

Estudio de selectividad frente a disoluciones multicomponente de sensores de glucosa mediante tecnología planar de microondas

Juan, C. G.^{a,b,c,*}, Bronchalo, E.^d, Potelon, B.^{c,f}, Quendo, C.^f, Muñoz, V. F.^b, Ferrández-Vicente, J. M.^c, Manrique-Cordoba, J.^a, Sabater-Navarro, J. M.^a

^a nBio, Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández de Elche, Edificio Vinalopó, Av. Universidad s/n, 03202 Elche, España.

^b Grupo de Investigación en Robótica Médica, Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Málaga, 29071 Mñalaga, España.

^c Grupo de Diseño Electrónico y Técnicas de Tratamiento de Señales, Departamento de Electrónica, Tecnología de Computadores y Proyectos, Universidad Politécnica de Cartagena, Cuartel de Antiguones, Plaza del Hospital n.º 1, 30202 Cartagena, España.

^d Departamento de Ingeniería de Comunicaciones, Universidad Miguel Hernández de Elche, Edificio Innova, Av. Universidad s/n, 03202 Elche, España.

^e IMT Atlantique, Lab-STICC, UMR CNRS 6285, F-29238, Brest, Francia.

^f Univ. Brest, CNRS, Lab-STICC, UMR CNRS 6285, F.29238, Brest, Francia.

To cite this article: Juan, C. G., Bronchalo, E., Potelon, B., Quendo, C., Muñoz, V. F., Ferrández, J. M., Manrique, J., Sabater-Navarro, J. M. 2023. Estudio de selectividad frente a disoluciones multicomponente de sensores de glucosa mediante tecnología planar de microondas. XLIV Jornadas de Automática, 53-58. <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497498609.053>

Resumen

Durante los últimos años, el desarrollo de sensores de concentración de glucosa a través de resonadores planares de microondas ha llamado la atención de una considerable parte de la comunidad científica. Tras mostrar algunos resultados prometedores, los sensores experimentales actuales se enfrentan a ciertos desafíos primordiales. Entre ellos, el más crítico parece ser la selectividad a la concentración de glucosa frente a las variaciones de las concentraciones de otros componentes o parámetros. En este artículo estudiamos la selectividad experimental de sensores basados en resonadores de microondas al medir disoluciones multicomponente. Evaluamos minuciosamente el funcionamiento de estos sensores al medir disoluciones de agua pura, NaCl, albúmina y glucosa, analizando el impacto de las variaciones simultáneas de las concentraciones de glucosa y albúmina. Los resultados muestran una clara influencia de la concentración de albúmina en las medidas de la concentración de glucosa, lo que apunta a una falta de selectividad para estos los sensores. Hemos modelado esta influencia, y a partir de ella proponemos estrategias para afrontar el desafío de la selectividad con este tipo de sensores.

Palabras clave: albúmina, glucosa, resonadores de microondas, selectividad, sensibilidad, sensores basados en Q_u .

Study of the selectivity of planar microwave glucose sensors against multicomponent solutions

Abstract

During the last years, the development of glucose concentration sensors with microwave planar resonators has raised the attention of a notable part of the academic community. After showing some promising results, the current experimental sensors are facing certain key challenges. Particularly, the selectivity to the glucose concentration against the changes in the concentrations of other solutes or variables is one of the most worrying ones. In this paper we perform a close scrutiny of the experimental selectivity found in microwave resonant sensors when making measurements with multicomponent solutions. We painstakingly evaluate the performance of these sensors while measuring solutions of pure water, NaCl, albumin and glucose, and we analyze the influence of the simultaneous variations of the glucose and albumin concentrations. The results reveal an evident influence of the albumin concentration on the identification of the glucose concentration, therefore indicating a weak selectivity. We have modelled this effect, and we thereby propose strategies for dealing with this selectivity issue.

Keywords: albumin, glucose, microwave resonators, Q_u -based sensors, selectivity, sensibility.

