la tercera entrada está vinculada con la primera y la segunda salida, y
 - una almohadilla absorbente (9) vinculada con la tercera salida y destinada a producir el desplazamiento del sudor a través del primer microcanal, y de la composición de referencia a través del segundo microcanal; y destinada a mezclar el sudor con la composición de referencia a lo largo del tercer microcanal, y
- el soporte (2) comprende:
 - un primer transistor selectivo de iones (13) destinado a contactar con el primer microcanal (6) para realizar una primera medida del pH del sudor,
 - un segundo transistor selectivo de iones (14) destinado a contactar con el segundo microcanal (6) para realizar una segunda medida que comprende el valor del pH de la composición de referencia, y
 - un sensor electroquímico (15) destinado a contactar con el tercer microcanal (8) para realizar una tercera medida que comprende la concentración de al menos un producto obtenido de la reacción entre el sudor y la composición de referencia, y
 - una unidad de procesado (16) vinculada con el sensor electroquímico (15) y con el primer y el segundo transistor (13, 14), donde a partir de la primera y la segunda medida la unidad de procesado (16) calcula diferencialmente el pH del sudor, y a partir de la tercera medida la unidad

de procesado (16) calcula el valor de la concentración de los analitos del sudor.

2.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que el soporte (2) comprende una unidad de memoria para almacenar el valor del pH del sudor y el valor de la
5 concentración de los analitos del sudor.

3.- Sensor según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el soporte comprende una unidad de transmisión de datos (17) vinculada con la unidad de procesado (16) para establecer una comunicación con un dispositivo externo que representa y/o almacena el
10 valor del pH del sudor y el valor de la concentración de los analitos del sudor.

4.- Sensor según la reivindicación 3, caracterizado por que el dispositivo externo es una Tablet, ordenador o teléfono inteligente.

5.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que el soporte (2) comprende una
15 unidad de visualización para representar el valor del pH del sudor y la concentración de los analitos del sudor.

6.- Sensor según la reivindicación 3, caracterizado por que el soporte (2) comprende una
20 placa de circuito impreso, que a su vez comprende el primer y el segundo transistor selectivo de iones (13, 14), el sensor electroquímico (15), la unidad de transmisión de datos (17) y la unidad de procesado (16).

7.- Sensor según la reivindicación 6, caracterizado por que el soporte (2) comprende un
25 primer medio de sujeción (4) vinculado con el circuito impreso para fijar, de forma removible, el sensor (1) a una parte del cuerpo del individuo, donde cuando el sensor (1) está en uso la primera entrada se encuentra en contacto con la piel del usuario permitiendo a la primera entrada comprender una muestra continua de sudor del individuo.

30

8.- Sensor según la reivindicación 6, caracterizado por que el soporte (2) comprende un segundo medio de sujeción (5) vinculado con el circuito impreso para fijar, de forma removible, los medios de transporte de fluidos (3) al circuito impreso.

35 9.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que el primer, el segundo y el

tercer microcanal (6, 7, 8) forman un único cuerpo desechable y está realizados con un material con propiedades absorbentes.

10.- Sensor según la reivindicación 9, caracterizado por que el material con propiedades absorbentes es seleccionado entre al menos uno de los siguientes materiales: papel, celulosa, nitrocelulosa, polifluoruro de vinilideno, polisulfona, nylon, y una combinación de los anteriores.

11.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que la composición de referencia comprende:

- a) sales hidrolíticamente activas seleccionadas de entre fosfato de sodio y cloruro sódico, y
- b) al menos un reactivo enzimático seleccionado de la lista que consiste en: glucosa oxidasa, lactato oxidasa, peroxidasa, alanina deshidrogenasa, diaforasa, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) y una combinación de los anteriores y
- c) al menos un mediador seleccionado de la lista que consiste en ferroceno, o hexaminorutenio (III).

12.- Sensor según la reivindicación 11, caracterizado por que el producto de la reacción entre el sudor y los reactivos enzimáticos y/o los mediadores es peróxido de hidrógeno, catión ferricinio, o catión hexaminorutenio (II).

