

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 528**

51 Int. Cl.:

G01N 27/414 (2006.01)

G01N 27/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012** **E 12791829 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2823294**

54 Título: **Procedimiento y aparato para medir la concentración de iones químicos usando un valorador controlado por retroacción**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2016

73 Titular/es:

DNAE GROUP HOLDINGS LIMITED (100.0%)
Ugli Campus Block C, 56 Wood Lane
London W12 7 SB, GB

72 Inventor/es:

TOUMAZOU, CHRISTOFER y
LIU, YAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 586 528 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y aparato para medir la concentración de iones químicos usando un valorador controlado por retroacción

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento y a un dispositivo para medir la concentración de iones químicos. En particular, la presente invención puede usarse para eliminar el ruido de una señal de salida de un sensor químico tal como un transistor de efecto de campo sensible a iones (ISFET, del inglés *ion sensitive field effect transistor*).

Antecedentes

- 10 En cualquier sistema de medición química, el ruido químico, tal como el ruido térmico, la unión y la disociación del sitio son dominantes sobre el ruido eléctrico en circuitos interconectados. Además, estos ruidos por lo general se propagan en todo el espectro de frecuencias o se superponen con el espectro de la señal. Por tanto, no pueden eliminarse siguiendo las técnicas de circuitos, tales como los filtros. Con un sistema de medición de pH de tipo ISFET, el ruido químico debido al movimiento browniano y a la deriva, que es un ruido de oscilación en el espectro,
15 degrada significativamente la precisión de la medición, ya que la deriva y el ruido térmico se superponen con la señal de pH que cambia lentamente.

- Por tanto, con el fin de potenciar la precisión de la medición, se debe reforzar la relación señal a ruido, ya sea potenciando la magnitud de la señal o usando un sistema de retroacción para minimizar el ruido en el bucle abierto. Sin embargo, debido al requisito de velocidad y tamaño de la técnica Lab-on-chip (laboratorio en un chip) del estado
20 de la técnica, la magnitud de la señal está restringida por la escala del sistema. Además, en los sistemas de detección en tiempo real, no es realista controlar el volumen de las muestras objetivo.

De forma adicional, es preferente que el medio químico se mantenga de forma estable. Esto se debe a que el agente químico puede necesitar una condición química particular para seguir activo y a que la precisión de la medición también depende de las constantes del medio, tales como el pH.

- 25 Por estas razones, es deseable un sistema de detección con capacidad de reducción de ruido en los sistemas de medición química, especialmente en dispositivos portátiles o en tiempo real. Con el fin de reducir el ruido químico en bucle introducido principalmente por la interfaz de la superficie electrolito-sólido, los inventores han desarrollado un sistema de retroacción similar a una modulación sigma-delta en la conversión de datos de sistemas eléctricos.

- 30 Bart H. Van Der Schoot y col.: "*The pH-static enzyme sensor: An ISFET-based enzyme sensor, insensitive to the buffer capacity of the sample*", *Analytica Chimica Acta*, vol. 199, 1 de enero de 1987, páginas 157-160, describe un sensor enzimático de pH estático de acuerdo con cual el pH se mantiene a un nivel constante.

Sumario de la invención

- De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de medición de la producción de iones en un fluido de muestra debido a una reacción química, basándose el procedimiento en la modulación
35 sigma delta. El procedimiento comprende las etapas de exponer un sensor químico a la muestra para proporcionar una señal de salida eléctrica que representa una concentración de iones en la muestra, calcular, a partir de dicha señal de salida eléctrica, un valor de retroacción delta que representa una tasa de cambio de la concentración de iones de la muestra, proporcionar el valor de retroacción delta a un valorador expuesto a la muestra para liberar o absorber una cantidad de iones al fluido de muestra, por lo que el fluido de muestra contiene un resultado sigma, y
40 deducir un resultado de producción de iones a partir de dicha señal de salida eléctrica.

La etapa de deducir un resultado de la concentración de iones a partir de dicha señal de salida eléctrica puede implicar deducir el resultado directa o indirectamente a partir de la señal de salida eléctrica.

- De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo para medir la producción de iones en un fluido de muestra debida a una reacción química y que se configura para usar la modulación delta
45 sigma. El dispositivo comprende un sensor químico y un valorador químico expuestos a la muestra, en el que una señal de salida eléctrica del sensor químico que representa una concentración de iones en la muestra se acopla al valorador con medio de retroacción, estando el medio de retroacción dispuesto para calcular un valor de retroacción delta que representa una tasa de cambio de la concentración de iones de la muestra y proporcionar dicho valor de retroacción delta a dicho valorador, en el que, durante el funcionamiento, el fluido de muestra contiene un resultado
50 sigma.

Aspectos preferidos adicionales se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

Se describirán ahora realizaciones específicas de la invención a modo de ejemplo solo con referencia a las figuras

adjuntas:

- La Figura 1 es un diagrama de control de un sistema que incorpora la invención;
- La Figura 2 es un diagrama de control de un controlador PWM para un valorador;
- La Figura 3 es un diagrama de control de un modulador sigma-delta;
- 5 La Figura 4 es un gráfico de una función de transferencia de ruido;
- La Figura 5 muestra la distribución de ruido de salida para un sistema con entrada de ruido blanco en un (a) sistema de bucle abierto y un (b) sistema modulado;
- La Figura 6 muestra la señal de salida para un sistema con entrada de ruido blanco en un (a) sistema de bucle abierto y un (b) sistema modulado;
- 10 La Figura 7 muestra la distribución de ruido de salida para un sistema que usa un modelo de deriva en un (a) sistema de bucle abierto y un (b) sistema modulado;
- La Figura 8 muestra la señal de salida para un sistema que usa un modelo de deriva;
- La Figura 9 muestra una comparación entre los moduladores Sigma-Delta tradicionales electrónicos y los químicos;
- 15 La Figura 10 es una ilustración de un valorador y una reacción química asociada;
- La Figura 11 es un gráfico que muestra la respuesta dinámica simulada de cambio de la concentración química;
- La Figura 12 muestra la respuesta de pH medida que corresponde a un cambio de iones de hidrógeno en etapas;
- La Figura 13 es un diagrama de control de un sistema preferido;
- 20 La Figura 14 es un gráfico de resultados modulados por sigma-delta (SDM, del inglés *sigma-delta modulated*) simulados y de resultados de una medición de bucle abierto con velocidad de reacción constante como entrada;
- La Figura 15 es una microfotografía de un sustrato con sensores y un micro-valorador integrado;
- La Figura 16 es un gráfico de un esquema de control de valoración usando una salida de potencial constante PWM;
- La Figura 17 es un diagrama de circuito de un sistema preferido;
- 25 La Figura 18 es un gráfico de resultados de la medición sin cambio de pH tanto para mediciones de bucle abierto como de bucle cerrado;
- La Figura 19 es un gráfico de resultados de la Transferencia Rápida de Fourier de una medición de deriva;
- La Figura 20 es un gráfico de señales medidas tanto para un sistema compensado como para uno sin compensar; y
- 30 La Figura 21 es un gráfico de resultados medidos para la concentración de la carga y el cambio de iones.

Descripción detallada

En un sistema que comprende la invención, hay un fluido que tiene una concentración de interés de un producto químico, un sensor para detectar el producto químico, un sistema de control y un mecanismo de retroacción para cambiar la concentración del producto químico del fluido. El sistema de control proporciona un filtro de conformación de ruido para asegurar que las variaciones en la concentración se producen a frecuencias altas en lugar de frecuencias más bajas.

35

En una realización preferida del sistema, el fluido está contenido dentro de un dispositivo microfluídico y una concentración de iones es detectada por un ISFET para producir una señal de salida eléctrica. El sistema de control procesa la señal, compara la señal con un punto de referencia para calcular una señal de error y convierte la señal de error en una cantidad de carga. La carga se proporciona a un valorador que retroacciona esta carga como un flujo de iones en el medio químico para corregir el error. Se usa un procesador de PWM (modulación de ancho de pulso, del inglés *pulse width modulation*) para operar el valorador y minimizar la filtración. Se usa un potencióstato para mantener la estabilidad del potencial electrolítico.

40

Estructura del sistema

45 Un sistema de control global de una realización preferida se muestra en la Figura 1 que comprende:

- Sistema de detección: sistema de detección de producto químico basado en un ISFET con circuito de interfaz/lectura
- Sistema de procesamiento: Un sistema de control embebido para convertir la salida del ISFET en una carga
- 5 • Procesamiento y conversión del pH en una carga. Un sistema de control de pH está embebido para proporcionar un medio químico estable
- Valorador: un valorador coulométrico con esquema de control de PWM para convertir la carga eléctrica en iones de hidrógeno liberados en el medio químico.
- Potenciostato: un sistema de electrodos para mantener el potencial del medio de medición.
- 10 • Filtro de paso bajo: Normalmente, un filtro de diezmado, para atenuar el ruido de alta frecuencia inducido por este sistema.
- Medio de medición: el medio químico donde se produce la reacción y al que se expone el ISFET.

El sistema de detección usa un sensor de ISFET con un circuito prolongador del drenaje de la fuente convencional. La tensión umbral del sensor se modula por la concentración de iones de hidrógeno. El prolongador del drenaje de la fuente polariza el transistor y controla la fuente como la salida.

15 En la Figura 1, el resultado de la concentración de iones se obtiene de la salida del filtro de paso bajo. Sin embargo, se apreciará que el resultado puede obtenerse a partir de señales presentes en otros puntos del sistema, por ejemplo directamente a partir de la salida del ISFET o a partir de un punto en el bucle de retroacción.

20 El sistema de procesamiento del pH incluye la conversión del pH en carga y el control del pH. Este sistema calcula la cantidad de carga que se necesita para alcanzar un valor de pH prefijado a partir de los resultados medidos de pH. Esta conversión es calculada por un circuito integrado o un PC externo o controlador electrónico, de acuerdo con coeficientes de difusión química conocidos y el volumen de la cámara de reacción.

25 El sistema valorador puede comprender: un electrodo de metal noble tal como platino, que genera iones de hidrógeno proporcionando una carga al electrolito; un contra-electrodo, que forma parte del potenciostato, para equilibrar la carga en un medio de ensayo y generar OH (hidróxido); y un controlador de PWM Sigma Delta para conmutar el valorador entre 3 niveles, con el fin de minimizar el error, reducir la filtración y realizar la operación en chip.

En una realización preferida, se usa un potenciostato para contrarrestar el cambio de potencial debido a la tensión del valorador y modular el potencial de tensión del electrolito por un valor ajustado externamente. Consiste en tres electrodos, un electrodo de trabajo, un contra-electrodo y un electrodo de referencia.

30 Un filtro de paso bajo antes de la salida de la medición de este sistema atenúa el ruido de alta frecuencia introducido por el controlador de PWM y el sobremuestreo. Éste puede ser un filtro de diezmado digital o un filtro de paso bajo analógico.

35 El medio de medición es donde puede producirse una reacción química, produciendo un tipo dado de iones, iones que son detectados por el sensor químico. Este medio es normalmente una cámara microfluídica o bien es proporcionado por la superficie del sensor. La carga iónica generada tanto por la reacción química como por el valorador se integrará en una concentración iónica que es medida por el sensor.

La carga total necesaria para mantener un valor de pH constante está dada por:

$$C_{\text{entrada}} = (pH_{\text{fijado}} - pH_{\text{medido}}) \times V + C_D \quad (1)$$

40 Donde C_{entrada} es la carga de entrada necesaria para la retroacción, pH_{fijado} es el valor de pH de destino predeterminado y pH_{medido} es el valor de pH medido por los ISFET, V es el volumen eficaz y C_D es la corrección por el efecto de difusión.

Control de PWM del valorador

45 El esquema de control de PWM también se realiza por un modulador sigma-delta, como se ilustra en la Figura 2. La corriente que pasa a través del electrodo valorador se mide y se integra como la carga total inyectada en el sistema químico. Esta cantidad se compara con la carga requerida calculada por el sistema de conversión de pH-carga. El resultado de la comparación determinará el nivel de potencial del valorador. Por tanto, el potencial del valorador se fijará en la tensión de suministro máxima cuando la carga requerida sea positiva y para en la tensión de suministro mínima cuando la carga requerida sea negativa.

Modulación Sigma-Delta

La Figura 3 muestra una estructura de sistema de modulación Sigma-Delta. Los resultados de las mediciones se retroacción usando retroacción negativa, un integrador acumula la diferencia entre la entrada y la salida de la retroacción.

Considerando un modulador basado en muestras, tenemos:

$$5 \quad O(n) = I(n-1) + n(n) - n(n-1) \quad (2)$$

Donde $O(n)$ es la salida del estado actual, $I(n-1)$ es la entrada del último estado, $n(n)$ es el ruido del estado actual. Indica que el ruido se ha diferenciado sin ninguna reducción de la entrada. De este modo, la relación señal a ruido se potencia.

10 En un sistema de medición química, se añade ruido al medio químico. Mediante el uso de un sistema de retroacción, el ruido químico añadido en el bucle abierto puede diferenciarse.

La difusión de los iones de hidrógeno se reemplaza por un integrador, de acuerdo con:

$$C_R(0, t) = (\pi D_R)^{-1/2} \int_0^t f(\tau) (t - \tau)^{-1/2} d\tau \quad (3)$$

En realizaciones preferidas, la tasa de muestreo de medición es de 1k Hz y la frecuencia de PWM a 100k Hz.

15 La Figura 4 muestra la función de transferencia de ruido en este sistema de detección, muestra que mediante el uso de este sistema, el ruido de baja frecuencia puede atenuarse de forma espectacular.

La Figura 5 y la 6 muestran la salida del sistema con ruido blanco añadido en un sistema de bucle abierto (arriba) frente a una realización de circuito cerrado (abajo). Esto demuestra que el nivel de ruido de salida se reduce en un orden de magnitud.

20 La Figura 7 y la 8 muestran la salida del sistema con deriva de señal añadida en el bucle abierto (arriba). El efecto de deriva se cancela por la retroacción (abajo), debido a la atenuación del componente de baja frecuencia. La deriva, que era de 0,05 mV durante 8000 segundos, casi se eliminado y la salida solo contiene ruido aleatorio. Después de cada intervalo de control, la diferencia entre un punto de referencia (en términos de señal de pH o de tensión) y la salida del sensor químico se retroacciona al electrólito a través del valorador, que compensa el sistema para el ruido de la deriva lenta.

25 Características de las realizaciones preferidas:

1. Detección de bucle cerrado:

La detección se completa con un sistema de detección-modulación, en lugar de la medición de bucle abierto convencional. Las señales químicas se detectan y se retroaccionan en el medio químico para modular la medición, con el fin de obtener resultados precisos.

30 2. Modulación Sigma Delta del sistema químico

Debido al valorador de retroacción y a la función de transferencia del electrolito, la señal se integra a lo largo de todo el sistema y se diferencia cualquier ruido añadido en el sistema de medición de bucle abierto. Esta función se completa con una modulación Sigma-Delta.