1. Introducción

El estudio de sensores dedicados a obtener la concentración de glucosa por diferentes medios ha llamado la atención de cierta parte de la comunidad científica durante los últimos años (Shokrehodaei y Quinones, 2020; Xue *et al.*, 2022). El desarrollo de sensores de concentración de glucosa encuentra dos campos principales de aplicación. Por un lado, pueden ser útiles en algunos procesos industriales destinados a la producción de bebidas que contienen glucosa, como zumos, refrescos o alcoholes (Guadarrama-Fernández *et al.*, 2018). Por otro lado, encuentran una aplicación potencial en el contexto del control de la diabetes (Cappon *et al.*, 2017) el cual implica la necesidad de medir periódicamente (continuamente en una situación ideal) el nivel de glucosa en sangre del individuo. Los sensores capaces de medir de forma no invasiva el nivel de glucosa del paciente de una manera cómoda (e idealmente continua) son, por lo tanto, muy deseables (Rghioui *et al.*, 2020).

Con ese fin, se han investigado varias tecnologías para estas posibles aplicaciones. En el contexto industrial, la medida de la concentración de glucosa se suele realizar mediante sondas químicas o electroquímicas (Guadarrama-Fernández *et al.*, 2018), que involucran métodos enzimáticos (Galant, Kaufman y Wilson, 2015) y, por lo tanto, invasivos (requieren contacto directo con la muestra, interrumpiendo la producción). En el contexto de la diabetes, la forma habitual de medida es mediante la reacción de una muestra de sangre con una tira impregnada con la enzima glucosa oxidasa, resultando de nuevo un método invasivo, intermitente, incómodo y costoso.

Con el objetivo de obtener un procedimiento continuo (y potencialmente no invasivo), se han estudiado otras tecnologías, como la medida del nivel de glucosa en sangre del individuo a través del vaho expirado (Boubin y Shrestha, 2019), la saliva (Chen *et al.*, 2019) o el fluido lacrimoso (Geelhoed-Duijvestijn *et al.*, 2021). Con un enfoque de medida de glucosa más general, se han propuesto tecnologías como la óptica (Aloraynan *et al.*, 2022; Delbeck y Heise, 2021). Sin embargo, la tecnología que ha atraído la mayor atención para esta aplicación durante los últimos años parece ser los dispositivos planares de microondas (Buonanno *et al.*, 2022; Juan *et al.*, 2021a; Mehrotra, Chatterjee y Sen, 2019; Yilmaz, Foster y Hao, 2019).

Las tecnologías planares de microondas ofrecen ciertas ventajas, como su naturaleza no enzimática, facilidad de integración con otros equipos, costes bajos o moderados, robustez, operación continua o posibilidad de funcionar de manera no invasiva (Juan, 2021). Para la detección de glucosa, el principio de funcionamiento se basa en el hecho de que un cambio en la concentración de glucosa produce una variación en la permitividad dieléctrica compleja del medio (Juan *et al.*, 2017; Lin, Gu y Lasri, 2017; Turgul y Kale, 2018a). Cuando la glucosa se diluye en agua a una temperatura fija, la viscosidad de la disolución aumenta con la concentración de glucosa (Weatherbee, Popov y Vitkin, 2017), lo que aumenta el tiempo de relajación dieléctrica de la disolución (Grant, 1957) y provoca cambios tanto en la parte real como en la imaginaria de su permitividad dieléctrica (Levy *et al.*, 2012). Estas variaciones, aunque tienen un impacto insignificante en la conductividad de la disolución, se pueden ver de manera efectiva a frecuencias de microondas mediante cambios en

ciertos parámetros de la respuesta en frecuencia del sensor (Mayani *et al.*, 2021), principalmente en las respuestas de naturaleza resonante (Camli y Yalcinkaya, 2021).

En este contexto, se han propuesto varios tipos de sensores resonantes de microondas para la detección de la concentración de glucosa, como son los basados en las variaciones de la frecuencia de resonancia (f_r) (Govind y Akhtar, 2020) o los basados en los cambios en las pérdidas de inserción/retorno (Chretiennot, Dubuc y Grenier, 2016; Vélez *et al.*, 2018). Los sensores basados en las variaciones de la fase de los parámetros de dispersión también han sido propuestos (Huang *et al.*, 2019; Zeising *et al.*, 2020), aunque en mucha menor medida, a pesar de las altas sensibilidades que se pueden alcanzar (Abdolrazzagh, Nayyeri y Martín, 2022; Casacuberta *et al.*, 2023; Ebrahimi *et al.*, 2021).