13.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que la composición de referencia está comprendida en forma deshidratada en un contenedor absorbente, donde este contenedor absorbente está en contacto con la segunda entrada, de modo que cuando el sensor (1) está en uso, el sudor se desplaza desde la primera entrada hasta llegar a la segunda entrada, de manera que la composición de referencia se disuelve en el sudor y cuando el segundo microcanal (7) está totalmente mojado se establece un gradiente de concentración por difusión de la composición de referencia que se desplaza hasta la segunda salida y luego es arrastrada por el sudor hasta la almohadilla absorbente (9).

14.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que la composición de referencia está comprendida en forma líquida en un recipiente (11), donde este recipiente (11) está en contacto con la segunda entrada, de modo que cuando el sensor (1) está en uso, el

recipiente (11) libera la composición de referencia que se desplaza desde la segunda entrada hasta la almohadilla absorbente (9).

5 15.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que la primera entrada comprende un parche (10) con una primera capa de material con propiedades absorbentes para contactar con la piel del individuo, una segunda capa de material de material adhesivo para fijar la primera capa a la piel del individuo y una tercera capa de materia aislante para cubrir la segunda capa.

10 16.- Sensor según la reivindicación 1, caracterizado por que los medios de transporte de fluidos (3) comprenden varios segundos microcanales (7), cada uno de los cuales transporta una composición de referencia distinta.

15 17.- Sensor según la reivindicación 16, caracterizado por que comprende tres segundos microcanales (7), donde uno de estos segundos microcanales (7) está destinado a sales hidrolíticamente activas, otro para enzimas, y otro para mediadores.