3. Sistema de retroacción híbrido

35 Los sistemas de retroacción normales en el sistema de medición química solo se ocupan de la señal eléctrica. En el presente sistema, la señal eléctrica se transformará en una variable química y parte del sistema de retroacción. En el presente documento, el efecto de difusión y acumulación de iones químicos, actúa como un filtro de paso bajo o integrador para atenuar el ruido.

Detalles adicionales de realizaciones y resultados preferidos son como se indican a continuación.

40 La SDM química propuesta tiene una estructura similar a una SDM electrónica convencional: el integrador electrónico ideal o el filtro de paso bajo en bucle (LPF, del inglés *low pass filter*) se reemplaza por el integrador químico, que es esencialmente la función de transferencia química intrínseca debida a la difusión y la acumulación de iones; la retroacción negativa electrónica se realiza mediante un valorador; el cuantificador digital se reemplaza por los sensores químicos, por ejemplo, los ISFET. Por tanto, el modulador Delta (diferenciador) se establece por la retroacción de los iones químicos y el modulador Sigma se establece por el perfil de concentración de iones.

45 Teniendo en cuenta un modulador de primer orden simple con entrada de iones químicos constantes, se puede tener la concentración de salida química dada por:

$$\sum_1^n C(n) = -n\alpha \log_{10} J + \sum_1^n D[n] - D[n-1] \\ = -\alpha \log_{10} J^n + D[n] - D[0] \quad (4)$$

Donde la J es la entrada de flujo de iones que reemplaza la entrada de tensión electrónica, la D es el ruido químico que reemplaza la cuantificación o ruido electrónico, n es el índice de muestreo.

5 Hay dos ventajas de esta implementación mostrada en la Ec. (4): la señal se refuerza por sobremuestreo. De hecho, debido a la propiedad química intrínseca, proporciona refuerzo adicional para la medición de pH. La sumatoria del cambio de pH proporciona un efecto multiplicador para el cambio de la concentración de iones total; segundo, la conformación del ruido puede conseguirse simplemente por sobremuestreo de la señal química. Este sistema comprende un LPF para el cambio de pH y un HPF (del inglés *High Pass Filter*, filtro de paso alto) para la deriva y el ruido de la circuitería. La reacción química es esencialmente una señal de cambio lento, mientras que el ruido en-
10 banda es principalmente la deriva química, por tanto, con el sobremuestreo, la deriva se diferenciará sin atenuar la señal química.

También hay que señalar que en comparación con la medida de bucle abierto convencional, se mide la tasa de cambio químico por muestra en lugar del valor de pH absoluto a través de toda la medición. En lugar de una medición de dos puntos, este sistema puede rastrear la velocidad de reacción con un ruido de baja frecuencia minimizado. Esto también proporciona la otra ventaja para los experimentos a partir de pH 7, porque en cualquier medio de pH alto o bajo, un cambio iónico constante proporcionará una variación de pH más pequeña, que podría no ser detectable a partir de una medición de bucle abierto con alto nivel de ruido.

20 B. Retroacción de valoración continua. La retroacción negativa de una señal química se realiza por un sistema de valoración. El valorador para los ISFET se ha usado para la determinación en bucle abierto del valor de pH por polarización de corriente constante, donde el tiempo transcurrido se registró como una indicación de la valoración. Sin embargo, para conseguir el control de retroacción dinámica, se requiere una valoración basada en la carga para entregar la cantidad señalada de iones al medio químico durante cada una de las ventanas de tiempo de valoración. La Figura 10 ilustra el sistema de tres electrodos con una fuente de carga ajustable que entrega de los iones necesarios. Los iones de hidrógeno o hidroxilo de retroacción son generados por el electrodo del valorador (es decir, el electrodo de trabajo (ET, del inglés *working electrode*)), mientras que los iones hidroxilo o hidrógeno se generan en el contra-electrodo (CE) para mantener el equilibrio de carga. Por tanto, este sistema dinámico tiene un efecto insignificante en la concentración aparente de iones. El electrodo de referencia proporciona un potencial constante en el electrolito, que es esencial para la polarización de los sensores químicos.

C. Integrador químico.

30 La parte central del sistema propuesto es la realización de un integrador químico para los iones de hidrógeno. Mediante el examen del mecanismo de difusión y de valoración del medio químico, puede obtenerse la integración a partir del comportamiento de difusión/acumulación intrínseco. Teniendo en cuenta solo el efecto de difusión, el cambio de concentración de origen, donde se inicia el flujo de iones puede derivarse como:

$$C_{ix}(0, t) = (\pi D_{ix})^{-1/2} \int_0^t f(\tau) (t - \tau)^{-1/2} d\tau \quad (5)$$

35 donde DR es el coeficiente de difusión del ion, f(τ) es el flujo constante generado ya sea por el medio externo en masa o por valoración. Puede encontrarse que la difusión de iones químicos proporciona por sí misma un "integrador químico" intrínseco. Como alternativa, para modelar adicionalmente la interfaz química, se presume que la distribución de concentraciones es coherente a lo largo de la dirección radial, se puede tener una ley de Fischer de segundo orden de una dimensión por una ecuación derivada parcial de una sola dimensión, dada por:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{1}{r^2} \left(2r \frac{\partial C}{\partial r} + r^2 \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} \right) + \frac{zFD}{RT} \left[\frac{\partial C}{\partial r} \frac{\partial \varphi}{\partial r} + C \left(\frac{2}{r} \frac{\partial \varphi}{\partial r} + \frac{\partial^2 \varphi}{\partial r^2} \right) \right] \quad (6)$$

donde la r representa la escala del radio y φ es el campo eléctrico.

45 Se usó el conjunto de herramientas MATLAB ODE para resolver esta ecuación mediante el uso de una corriente de valoración constante (flujo químico), que se muestra en la Fig. 11 con X como la distancia desde el origen, Y como el tiempo transcurrido, Z como el valor de la concentración, se puede encontrar que la concentración química aumenta casi linealmente de acuerdo con una señal de etapa. Este comportamiento demuestra la existencia de un

comportamiento de tipo integrador en la interfaz química.

La respuesta de etapa y pulso de este integrador químico se demostró adicionalmente por la medición en un sensor químico con entrada de valoración específica, que se muestra en la Fig. 12. Se usa un ISFET CMOS como sensor de pH, mientras que el electrodo de oro depositado genera la entrada química con una señal de etapa. Con una señal de etapa de corriente constante de 1 uA, el pH disminuyó de pH 6,9 a 6,4 que corresponde al cambio de concentración de ion hidrógeno de $1,05e-7$ M/l a $1,4e-7$ M/l. Puede encontrarse que la respuesta de etapa medida de este sistema muestra un comportamiento de tipo integrador con un pequeño desfase. Debe apreciarse que la impedancia farádica no es despreciable. Teniendo en cuenta una señal de etapa de corriente de 1 uA, la impedancia Farádica introducirá una subida de potencial de 5 mV, lo que puede provocar un error de la salida de los ISFET. Esto requiere un esquema de compensación o una configuración de medición adicional para minimizar este efecto, que se detallará a continuación.

D. Modelado y simulación del sistema.

Todo el sistema se muestra en la Fig. 13. Este sistema híbrido tiene tanto la parte química como una parte electrónica como componentes activos, es decir, Moduladores Sigma y Delta. Se requiere un polarizador o potencióstato de referencia para mantener la polarización constante para el ISFET. Este sistema se modela en SIMULINK y se simula usando la señal de cambio de etapa constante ($1e-10$ M/l por segundo) como entrada. Una deriva/ruido de frecuencia baja se introduce desde el modelo para imitar el medio de medición real. Los resultados de mediciones tanto de bucle abierto como basados en SDM se simulan con una deriva de 10 mV/h. La tasa de muestreo para la señal de bucle abierto es de 1 Hz, el SDM opera a 0,01 Hz. Ambas salidas del transductor se alimentan a un cuarto filtro IIR de paso bajo para atenuar el ruido de alta frecuencia.

La Figura 14 muestra los resultados simulados de un sistema tanto de bucle abierto como SDM: La línea con diamantes indica el cambio pH ideal provocado por el cambio de iones hidrógeno (líneas de puntos), la línea con círculos es los resultados de la medición de bucle abierto y la línea continua es los resultados de SDM. Lo que se encuentra en la medición de bucle abierto es que la deriva puede ser equivalente a la señal de entrada química, proporcionando una señal negativa a la relación de ruido. Debe apreciarse que aunque la deriva en la simulación parece predecible, se encuentra que la deriva es variable en un intervalo de 10 mV dependiendo de la concentración química, la propiedad del sensor y el medio experimental y la SNR real no es completamente predecible. Por tanto, los resultados de bucle abierto medidos apenas pueden proporcionar información útil.

Para la medición de bucle cerrado, la señal de entrada se rastrea mediante una respuesta de salida escalonada, que corresponde a cada etapa de cambio iónico. Dado que la SDM opera a una tasa de muestreo baja, la señal química se estimula desde 0,0005 pH/etapa a 0,05 pH/etapa, esto puede potenciarse adicionalmente mediante disminuyendo la tasa de muestreo. Además, la deriva y el ruido de baja frecuencia, que es dominante en la medición de bucle abierto, se diferencian, proporcionando un aumento significativo de la SNR. Aunque el ruido residual o los picos de alto espectro no pueden atenuarse totalmente, tiene un efecto minimizado en la señal química de baja frecuencia.

La medición y la retroacción se repiten a intervalos regulares. Para muchos sistemas y reacciones que se controlan, un intervalo del orden de unos pocos segundos es suficiente y permite hacer un promedio de las mediciones y valoraciones. El intervalo es preferentemente de menos de 20 segundos, menos de 10 segundos o menos de 6 segundos.

III. IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA

Un sistema que incorpora la invención se implementa usando ISFET y una circuitería externa de lectura y procesamiento. Además, para minimizar los efectos no ideales tales como el potencial inducido por la impedancia farádica, se han diseñado algunas etapas de procesamiento e implementaciones de circuitos adicionales, que se detallan a continuación.

A. Sensor y valorador

Para probar el sistema propuesto, se usaron dispositivos ISFET tanto CMOS como hechos por encargo como transductores químicos. Los ISFET Sentron hechos por encargo normalmente derivan aproximadamente 1-2 mV/h, mientras que los ISFET basados en CMOS tienen una deriva del orden de 10 mV/h.

Se usaron dos valoradores integrados con oro depositado y electrodos de platino individuales en los siguientes experimentos, con una corriente máxima de valoración de 100 uA. La Figura 15 ilustra los ISFET CMOS con un valorador de oro integrado. Debe apreciarse que solo se usó el ISFET del medio de la Figura 15 como dispositivo de medida para proporcionar una respuesta de retroacción estable.

B. Control de valoración

Con el fin de entregar una cantidad específica de iones en el electrolito dentro de una ventana de tiempo corta, el valorador debe ser impulsado por una fuente de corriente controlada, sin embargo, con un potencial que varíe debido al cambio de interfaz de electrolito. Esto no es realista en algunas mediciones sensibles al campo eléctrico, además la caída de potencial adicional inducida por impulsos de corriente puede introducir un error de medición, que podría provocar la inestabilidad del sistema. Por tanto, puede usarse un sistema de entrega de carga basado en PWM como se muestra en la Figura 16.

Una fuente de tensión constante (T_{salida}) polariza el par de electrodos de trabajo/contra-electrodo en una polaridad designada; la corriente que fluye a través de los electrodos de trabajo se mide y se integra para proporcionar la carga total en un período determinado. Para cada período de muestreo-retroacción, hay una etapa de valoración y la etapa de reposo. En la etapa de reposo, todos los electrodos se ajustan a tierra o flotantes, para establecer un potencial de electrolitos constante. Después de un cierto tiempo de fijación, se toman las lecturas de los ISFET y la carga de retroacción se calcula como referencia para la siguiente etapa (línea con diamantes) basada en el nivel de salida inicial del sensor químico. La etapa de valoración se divide en pequeños fragmentos, en cada fragmento, la tensión en el ET o el CE se polariza con la fuente de tensión, dependiendo de si los iones de hidrógeno o los iones hidroxilo se requieren en el sitio de detección. Las tensiones tanto en el ET como en el CE se mantienen constantes hasta que se consigue la cantidad de carga objetivo. Esta configuración asegura que la carga de retroacción pueda entregarse, mientras que el potencial inducido por la tensión de valoración tiene una influencia insignificante sobre la polarización del sensor y el muestreo.

C. Instrumentación

La circuitería de medición y retroacción se ilustra en la Figura 17. Los ISFET se polarizan usando un prolongador de la fuente de drenaje, con un electrodo de referencia conectado a tierra que proporciona una tensión de puerta distante constante. Por tanto, el potencial inducido químicamente modulará la tensión de puerta real y la tensión de la fuente rastreará este cambio manteniendo una VGS constante.

La medición de carga se compone de la circuitería de detección de corriente y el integrador. La corriente fluye a través del ET y el CE induce el cambio de tensión en el resistor de detección, que se amplifica por el amplificador de instrumentación. El integrador calcula la entrega de carga total durante cada período.

El cálculo del control de la retroacción y de la carga se realiza en un sistema Labview externo. Los resultados medidos se alimentan a través de un LPF IIR de tercer orden para atenuar el ruido térmico y de PWM en banda ancha. Los resultados filtrados se convierten en cambio de carga, proporcionando la retroacción. La carga de retroacción se compara con la carga de valoración medida durante la etapa de valoración, se genera una señal de apagado cuando el comparador cambia el signo.

IV. RESULTADOS DEL EXPERIMENTO

Para probar la función de conformación de ruido del sistema propuesto y simplificar la medición, se diseñaron dos tipos de experimentos, la entrada cero y la entrada constante. Todos los experimentos se realizaron en una jaula de Faraday cerrada blindada del ruido ambiental y la temperatura del electrolito se mantuvo a 27 °C. Para lograr un efecto de medición y atenuación constante, se mantuvo la tasa de muestreo a 0,2 Hz, mientras que la frecuencia de PWM fue de 100 Hz. El desfase del sistema de instrumentación se midió y se eliminó de los siguientes experimentos para minimizar la falta de coincidencia de la medición.

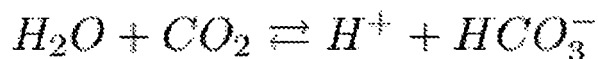
A. Entrada cero

En experimentos de entrada cero, la concentración de iones, es decir, el pH del electrolito, se mantuvo constante. Se usó KCl 1 mM/l con tampón de fosfato 100 M/l como electrolito, proporcionando un pH constante de 6,7. Los resultados medidos de los ISFET CMOS se muestran en la Figura 18, con un sensor idéntico como referencia. Puede encontrarse una gran desviación para los sensores sin compensar en el intervalo de 30-60 mV/h. Los sensores compensados con control de retroacción mostraron una salida constante con ruido similar a picos debido al cambio de potencial inducido por la conmutación y el control de PWM, lo cual es coherente con el modelado. El valor de deriva del sistema propuesto en los experimentos de entrada cero mostró un valor constante de 0,1 mV/h a través de más de 10 experimentos.