En los últimos años también se han propuesto sensores resonantes de microondas basados en las variaciones del factor de calidad sin carga (Q_u). Estudios recientes han analizado y mostrado su potencial para la aplicación específica de la medida de la concentración de glucosa (Juan *et al.*, 2021b). Bajo este enfoque, se utilizaron guías de ondas coplanares cargadas con un resonador de anillo abierto (SRR) (Harnsoongnoen *et al.*, 2018), se propuso el uso de SRRs para la medida de la concentración de glucosa en disoluciones con volúmenes del orden de microlitros (Juan *et al.*, 2019a), y se probó un SRR asimétrico con buena sensibilidad (He *et al.*, 2016). Debido a su interés, estudios recientes sobre estos sensores han intentado analizar su desempeño en escenarios más cercanos a la aplicación final. Se ha analizado la medida en humanos con diferentes enfoques (Choi *et al.*, 2015; Kiani, Rezaei y Fakhr, 2021), se han desarrollado versiones portátiles (García *et al.*, 2019) y se han probado en contextos clínicos con una gran cantidad de voluntarios (Juan *et al.*, 2019b), o incluso se han propuesto nuevos sensores biocompatibles basados en Q_u (Juan *et al.*, 2021b).

Los resultados de los desarrollos anteriores y el contexto actual plantean algunos desafíos principales para estos sensores (Alahnomi *et al.*, 2021). Por un lado, como cualquier equipo electrónico, sería deseable una simplificación y miniaturización del sensor y del sistema, tanto desde el punto de vista de la integración como del de la reducción de las fuentes de error (Juan *et al.*, 2020; Turgul y Kale, 2019). Por otro lado, como cualquier sistema sensor, son deseables sensibilidades más altas, especialmente para el contexto de la diabetes (Buonanno *et al.*, 2021; Juan *et al.*, 2019; Turgul y Kale, 2018b). Finalmente, restringida por el principio de medida basado en la permitividad, la selectividad únicamente a los cambios de la concentración de glucosa se ha señalado como uno de los principales desafíos actuales para estos sensores (Juan *et al.*, 2019c; Peveler, Yazdani y Rotello, 2016; Yilmaz, Foster y Hao, 2019).

Tras más de una década de desarrollo de estos sensores, en este trabajo analizamos el reto de la selectividad de los actuales sensores de glucosa basados en resonadores de microondas (Juan *et al.*, 2023). Con ese fin, dentro de los sensores basados en Q_u , consideraremos un estudio comparativo que incluye el problema de simplificación y reducción de tamaño, así como el de mejora de la sensibilidad. Evaluaremos exhaustivamente el funcionamiento de sensores adaptados a estos retos con disoluciones multicomponente compuestas de agua pura, sal, albúmina a diferentes concentraciones y glucosa a diferentes

concentraciones. Analizaremos los resultados y discutiremos la selectividad efectiva de estos sensores a la concentración de glucosa frente a variaciones simultáneas de las concentraciones de albúmina.

2. Materiales y métodos

2.1. Sensores a analizar

Trabajos recientes han profundizado en el estudio de sensores resonantes basados en Q_u y su conveniencia para el seguimiento de la concentración de glucosa en disoluciones acuosas a frecuencias por debajo de unos 12 GHz (Juan *et al.*, 2019a, 2021b). Estos aprovechan la relación entre el Q_u obtenido y la tangente de pérdidas de la muestra ($\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$, siendo ϵ' y ϵ'' las partes real e imaginaria de la permitividad, respectivamente) para una configuración adecuada. En este rango de frecuencias, las dependencias de ϵ' y ϵ'' con la concentración de glucosa siguen tendencias opuestas, por lo que el cambio relativo en $\tan \delta$ es mayor que en ϵ' o ϵ'' por separado. En consecuencia, pondremos el foco de este estudio en los sensores de glucosa planares resonantes basados en Q_u .

En dos de nuestros trabajos recientes, estudiamos las posibilidades de abordar dos de los principales desafíos actuales para este tipo de sensores. Por un lado, Juan *et al.* (2020) presentaron dos sensores basados en resonadores coplares de cuarto de onda con diferentes capacidades en el extremo que funcionan en reflexión, con el fin de reducir notablemente el tamaño del sensor y simplificar todo el sistema. Nos referiremos a estos sensores como «Cop1» y «Cop2». Por otro lado, Juan *et al.* (2019d) mostraron una estrategia que aprovecha el acoplo mutuo entre resonadores SRR para una mejora considerable de la sensibilidad. Nos referiremos a este sensor como RRA.