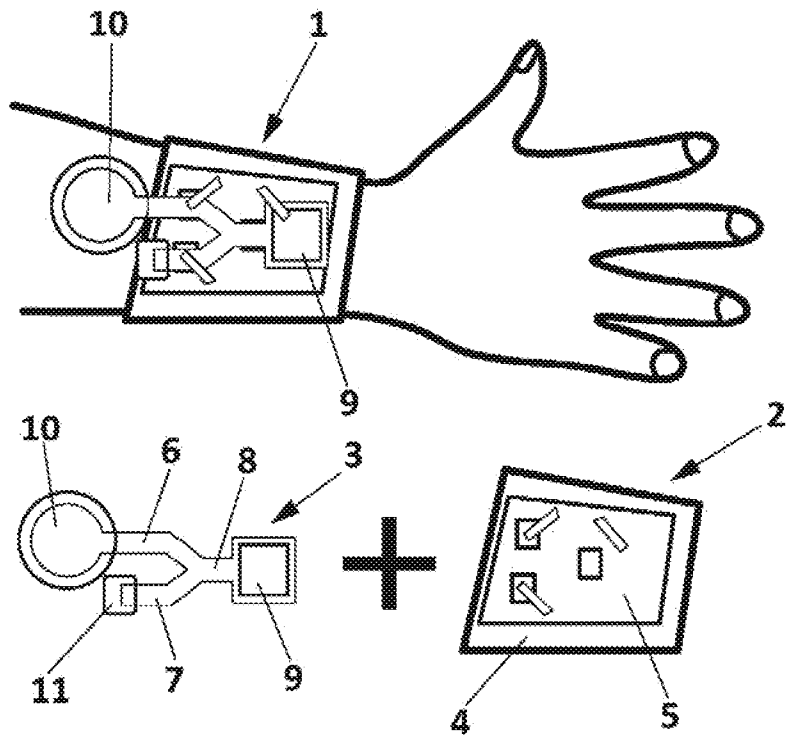


FIG. 1

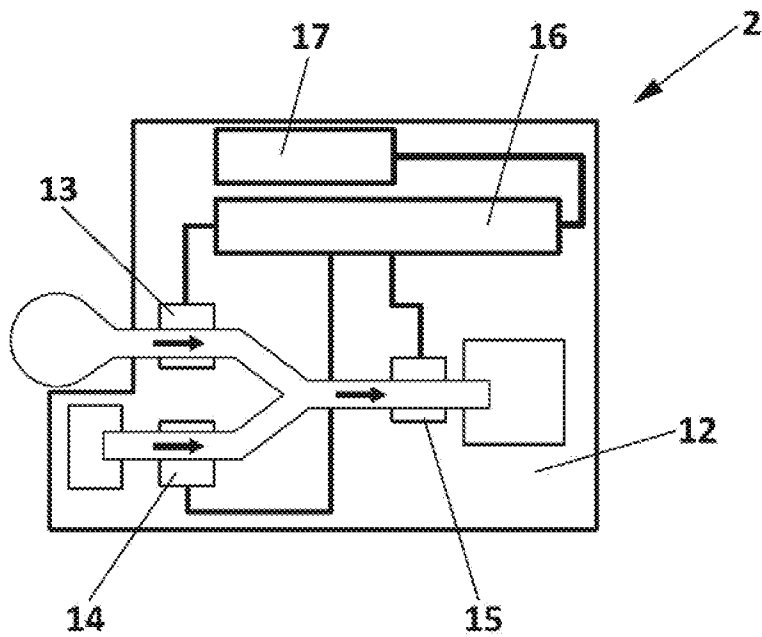


FIG. 2

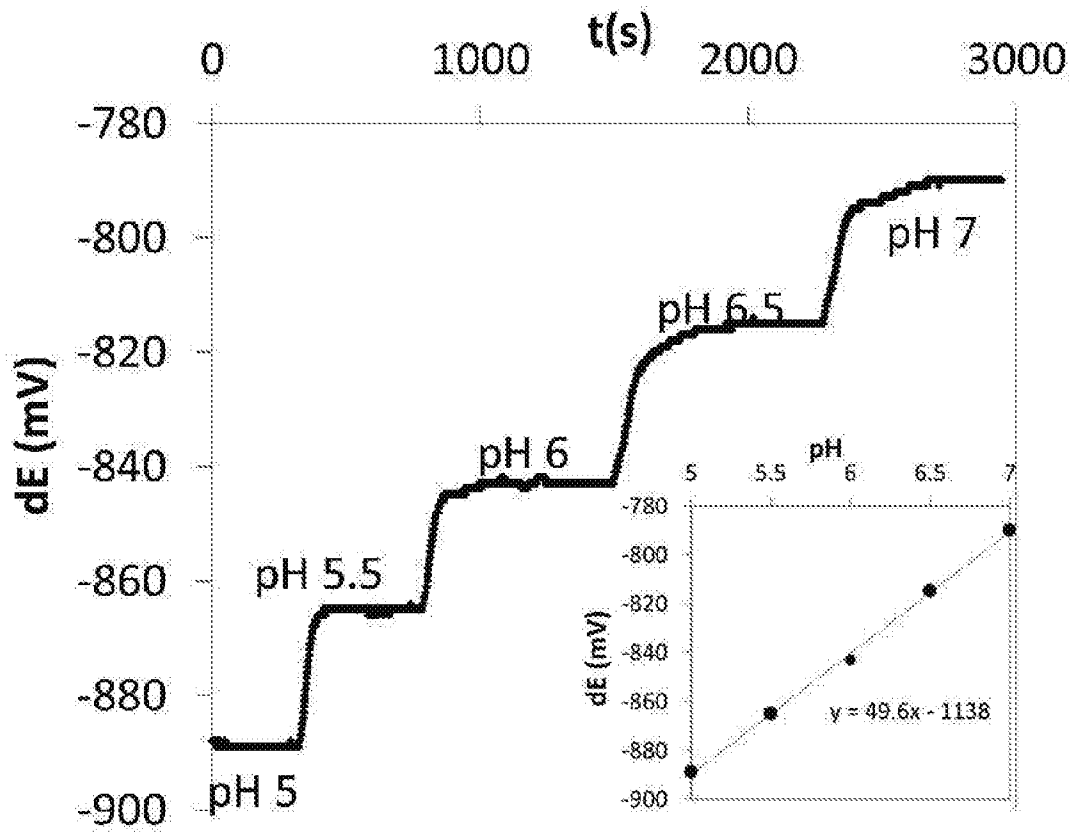


FIG. 3

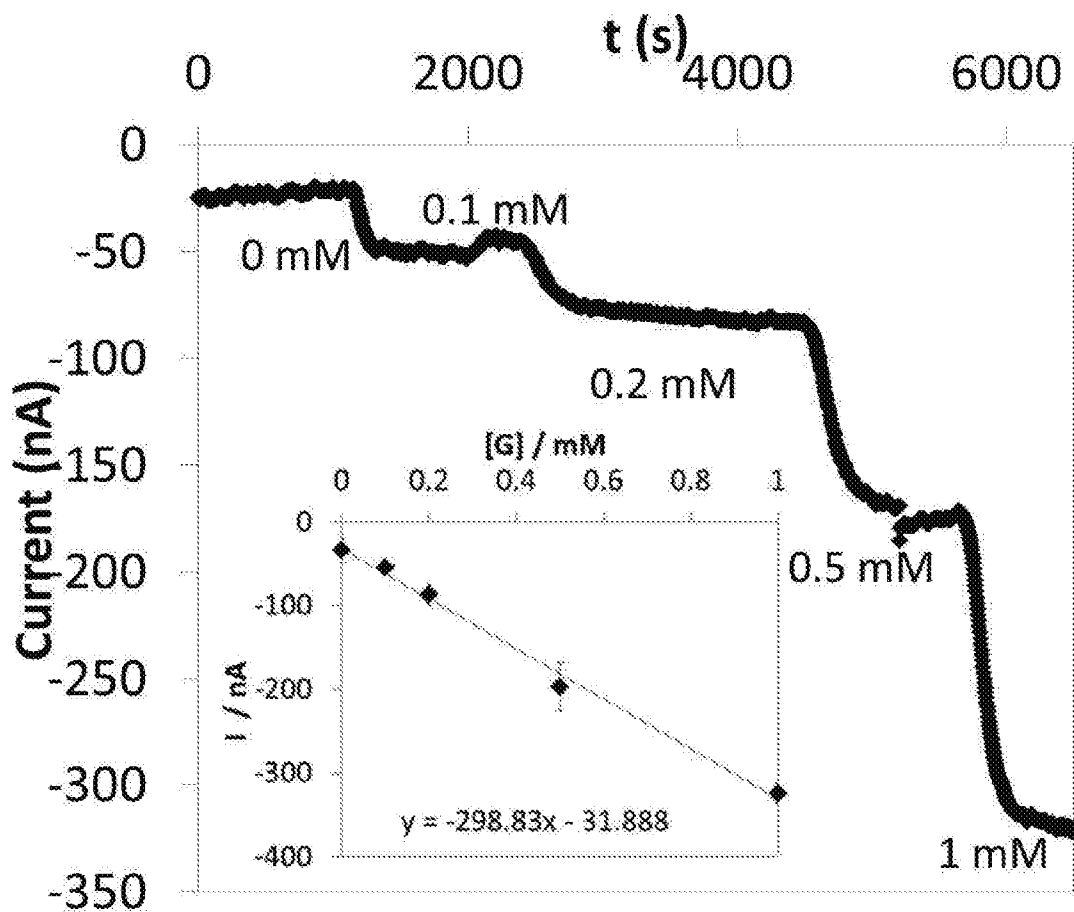


FIG. 4

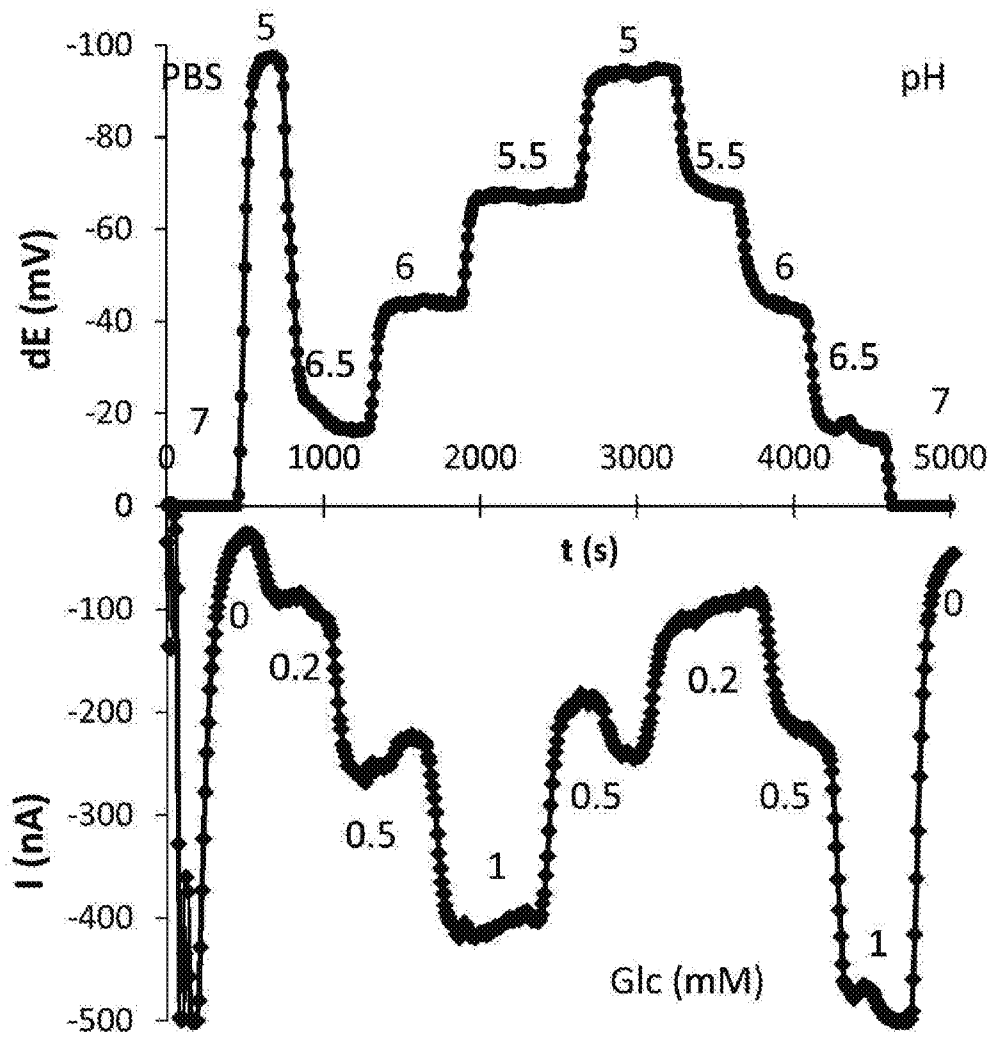


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2017/070656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B, G01N, C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, INTERNET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015126834 A1 (WANG JOSEPH <i>et al.</i>) 07/05/2015, paragraphs [0003], [0031], [0129], [0135], [0172] and claim 1.	1-17
A	WEBER J <i>et al.</i> Novel lactate and pH biosensor for skin and sweat analysis based on single walled carbon nanotubes. Sensors and Actuators B: Chemical: international journal devoted to research and development of physical and chemical transducers, 20060912 Elsevier BV, NL. 12/09/2006, Vol. 117, N° 1, Pages 308 - 313, ISSN 0925-4005 page 312, left column, second paragraph.	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
15/12/2017

Date of mailing of the international search report
(22/12/2017)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
S. González Peñalba