El espectro de frecuencias de los resultados medidos se obtuvo realizando FFT en datos de dominio de tiempo, como se muestra en la Figura 19. La potencia del ruido de los ISFET medida dentro del ancho de banda estaban en el orden de $10^{-3} \text{ V} = \text{p Hz}$, presentando un patrón $1/f$. Debido a la variación del sensor y de la preparación experimental, la potencia del ruido puede variar en un amplio intervalo (ref 1 y ref 2), lo que proporciona una deriva impredecible de aproximadamente decenas de milivoltios. Para los resultados de SDM, la potencia del ruido de baja frecuencia se atenuó drásticamente con una potencia de ruido integrado del orden de $1 \text{ e-5 V} = \text{p Hz}$ y también mostró una conformación de ruido de primer orden según se simuló, que se muestra por la línea discontinua en la Figura 19.

B. Reacción química

Para generar una señal de entrada constante para la SDM, se usó la siguiente reacción simple para imitar una entrada de etapa:



(7)

5 La velocidad de reacción puede controlarse por el tampón de fosfato o la concentración de iones de magnesio en un medio alcalino. Primero se realizaron varios ensayos de referencia usando una sonda de pH convencional. Se encontró que la tasa de cambio de pH variaba de 2 pH/h a 0,2 pH/h con diferente cantidad de tampón fosfato y KCl. Por tanto, con el fin de generar una señal de entrada diferente, se usaron diferentes concentraciones de tampón de fosfato de 0,1 M/l a 100 M/l y una concentración de iones de magnesio que variaba de 1 uM/l a 100 uM/l.

10 Durante los ensayos, se añadieron los compuestos químicos señalados al electrolito, que después de la agitación se asentaron a un pH inicial medido mediante la sonda de pH METTLER TOLEDO. Después de eso, se hizo un control continuo de los electrodos y los sensores de medición. Después de las lecturas de pH del sensor de referencia cayeron por debajo de pH8, la medición se detuvo y se midió un punto final de pH usando la misma sonda de pH. Después de cada experimento, el pH medido con la sonda de pH se comparó con el ensayo de referencia sin ningún sensor para validar un cambio de pH constante. Un ejemplo de los resultados de medición sin período de asentamiento/agitación se muestra en la Figura 20.

15 Muestra claramente que cuando no había un cambio de pH, el esquema de detección propuesto rastreaba el cambio de pH y generaba una salida de tensión constante correspondiente a la tasa de cambio iónico constante. Debe apreciarse que hubo una ligera disminución en la medición de la etapa final, lo que además demuestra que el cambio iónico por muestra es lo que se había medido en lugar del cambio de pH, ya que el cambio de pH constante es equivalente a un cambio exponencial en la concentración de carga. En comparación con el sensor de referencia, los resultados de medición de los sensores de SDM muestran una deriva de baja magnitud, cuando la medición es en bucle abierto, la deriva sigue una característica exponencial, que varía aproximadamente varios milivoltios.

20 Se han realizado diferentes experimentos con diversas tasas de cambio iónico. Las tasas de cambio de carga se integran para proporcionar el cambio de carga total, que se compara con los resultados calculados a partir del cambio de concentración medido mediante la sonda de pH. Estos valores de cambio de pH también se verifican mediante la medición preliminar sin sensores. Los resultados se muestran en la Figura 21, con X como el cambio de carga calculado e Y es los resultados medidos. El error de medición calculado estaba en el intervalo del 15 %. Las posibles razones de este error se deben a la falta de coincidencia de los circuitos de instrumentación, los errores de difusión iónica y la diferencia de concentración localizada. Sin embargo, tomando el sensor de referencia en la Figura 20 como ejemplo, un cambio de pH total de 0,25 inducirá 0,012 V en la salida del sensor. Esto proporcionará la SNR máxima en una hora que varía de 10,8 dB a 3,8 dB para los ISFET Sentron, de 3 dB a -2 dB para los ISFET CMOS, mientras que el sistema de medición propuesto puede mantener este valor en al menos 8 dB en función de los resultados de la medición y se estimula adicionalmente con sobremuestreo. Además, es importante destacar que la relación señal a ruido calculada para el sistema de bucle abierto supone un patrón de deriva predefinido calculado basándose en un promedio de los resultados experimentales proporcionando, por tanto, una señal química de cambio lento a largo plazo. Es difícil definir la relación señal a ruido real y detectar cualquier cambio químico más pequeño que el valor de deriva promedio. También debe apreciarse que la falta de coincidencia de la circuitería de instrumentación puede reducirse adicionalmente mediante el uso de un amplificador seccionador. También estos errores son más predecibles en comparación con la deriva química y pueden restarse fácilmente usando post-procesamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de medición de la producción de iones en un fluido de muestra debida a una reacción química, basándose el procedimiento en la modulación sigma delta y que comprende las etapas de:
 - 5 exponer un sensor químico a la muestra para proporcionar una señal de salida eléctrica que representa una concentración de iones en la muestra;
 - calcular, a partir de dicha señal de salida eléctrica, un valor de retroacción delta que representa una tasa de cambio de la concentración de iones de la muestra;
 - proporcionar el valor de retroacción delta a un valorador expuesto a la muestra para liberar o absorber una cantidad de iones del fluido de muestra, por lo que el modulador sigma se establece por el perfil de
 - 10 concentración de iones del fluido de muestra, y deducir un resultado de producción de iones a partir de dicha señal de salida eléctrica.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas del procedimiento se repiten a intervalos regulares, siendo dichos intervalos preferentemente de menos de 20 segundos, menos de 10 segundos o menos de 6 segundos.
- 15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la cantidad de iones a ser liberada o absorbida se calcula para mantener una concentración sustancialmente constante de dichos iones.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que la muestra experimenta una reacción que libera o absorbe dicho ion.
- 20 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente proporcionar una señal de medición de pH acoplada al sensor químico, preferentemente a través de un filtro de paso bajo.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de calcular un valor de retroacción comprende sobremuestrear la señal de salida eléctrica que representa una concentración de iones con el fin de proporcionar la conformación de ruido.
- 25 7. Un dispositivo para medir la producción de iones en un fluido de muestra debida a una reacción química y que se configura para usar la modulación delta sigma, comprendiendo el dispositivo un sensor químico y un valorador químico expuestos a la muestra, en el que una señal de salida eléctrica del sensor químico que representa una concentración de iones en la muestra se acopla al valorador con medio de retroacción, estando el medio de retroacción dispuesto para calcular un valor de retroacción delta que representa una tasa de cambio de la
- 30 concentración de iones de la muestra y proporcionar dicho valor de retroacción delta a dicho valorador, en el que, durante su uso, el fluido de muestra contiene un resultado sigma.
8. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente un electrodo de referencia expuesto al fluido de muestra.
9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que dicho valorador químico comprende un metal noble, preferentemente platino, oro o plata.
- 35 10. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el medio de retroacción comprende un filtro, preferentemente un filtro de paso bajo.
11. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende adicionalmente un controlador de Modulación de Ancho de Pulso (PWM) acoplado al valorador, recibiendo el controlador el valor de retroacción delta como señal a ser modulada.
- 40 12. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho controlador de PWM opera en modo delta para valorar la cantidad necesaria de iones.
13. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, que comprende adicionalmente un medio para calcular la carga total proporcionada al valorador.
- 45 14. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el que el sensor químico es un transistor de efecto de campo sensible a iones.