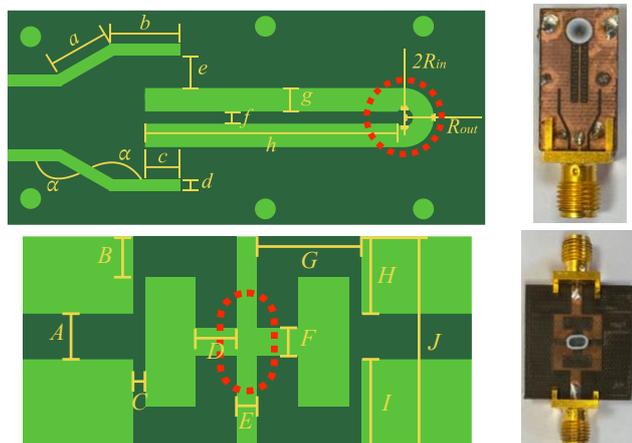


Figura 1: Diseño de Cop1/Cop2 (arriba) y RRA (abajo). Adaptado de Juan *et al.* (2019d, 2020).

En este trabajo, evaluaremos más a fondo estos sensores y enfoques teniendo en cuenta el tercer desafío actual principal: la selectividad. Para ello, se evaluarán y compararán experimentalmente las capacidades de medida de glucosa de estos sensores con disoluciones multicomponente. En la Figura 1 se aprecia el diseño esquemático de los sensores, con $\alpha = 150^\circ$ y las siguientes dimensiones en mm: $a = 3.40$, $b = 3.00$, $c = e = 1.60$, $d = f = 0.40$, $g = 0.80$, $h = 9.70$, $R_{in}(\text{Cop1}) = 0.55$, $R_{in}(\text{Cop2}) = 0.30$, $R_{out} = 1.20$, $A = 2.10$,

$B = D = 2.00$, $C = 0.60$, $E = 1.00$, $F = 1.70$, $G = 5.10$, $H = 4.00$, $I = 4.60$, $J = 10.70$. También se muestran fotos de los sensores fabricados. Los sensores se fabricaron con sustrato Taconic TLX-8 de $800 \mu\text{m}$ de espesor ($\epsilon_r = 2.55$, $\tan \delta = 0.0017$). Para facilitar las medidas, a cada sensor se le añadió un portamuestras de politetrafluoroetileno (PTFE) de la forma de las líneas de puntos rojas en la Figura 1, siguiendo el procedimiento descrito por Juan *et al.* (2019a). Todos los portamuestras tenían un volumen de $5 \mu\text{L}$.

Las dimensiones de todos los sensores se ajustaron para que se alcanzaran frecuencias de funcionamiento similares dentro del rango de 4.0 a 4.5 GHz cuando se utiliza agua pura como muestra, aspecto que se demostró conveniente para las medidas de glucosa (Juan *et al.*, 2019c; Liu *et al.*, 2019), lo que también permite una comparación justa. Cop1 fue diseñado para mostrar una respuesta resonante acoplada débilmente, mientras que Cop2 fue diseñado para mostrar una respuesta resonante acoplada casi críticamente.

La respuesta de cada sensor con una muestra de agua pura, ya incluyendo el portamuestras, se muestra en la Figura 2. En términos de parámetros de dispersión, se mide el parámetro de reflexión (S_{11}) para Cop1 y Cop2, y el parámetro de transmisión (S_{21}) para RRA. Como se puede ver, se ve claramente un solo pico resonante de reflexión para Cop1 y Cop2, mientras que se ven dos picos de transmisión para RRA, resultantes de los dos resonadores acoplados entre sí.

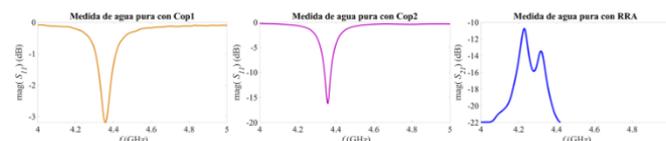


Figura 2: Respuestas de los sensores midiendo una muestra de agua pura. Adaptado de Juan *et al.* (2023).