Telephone No. 91 3493025

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2017/070656

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CURTO VINCENZO F <i>et al.</i> Real-time sweat pH monitoring based on a wearable chemical barcode micro-fluidic platform incorporating ionic liquids. Sensors and Actuators B: Chemical: international journal devoted to research and development of physical and chemical transducers Elsevier BV, NL. 2012, Vol. 171, Pages 1327 - 1334, ISSN 0925-4005, <DOI: doi:10.1016/j.snb.2012.06.048> abstract.	1-17
A	WO 2016007944 A2 (UNIV CINCINNATI <i>et al.</i>) 14/01/2016, paragraphs [0007], [0017], [0018], [0019], [0021], [0022], [0023], [0025] and [0037]-[0040].	1-17
A	JP H0951877 A (TSUTSUI NOBUYUKI) 25/02/1997, (abstract) (in line) (retrieved on 12/12/2017) retrieved from EPO EPODOC Database.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2017/070656

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2015126834 A1	07.05.2015	US9820692 B2 AU2013300137 A1 EP2850421 A2 EP2850421 A4 WO2014025430 A2 WO2014025430 A3	21.11.2017 15.01.2015 25.03.2015 20.01.2016 13.02.2014 01.05.2014
----- WO2016007944 A2	----- 14.01.2016	CN107405102 A US2017172484 A1 EP3166486 A2	28.11.2017 22.06.2017 17.05.2017
----- JPH0951877 A -----	----- 25.02.1997 -----	----- NONE -----	----- -----

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/00 (2006.01)

G01N33/84 (2006.01)

C12Q1/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2017/070656

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61B, G01N, C12Q

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, INTERNET

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 2015126834 A1 (WANG JOSEPH <i>et al.</i>) 07/05/2015, párrafos [0003], [0031], [0129], [0135], [0172] y reivindicación 1.	1-17
A	WEBER J <i>et al.</i> Novel lactate and pH biosensor for skin and sweat analysis based on single walled carbon nanotubes. Sensors and Actuators B: Chemical: international journal devoted to research and development of physical and chemical transducers, 20060912 Elsevier BV, NL. 12/09/2006, Vol. 117, Nº 1, Páginas 308 - 313, ISSN 0925-4005 página 312, columna izquierda,segundo párrafo.	1-17

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
15/12/2017

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
22 de diciembre de 2017 (22/12/2017)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
S. González Peñalba
Nº de teléfono 91 3493025

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2017/070656

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	<p>CURTO VINCENZO F <i>et al.</i> Real-time sweat pH monitoring based on a wearable chemical barcode micro-fluidic platform incorporating ionic liquids. <i>Sensors and Actuators B: Chemical</i>: international journal devoted to research and development of physical and chemical transducers Elsevier BV, NL. 2012, Vol. 171, Páginas 1327 - 1334, ISSN 0925-4005, <DOI: doi:10.1016/j.snb.2012.06.048>resumen.</p>	1-17
A	<p>WO 2016007944 A2 (UNIV CINCINNATI <i>et al.</i>) 14/01/2016, párrafos [0007], [0017], [0018], [0019], [0021], [0022], [0023], [0025] y [0037]-[0040].</p>	1-17
A	<p>JP H0951877 A (TSUTSUI NOBUYUKI) 25/02/1997, (resumen) (en línea) (recuperado el 12/12/2017) recuperado de EPO EPODOC Database.</p>	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2017/070656

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2015126834 A1	07.05.2015	US9820692 B2 AU2013300137 A1 EP2850421 A2 EP2850421 A4 WO2014025430 A2 WO2014025430 A3	21.11.2017 15.01.2015 25.03.2015 20.01.2016 13.02.2014 01.05.2014
----- WO2016007944 A2	----- 14.01.2016	----- CN107405102 A US2017172484 A1 EP3166486 A2	----- 28.11.2017 22.06.2017 17.05.2017
----- JPH0951877 A -----	----- 25.02.1997 -----	----- NINGUNO -----	----- -----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61B5/00 (2006.01)

G01N33/84 (2006.01)

C12Q1/00 (2006.01)