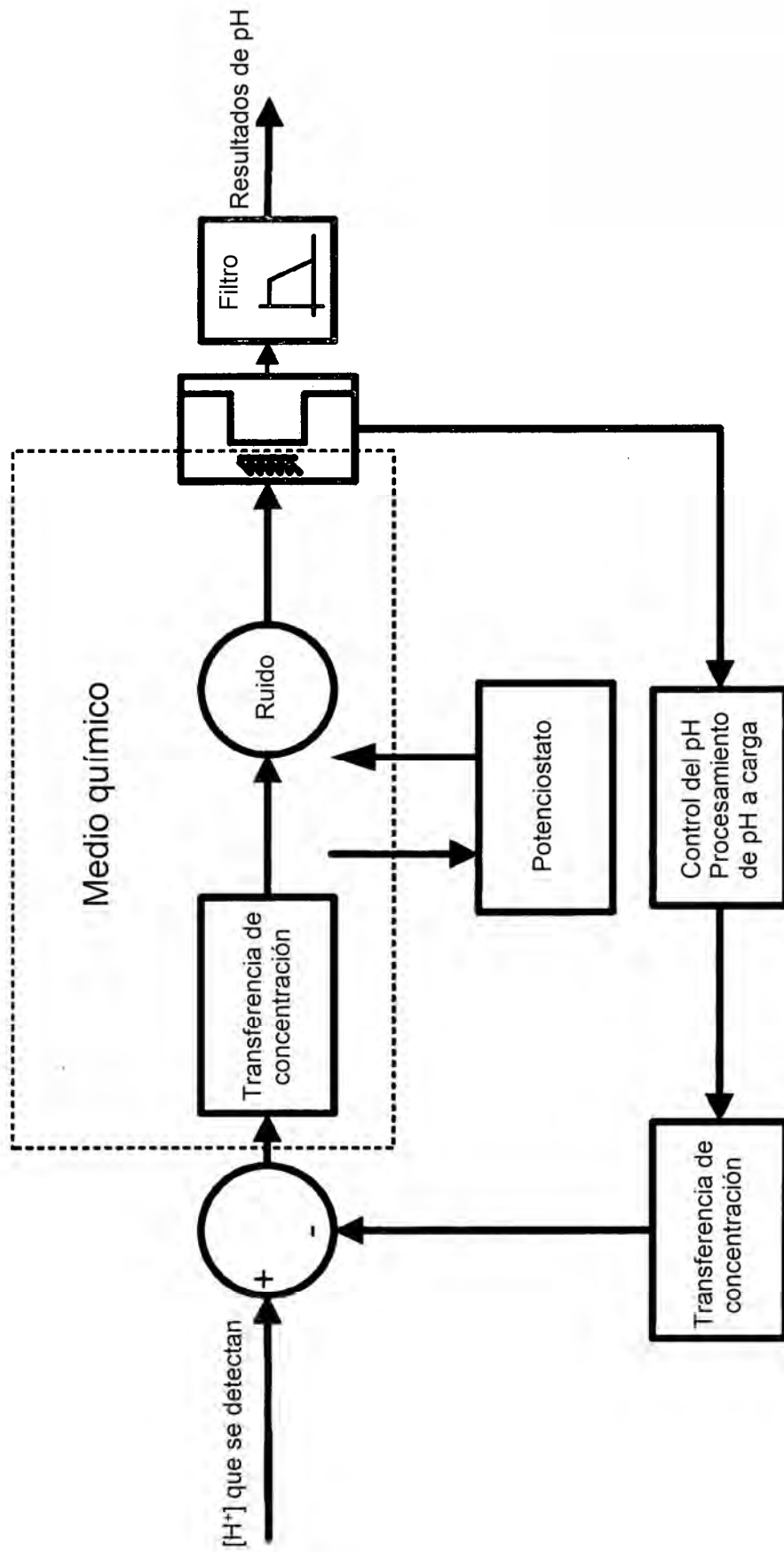


Figura 1

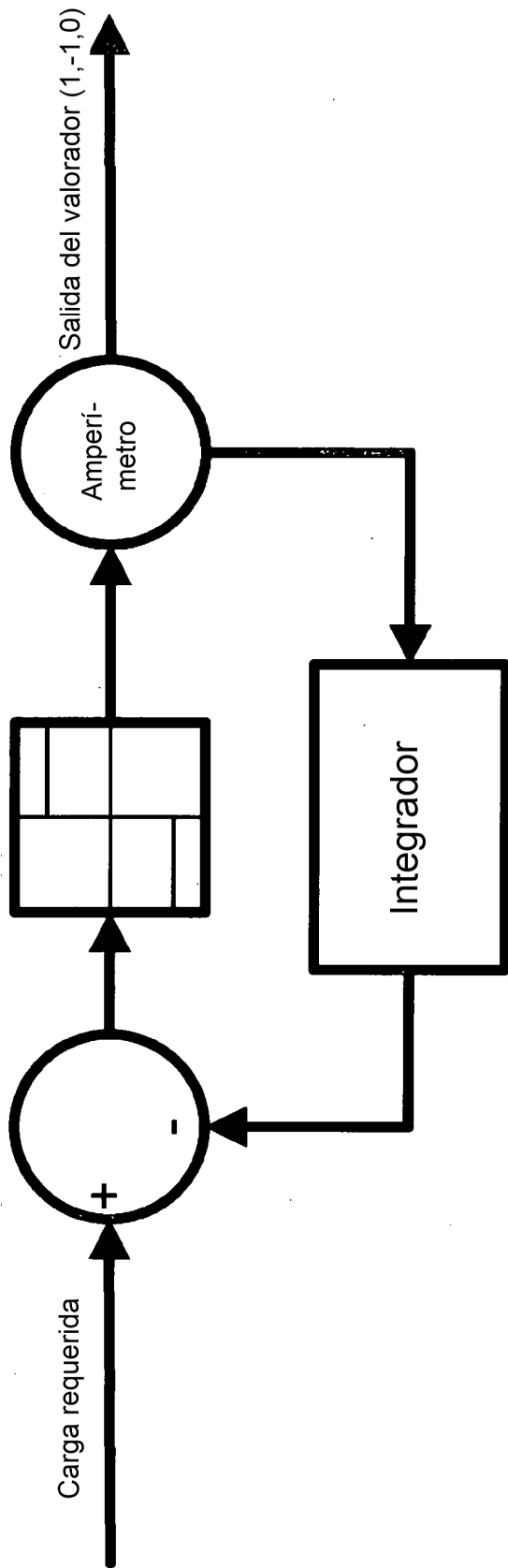


Figura 2

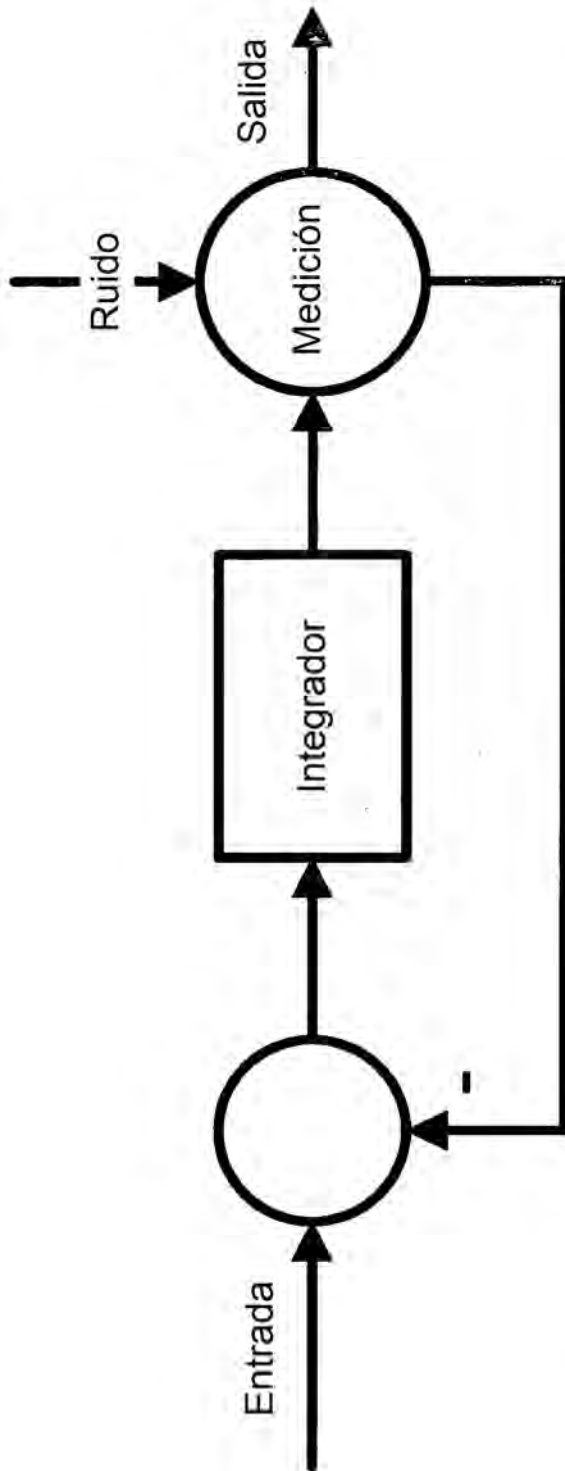


Figura 3

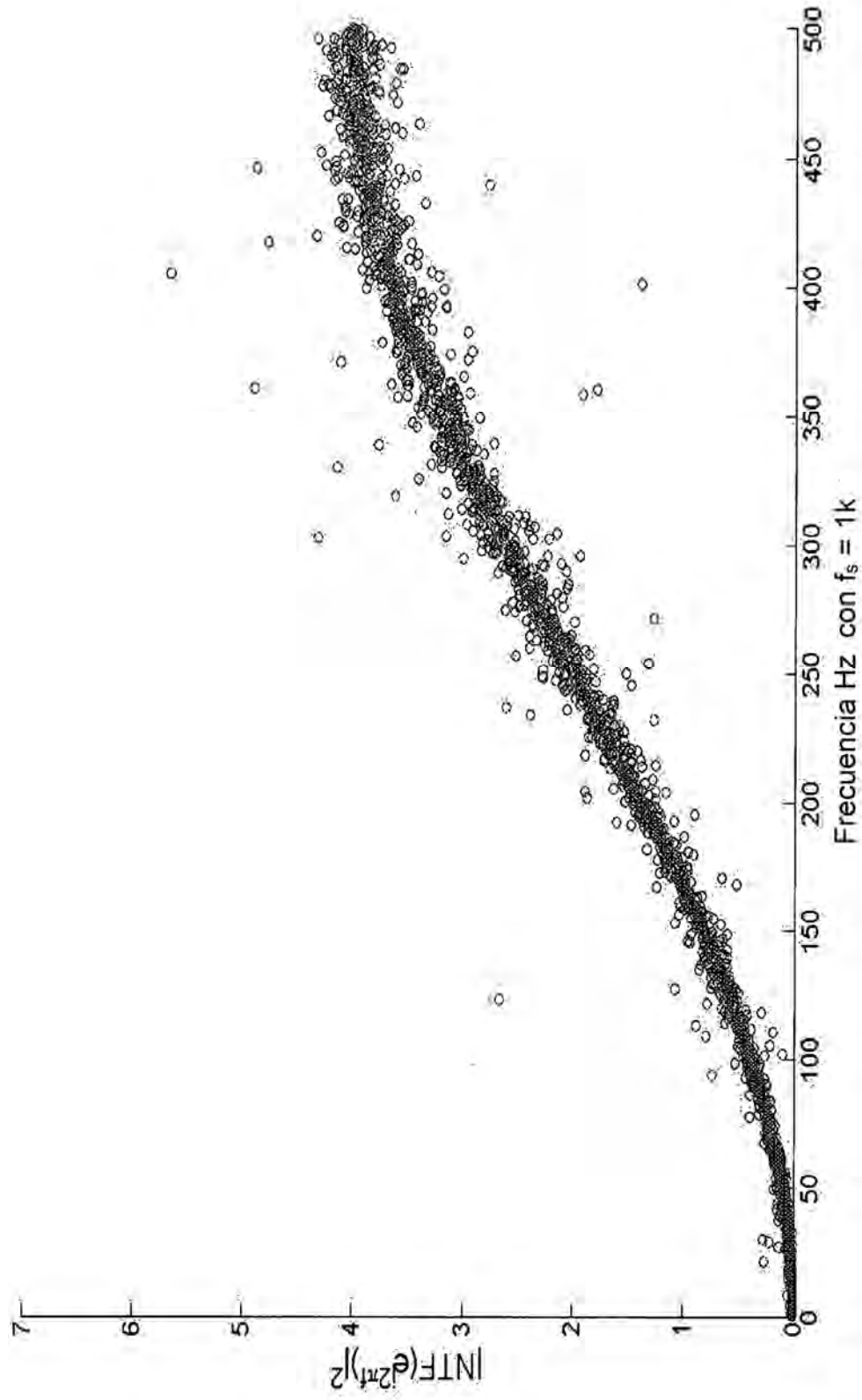