2.2. Proceso experimental

Se han preparado varios juegos de disoluciones biológicas multicomponente para evaluar la selectividad a las variaciones de la concentración de glucosa frente a las variaciones de otros componentes en la disolución con los sensores bajo estudio. Las disoluciones se han elaborado con agua pura, sal (NaCl), albúmina y glucosa. Cabe señalar que la albúmina es la principal proteína del plasma sanguíneo humano, por lo que es deseable el estudio de su influencia en las medidas. Para acercarnos más al contexto biológico, se añadió NaCl a todas las disoluciones a una concentración fija de 0.6 g/dl, la concentración fisiológica media en sangre (Carr, 2021).

Se prepararon cinco juegos diferentes de disoluciones con diferentes concentraciones de albúmina y D(+) glucosa anhidra. Dentro de cada juego, se mantuvo una concentración fija de albúmina para todas las disoluciones. Las concentraciones de albúmina utilizadas en los diferentes juegos fueron 0.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 g/dL, etiquetando estos juegos como A0, A2, A3, A4 y A5, respectivamente. De esta forma, las concentraciones de albúmina en los diferentes juegos son similares a las concentraciones fisiológicas promedio en sangre en individuos sanos (Carr, 2021).

Además, para cada juego se prepararon cinco disoluciones a diferentes concentraciones de glucosa, manteniendo fijas las concentraciones de NaCl y albúmina para todo el juego. Las concentraciones de glucosa utilizadas en todos los juegos

fueron 0.0, 1.5, 3.0, 4.5 y 6.0 g/dL. Cabe señalar que, en estas condiciones, las disoluciones muestran rangos de concentración relativa similares tanto para la glucosa como para la albúmina, lo que permite un estudio más justo de la selectividad de los sensores. Estas concentraciones también son coherentes con algunas aplicaciones de la industria, como el control del contenido de glucosa en la producción de zumos, en los que se deben controlar concentraciones de glucosa entre aproximadamente 1.8 y 4.6 g/dL (Cao *et al.*, 2014). Los diferentes juegos de disoluciones se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Juegos de disoluciones (concentraciones en g/dL)

Juego	Conc. NaCl	Conc. albúmina	Conc. glucosa
A0	0.6	0.0	0.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0
A2	0.6	2.0	0.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0
A3	0.6	3.0	0.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0
A4	0.6	4.0	0.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0
A5	0.6	5.0	0.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0

Las 25 disoluciones fueron medidas con cada uno de los tres sensores (Cop1, Cop2 y RRA), lo que supone un total de 75 medidas. La temperatura ambiente se mantuvo constante durante todo el proceso, entre 22 y 23°C. Después de realizar todas las medidas, se analizaron y se extrajeron los datos. Se usó la medida basada en Q_u , como hemos mencionado anteriormente, debido a su interés para la detección de glucosa (Juan *et al.*, 2021b).

3. Resultados

Los resultados de todas las medidas con los tres sensores se muestran en la Figura 3. Para normalizar los resultados, considerando el punto medio de las concentraciones de albúmina y glucosa, hemos tomado el valor operativo de Q_u para cada sensor como el Q_u obtenido al medir la disolución A3 con una concentración de glucosa de 3,0 g/dL. Los Q_u operativos medidos son 47.219, 83.191 y 43.866 para Cop1, Cop2 y RRA, respectivamente. La Figura 3 representa los cambios del Q_u medido relativos al Q_u operativo obtenidos para todas las medidas con los tres sensores.

A partir de los Q_u medidos y operativos, hemos calculado las diferentes sensibilidades a la concentración de glucosa obtenidas experimentalmente para cada sensor con cada juego de disoluciones. Hemos considerado sensibilidades nominales para Q_u (S_{Q_u}), como describieron Ebrahimi, Scott y Ghorbani (2019), así como sensibilidades relativas de Q_u a la glucosa ($RS(G)_{Q_u}$) para una comparación amplia, como describieron Juan *et al.* (2021a). Las sensibilidades resultantes para todos los sensores y todos los juegos de disoluciones se muestran en la Tabla 2, donde también se han incluido las sensibilidades experimentales de estos sensores con disoluciones binarias de agua pura y glucosa (Juan *et al.*, 2019d, 2020), que aparecen como el primer juego de soluciones (denominado «agua»).