Figura 4

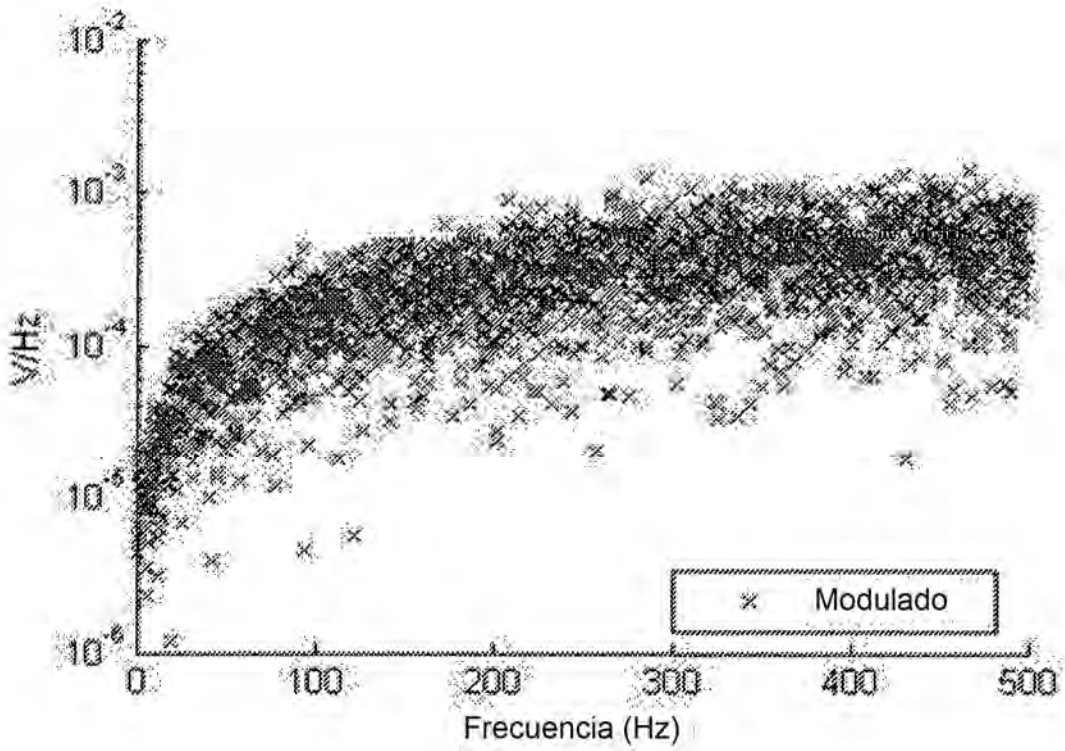
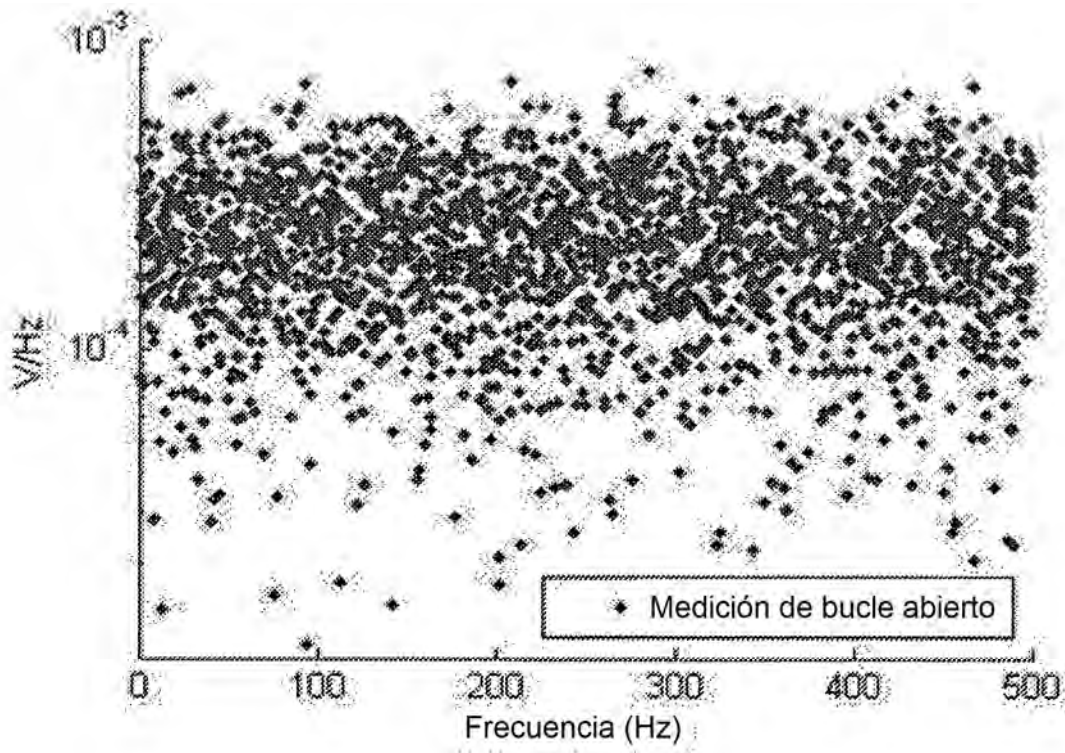


Figura 5

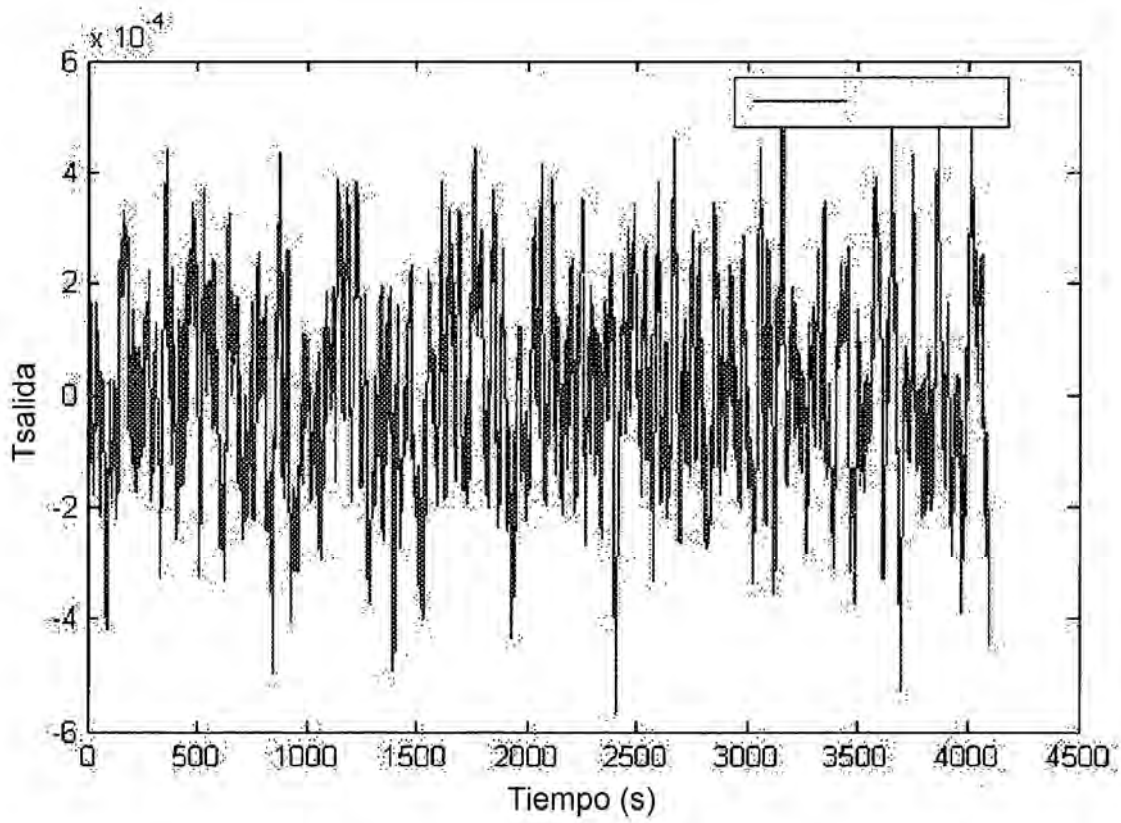
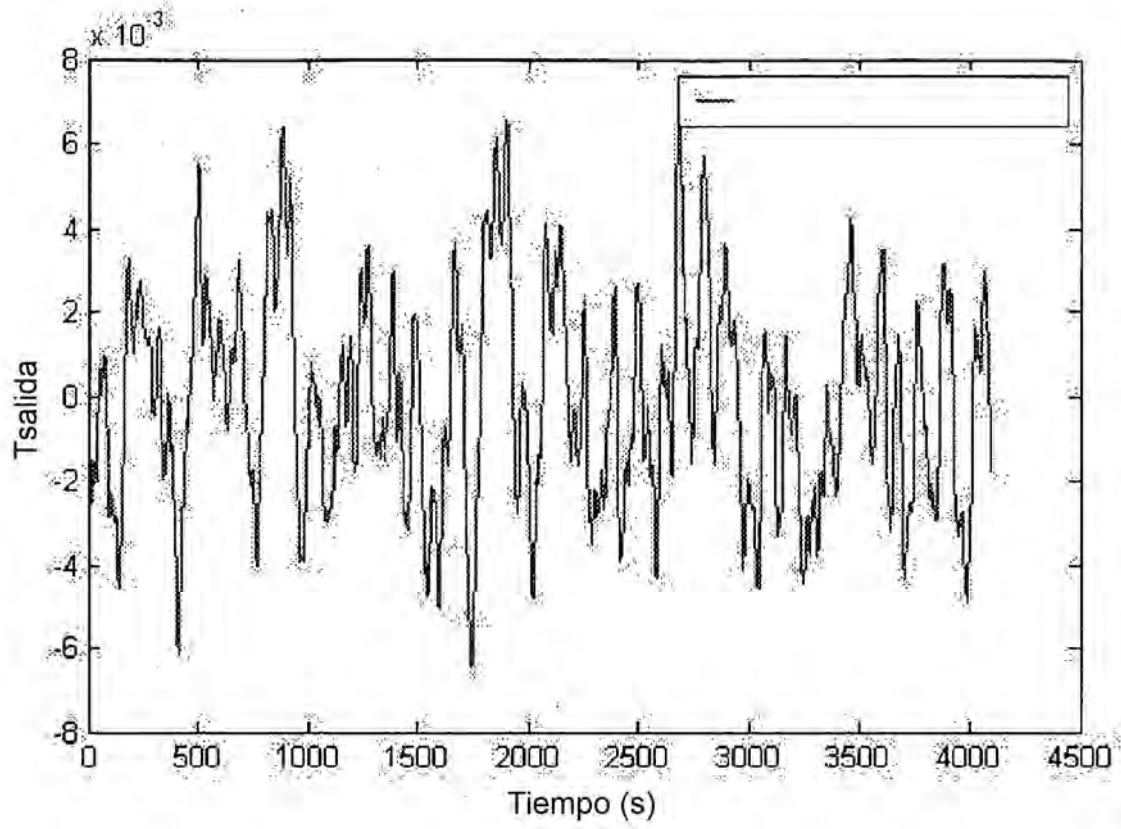


Figura 6

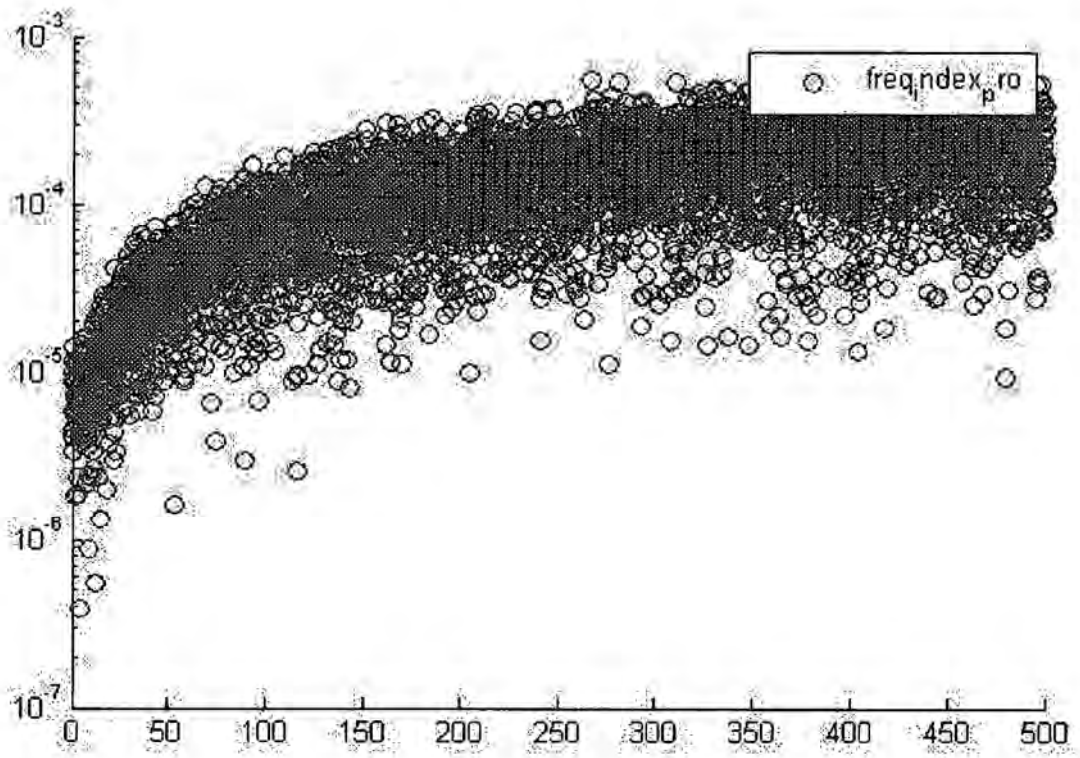
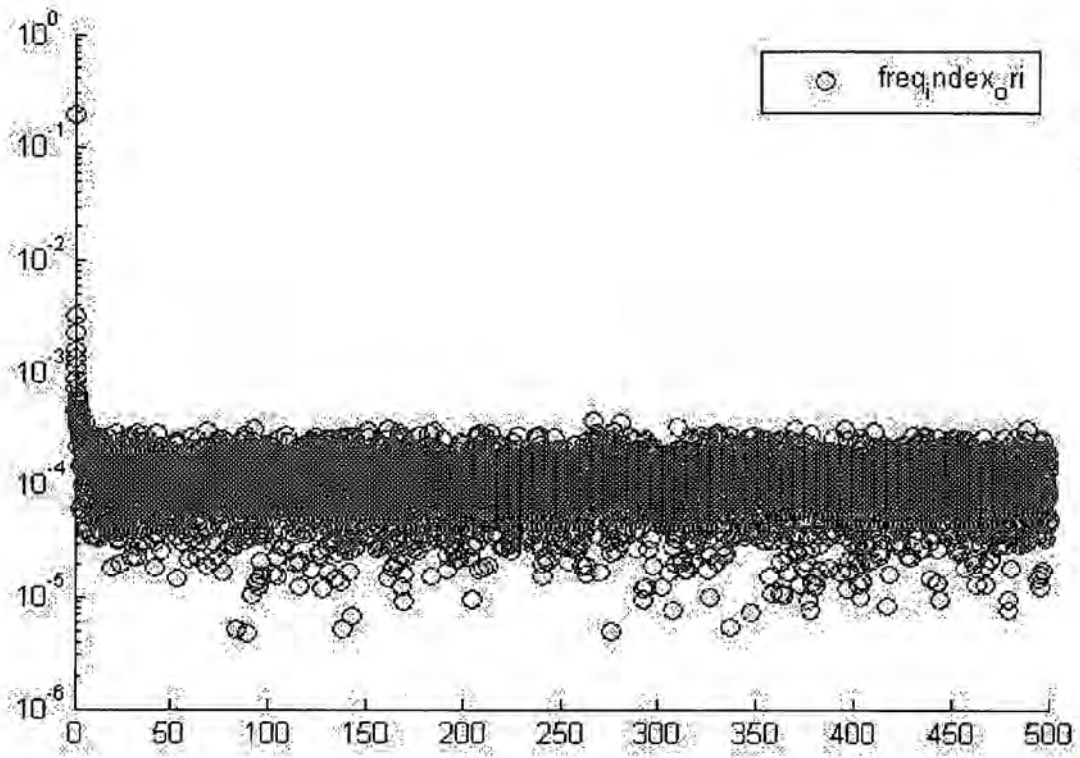


Figura 7

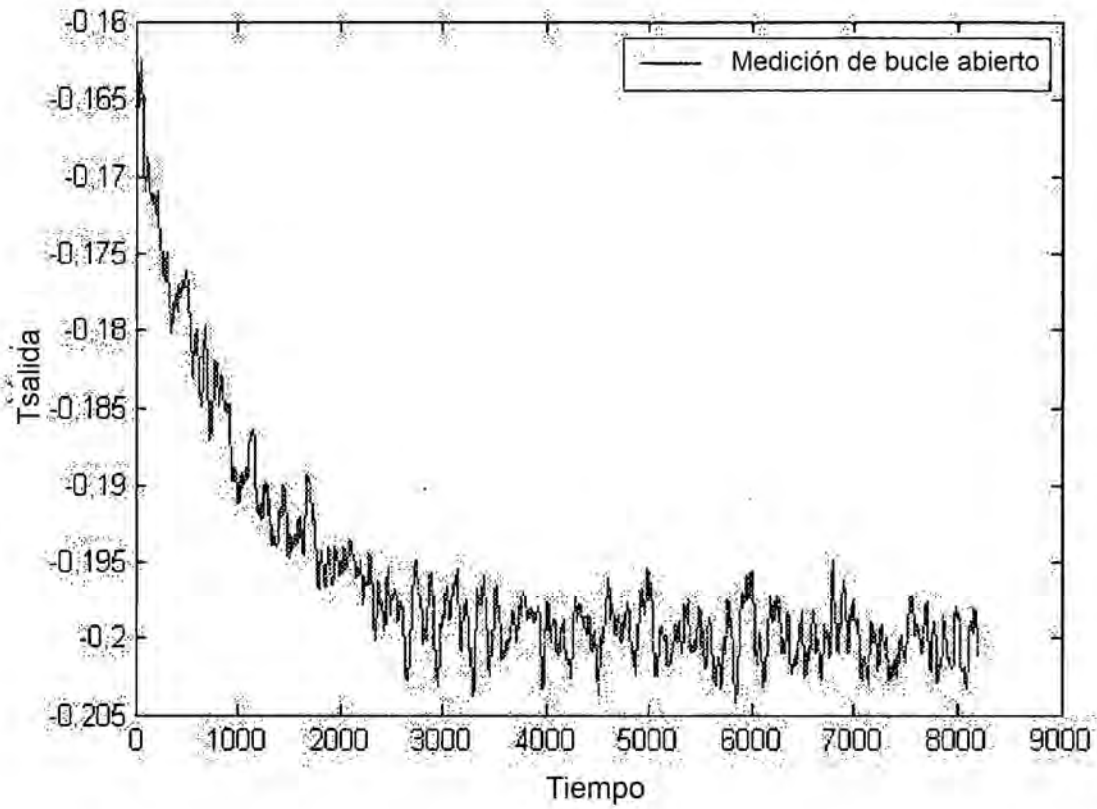
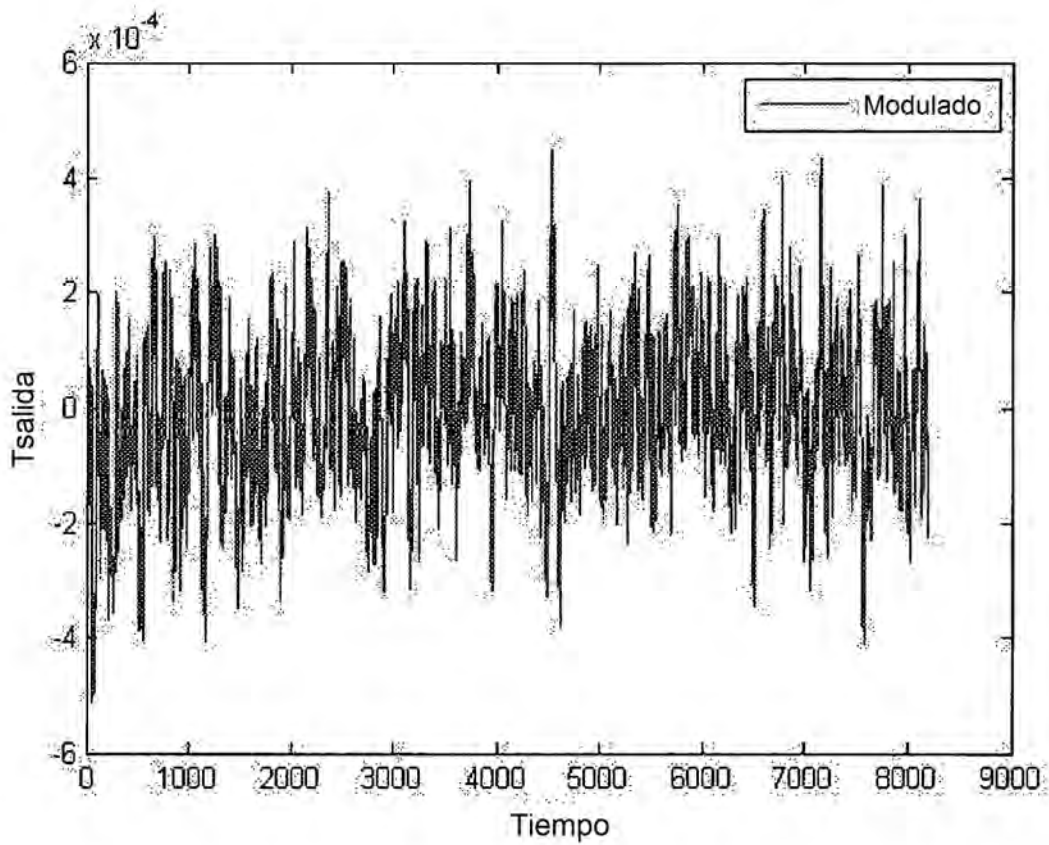
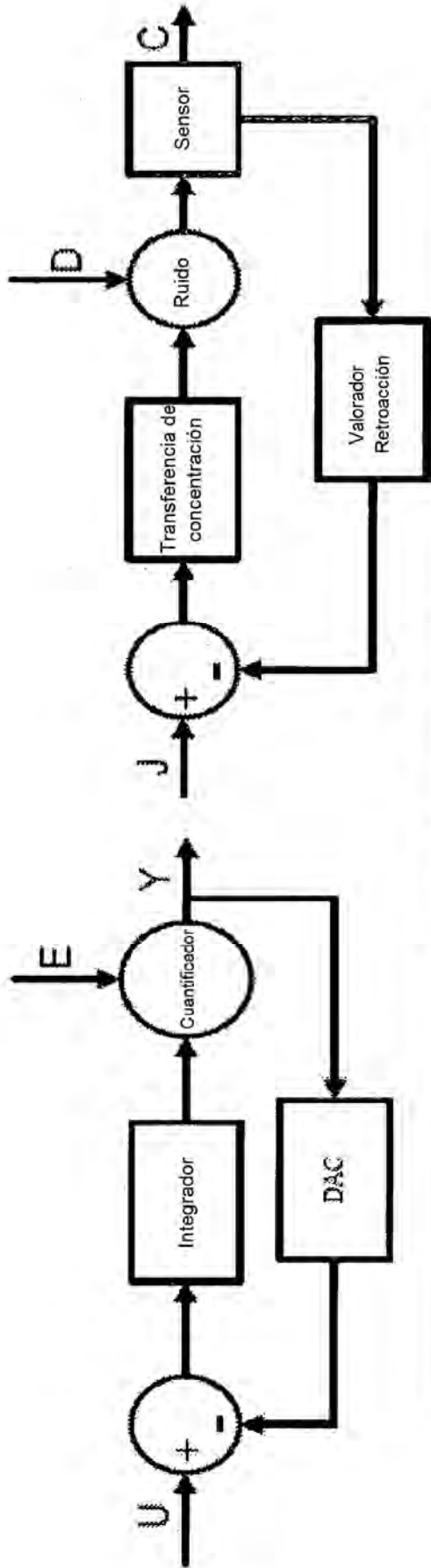


Figura 8





	Sigma-Delta Eléctrico	Sigma-Delta Químico
Componentes		
Transductor	Digital	Sensores químicos (ISFET)
Integrador	LPF	Difusión/acumulación de iones
Retroacción negativa	Modulador Sigma por DAC	Valorador/transductor
Variables		
Entrada	Tensión analógica (V)	Cambio de iones químicos
Salida	Digital (1/0)	Señal eléctrica
Ruido en bucle	Cuantificación del ruido	Deriva/ruido en bucle

Figura 9

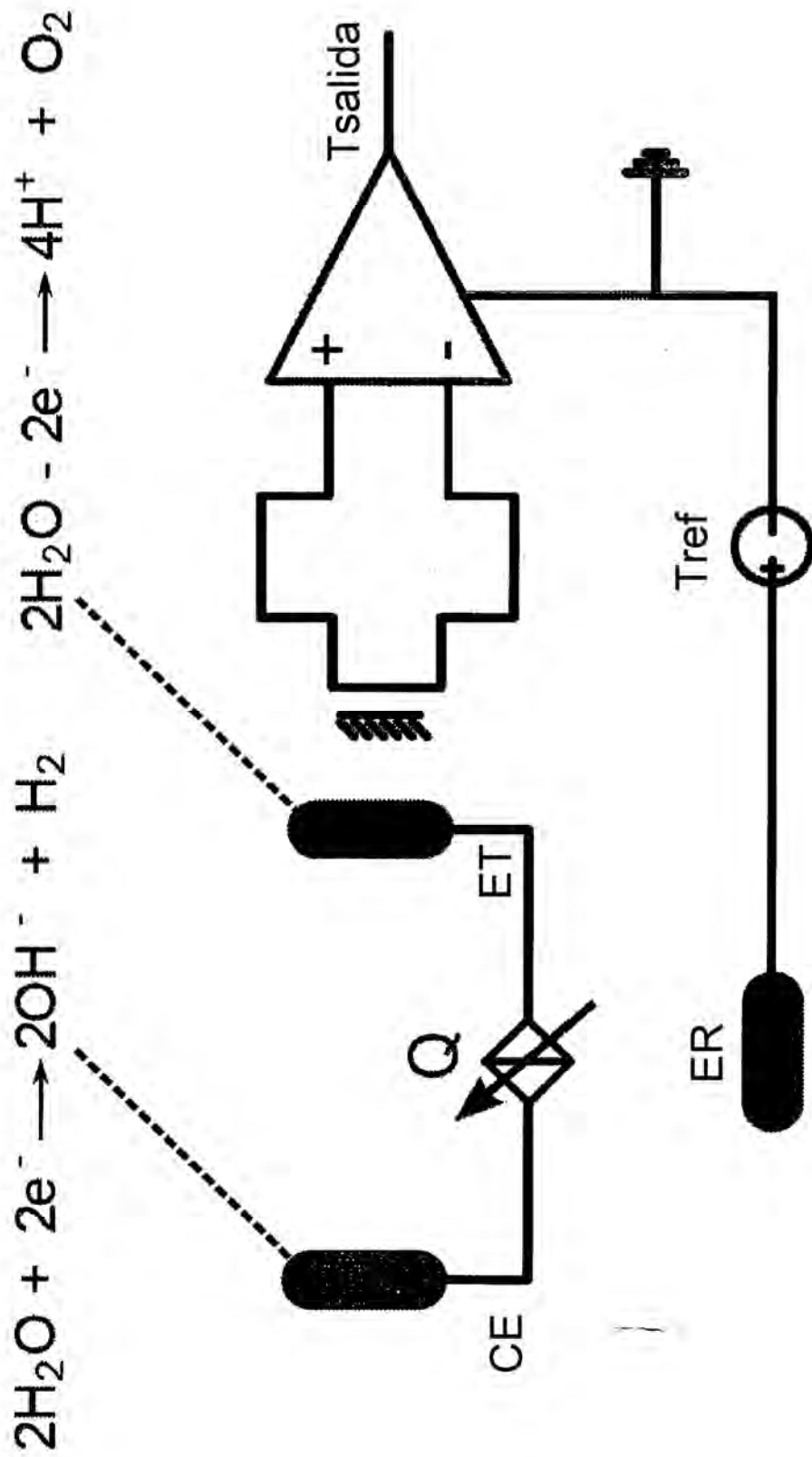


Figura 10

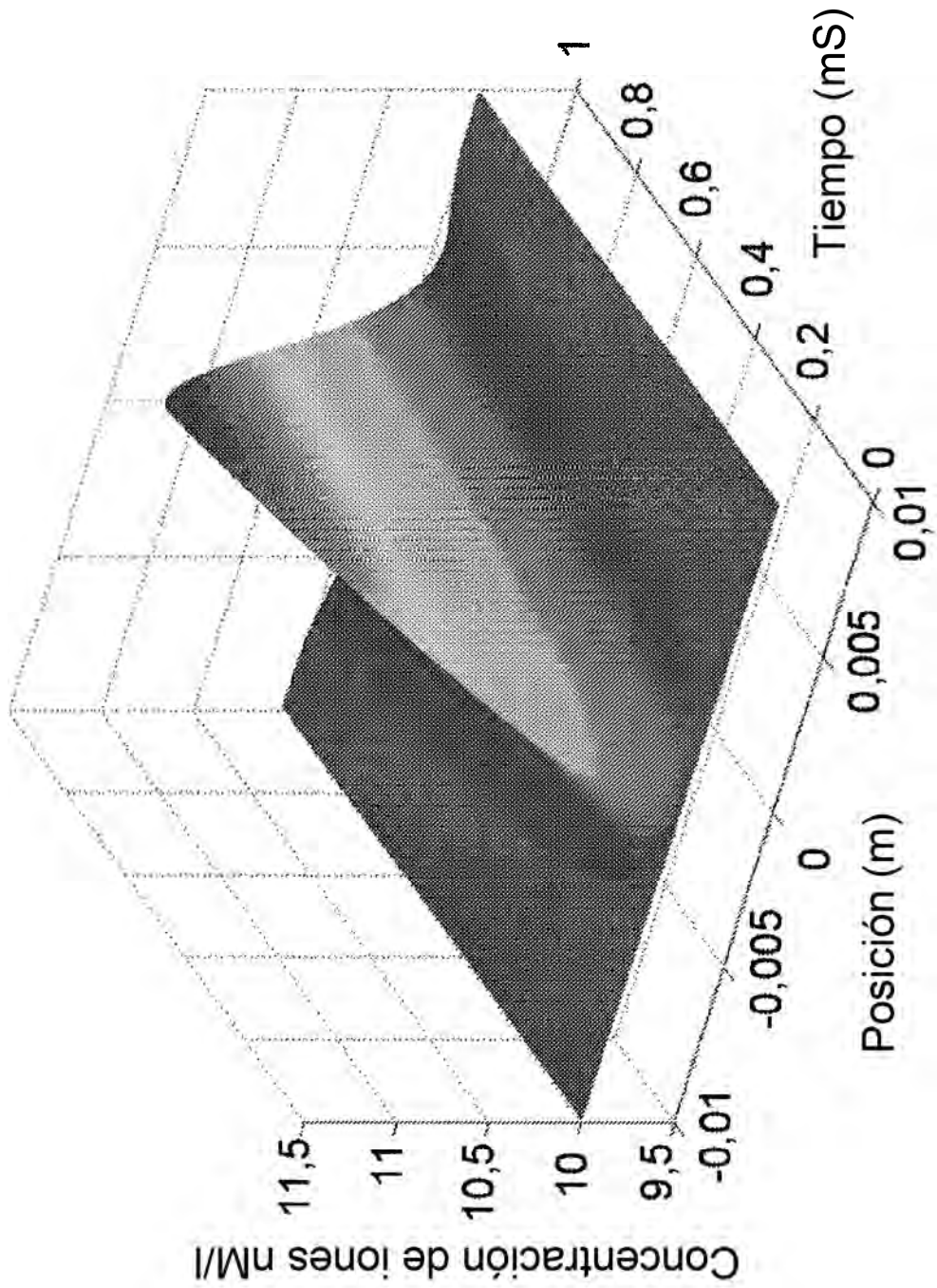


Figura 11

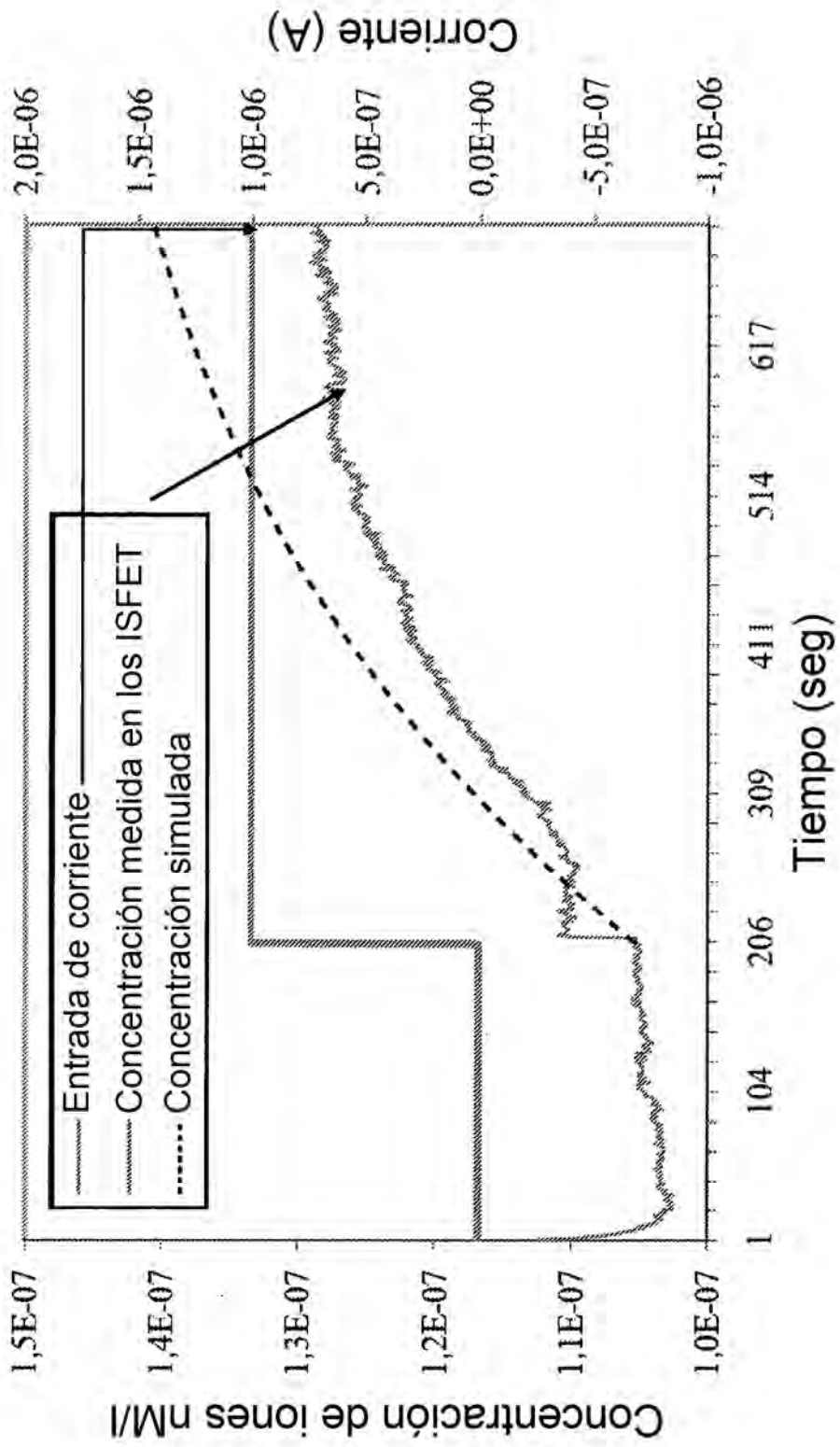


Figura 12

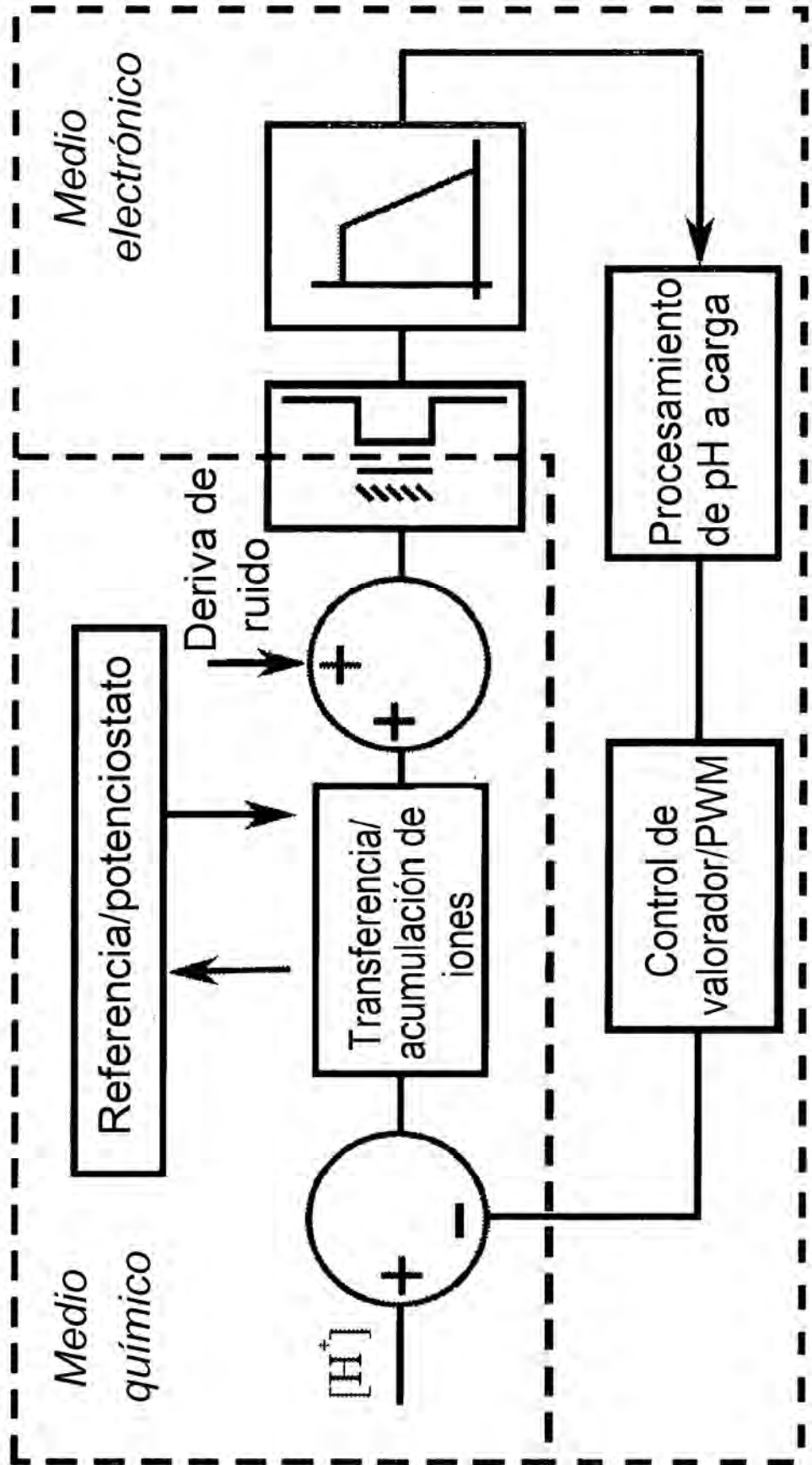


Figura 13

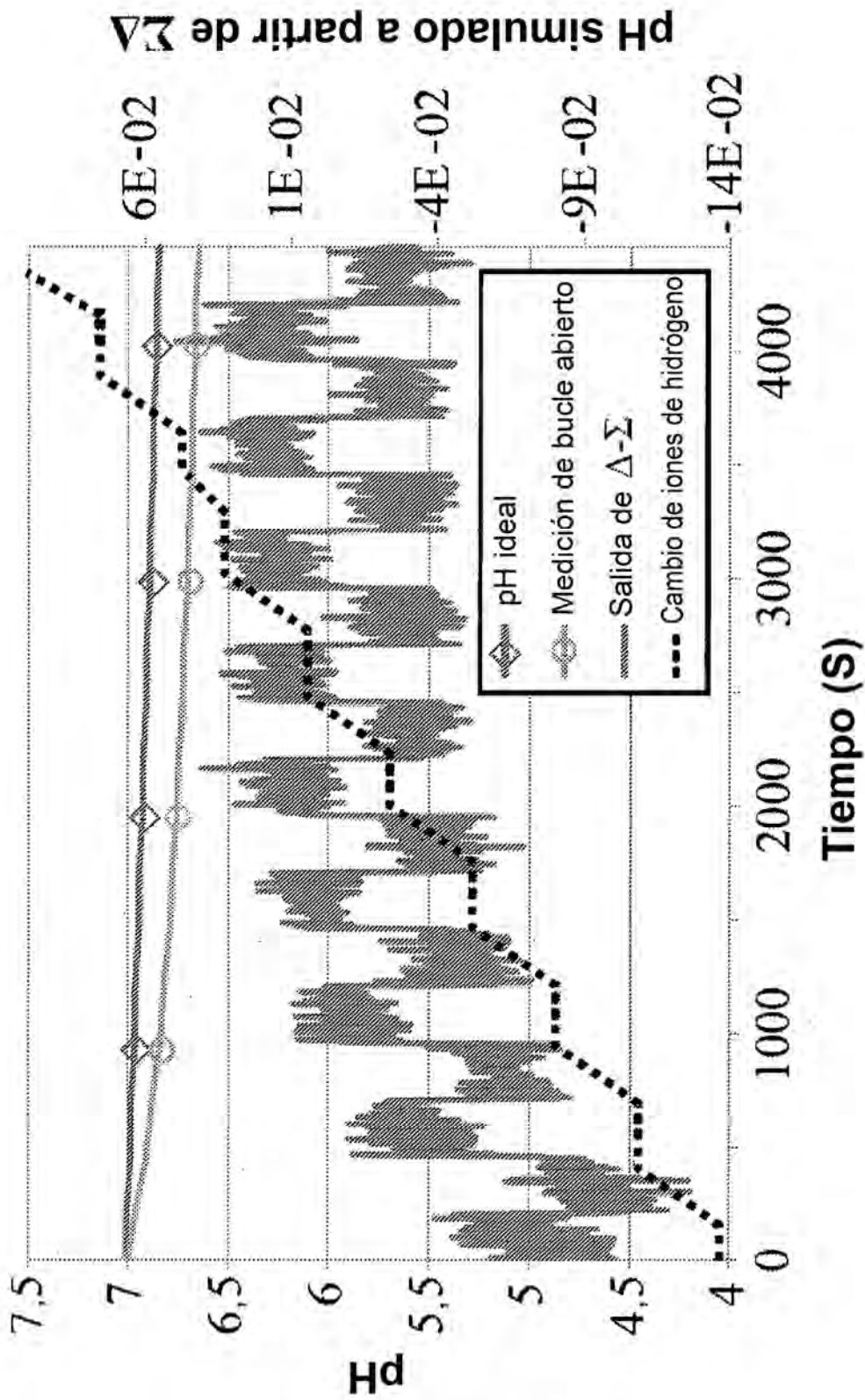
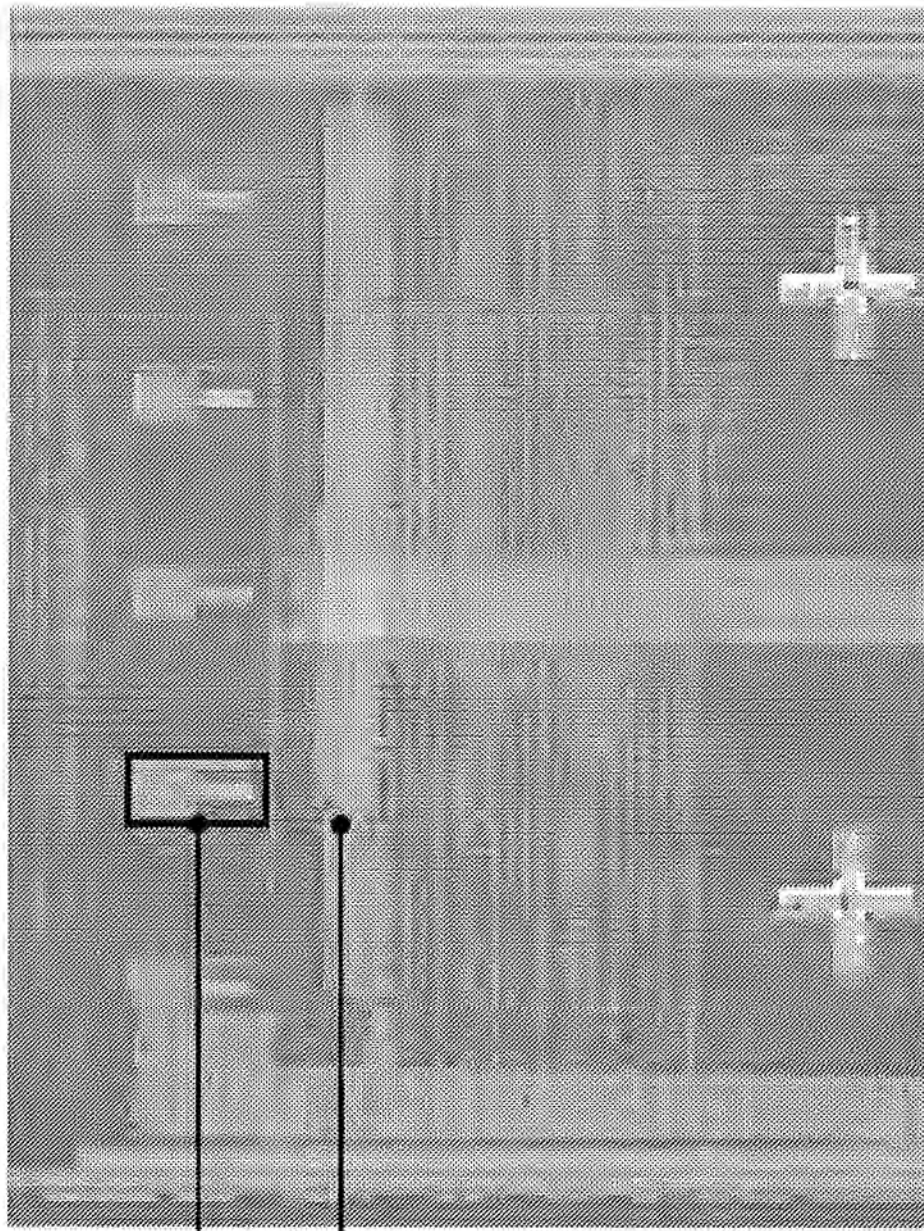


Figura 14



ISFET CMOS

Micro valorador

Figura 15

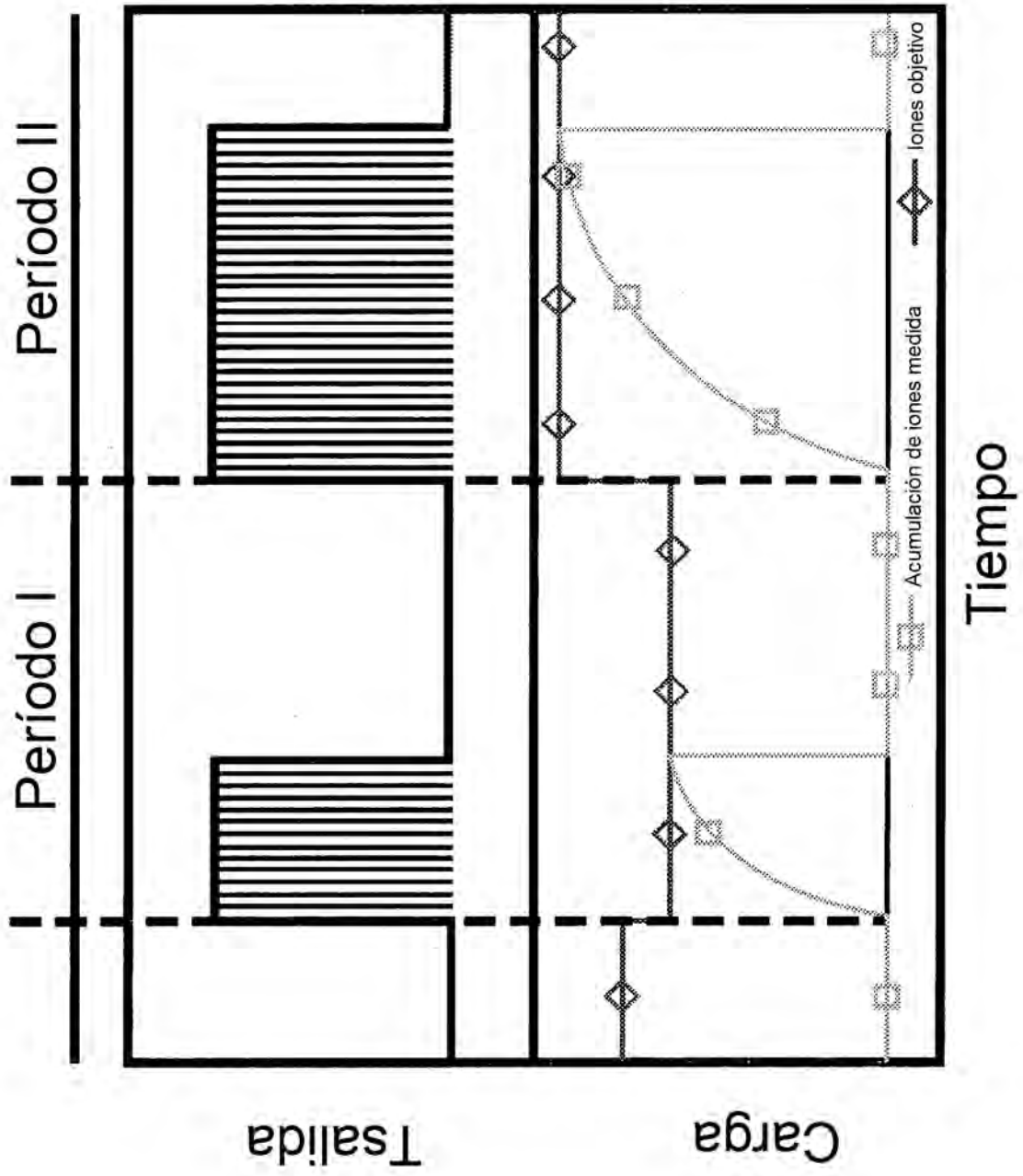


Figura 16

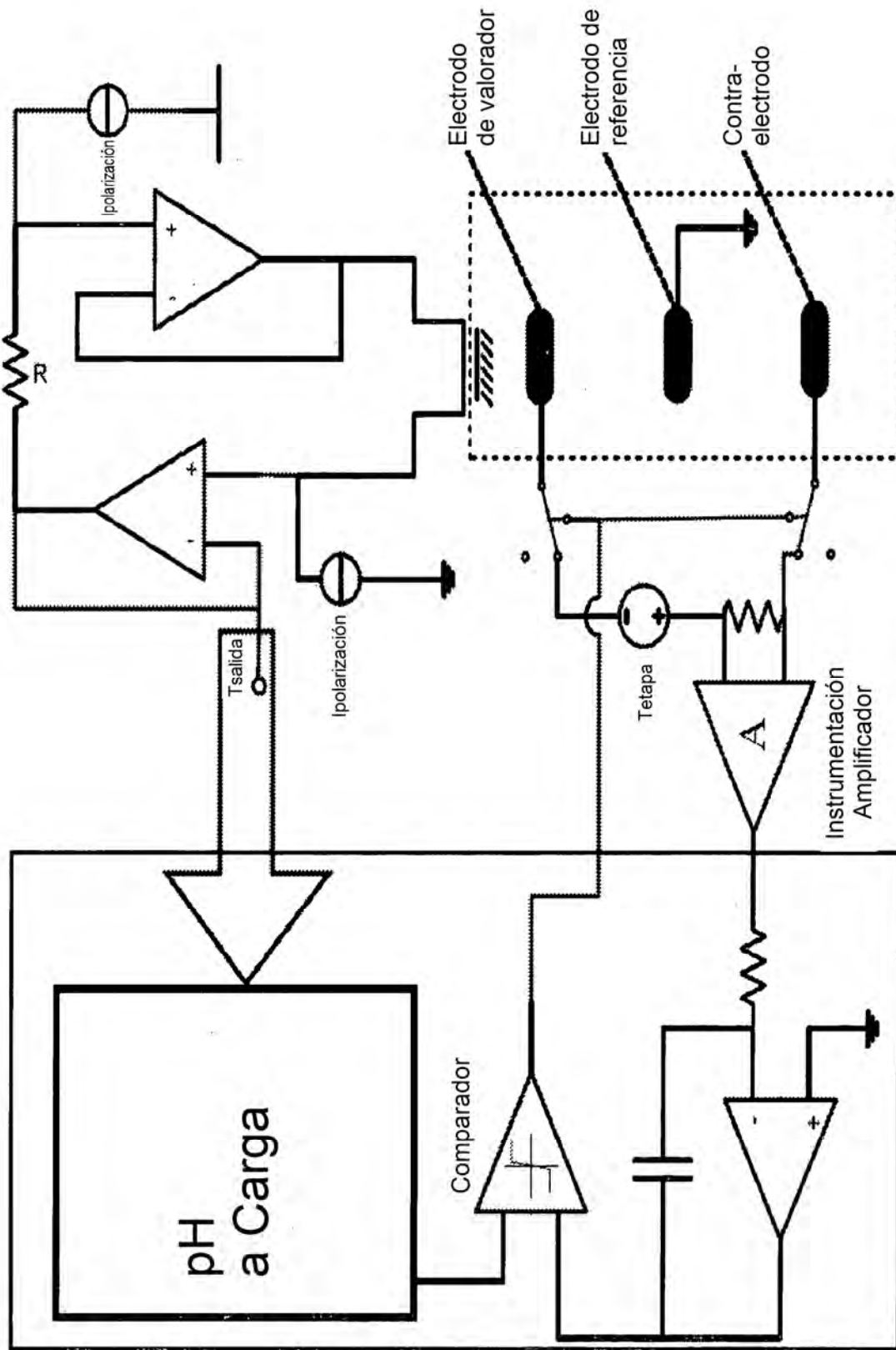


Figura 17

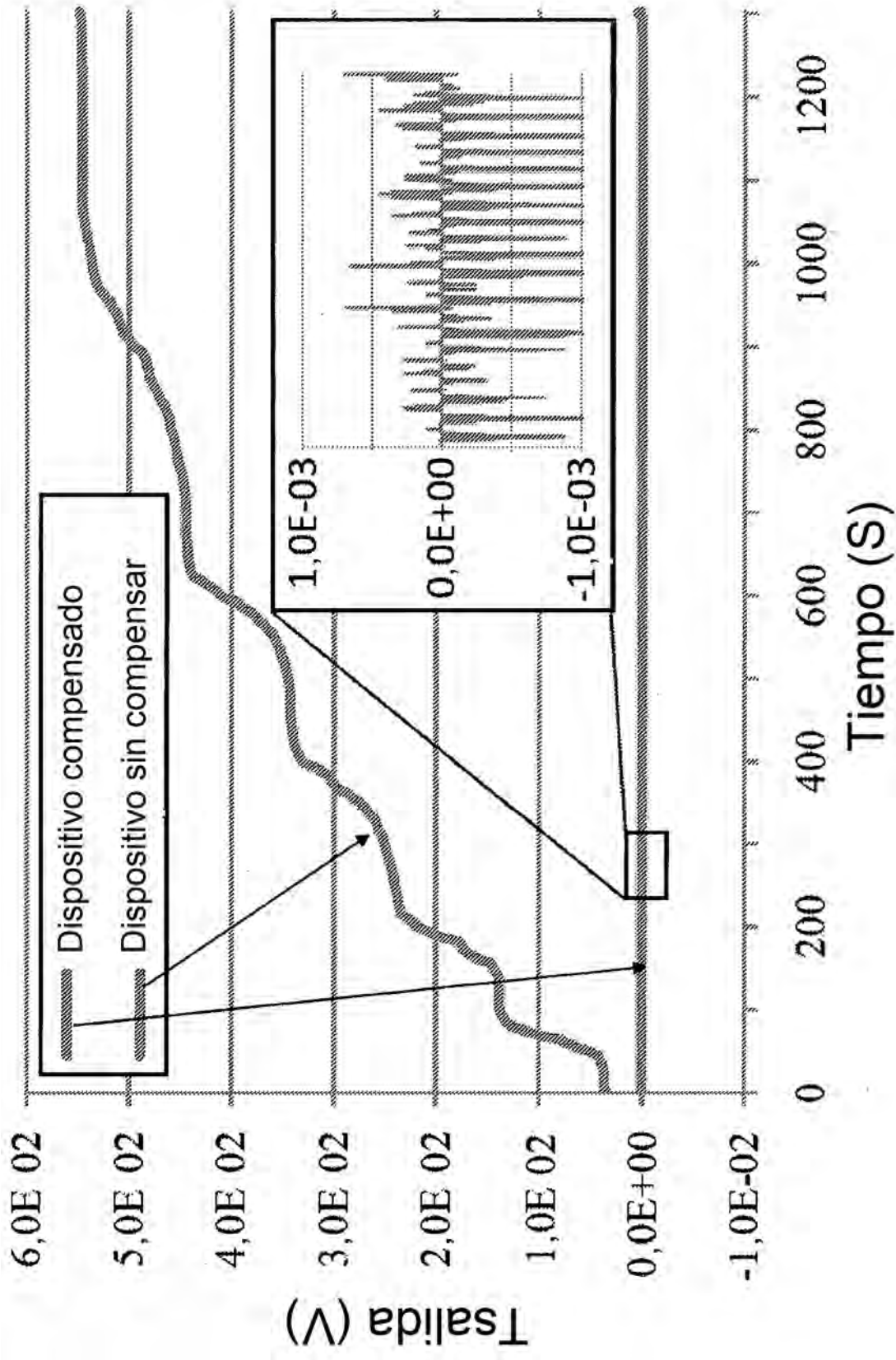


Figura 18

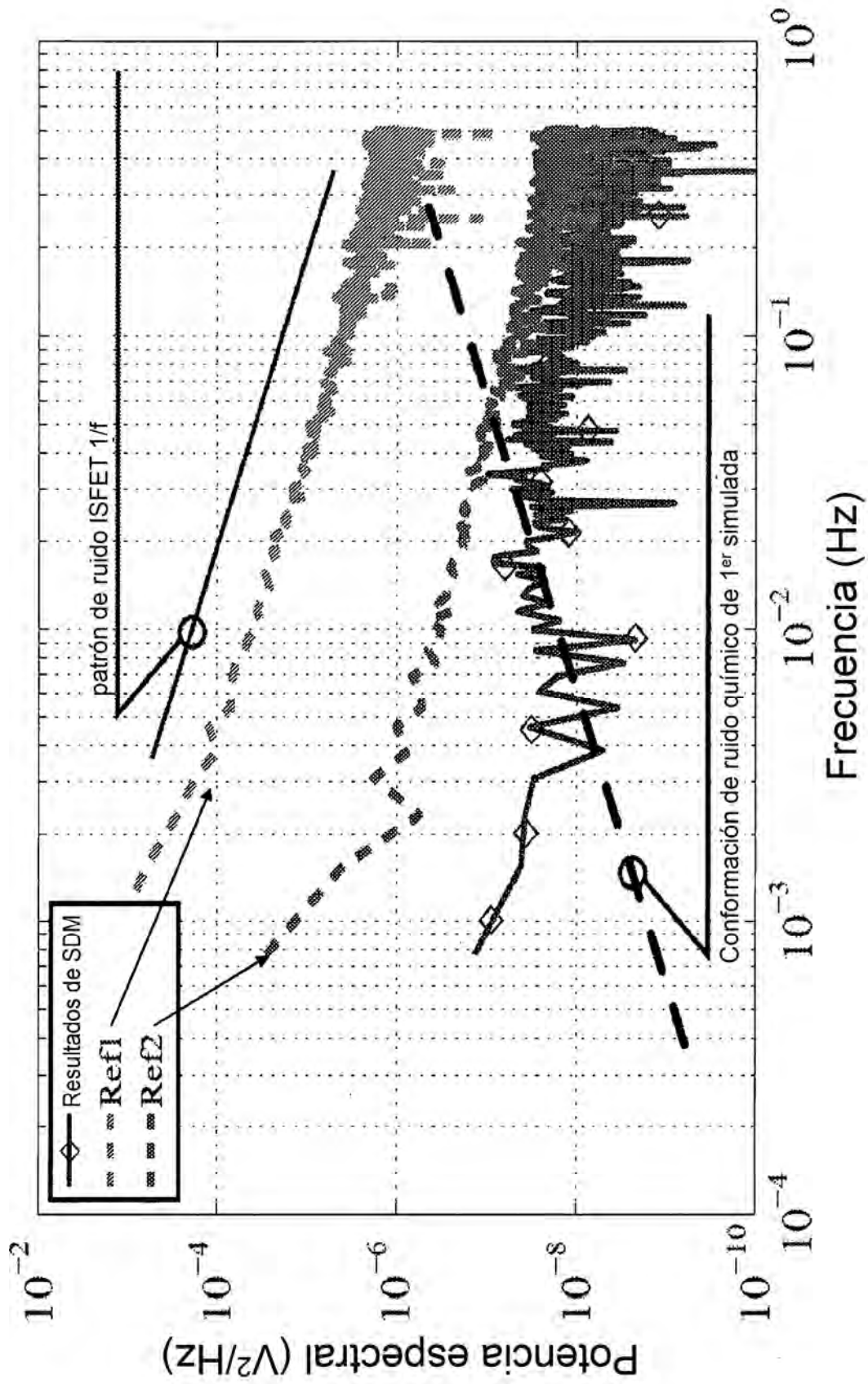


Figura 19

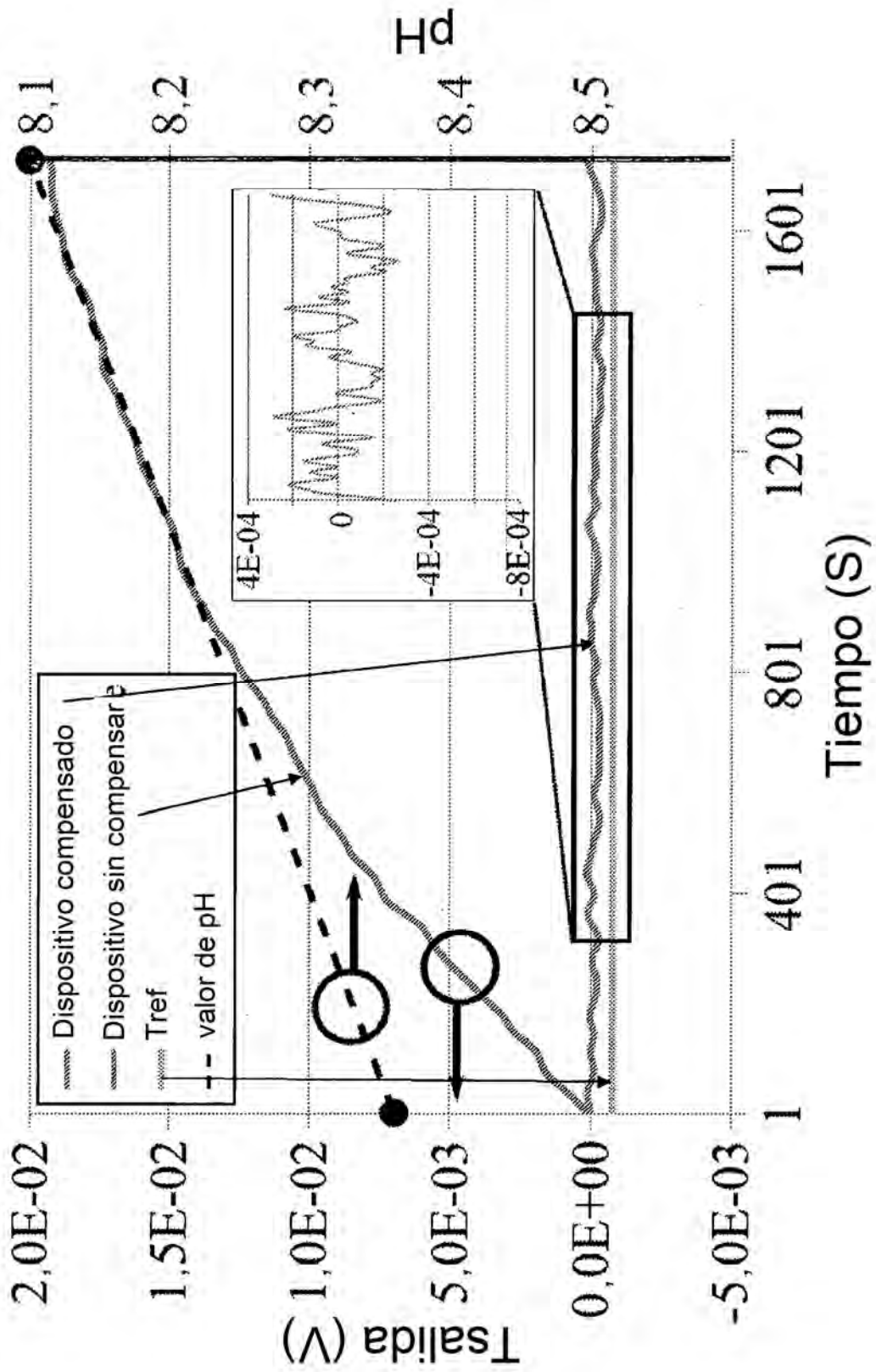


Figura 20

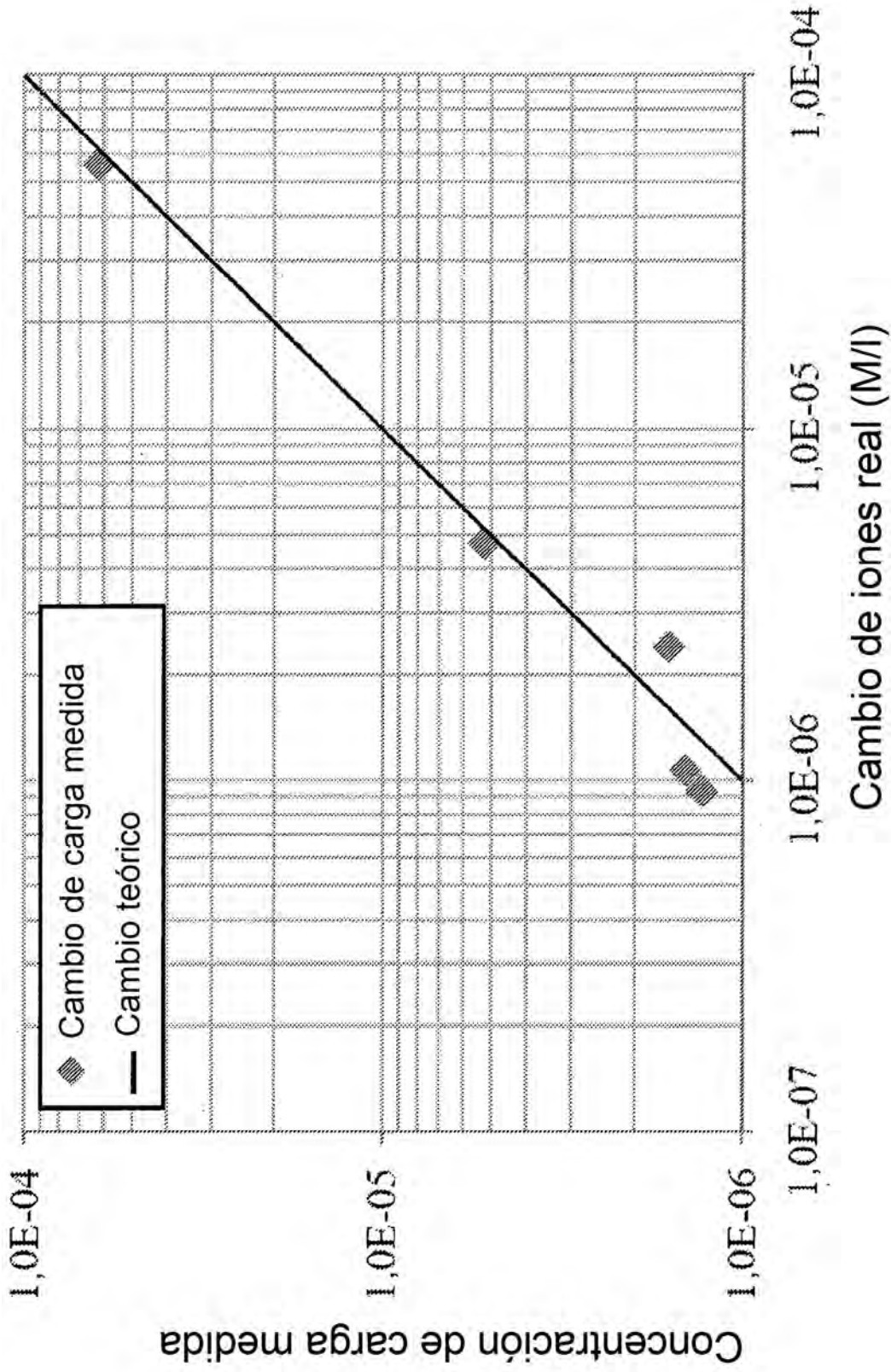


Figura 21