El límite de detección (LD) de los sensores se puede calcular utilizando la conocida relación $3\sigma/m$ (Yunos *et al.*, 2021), donde σ es la desviación pica para la medida de referencia y m es la pendiente del modelo ajustado (Figura 3). En nuestro caso la pendiente depende de la concentración de albúmina, por lo que se obtiene un LD diferente para cada juego de disoluciones, como también ocurre con las sensibilidades. Los LD obtenidos para los tres sensores con los

diferentes juegos de disoluciones cuando se considera como referencia la disolución A3 con una concentración de glucosa de 3,0 g/dL (concentración media) se muestran en la Tabla 3.

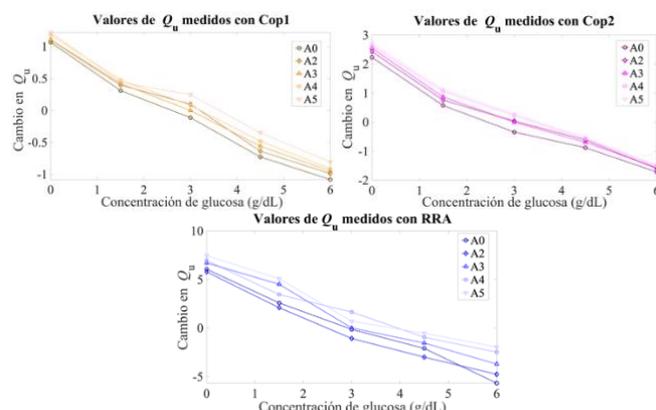


Figura 3: Resultados de las medidas. Adaptado de Juan *et al.* (2023).

Tabla 2: Sensibilidades experimentales

Juego	Cop1 S_{Q_u} (/g/dL)	Cop1 $RS(G)_{Q_u}$ (%/%)	Cop2 S_{Q_u} (/g/dL)	Cop2 $RS(G)_{Q_u}$ (%/%)	RRA S_{Q_u} (/g/dL)	RRA $RS(G)_{Q_u}$ (%/%)
agua	0.384	0.799	0.743	0.869	1.962	4.115
A0	0.338	0.716	0.657	0.790	1.957	4.108
A2	0.327	0.693	0.642	0.772	1.747	3.963
A3	0.319	0.676	0.630	0.757	1.351	3.011
A4	0.313	0.663	0.627	0.754	1.283	2.860
A5	0.306	0.648	0.619	0.744	1.195	2.663

Tabla 3: Límites de detección experimentales en g/dL

Juego	LD Cop1	LD Cop2	LD RRA
A0	0.622	0.243	0.058
A2	0.654	0.243	0.067
A3	0.656	0.274	0.083
A4	0.694	0.253	0.085
A5	0.751	0.265	0.098

4. Discusión y conclusiones

Los resultados del apartado anterior muestran que, desde un punto de vista general, existe influencia del resto de solutos (es decir, NaCl y albúmina) en las sensibilidades experimentales de todos los sensores a la concentración de glucosa, así como en el LD. Esto se puede inferir de las tendencias en los gráficos de la Figura 3, así como también de los resultados de las Tablas 2 y 3. Esto significa que no podemos esperar una alta selectividad con este tipo de sensores. Esta es una conclusión lógica considerando el impacto que tienen todos los componentes en la permitividad efectiva de un medio. Dicho esto, las variaciones en las sensibilidades y LD debidas a modificaciones de otros parámetros diferentes a la glucosa no son constantes, parecen depender del sensor para la configuración considerada en este estudio, lo que abre la puerta a la posibilidad de identificar diferentes comportamientos.

Los resultados (Figura 3) muestran un comportamiento robusto en general dentro de cada juego diferente de disoluciones para todos los sensores, con linealidades aceptables. Sin embargo, hemos obtenido diferentes pendientes para los diferentes juegos de disoluciones con diferentes concentraciones de albúmina, lo que dificulta la

medida precisa de la concentración de glucosa si no se conoce la concentración de albúmina. Cop2 ha mostrado sensibilidades mayores que las de Cop1, como cabía esperar a causa de la capacidad más alta en la región de detección, mientras que RRA ha proporcionado las mayores sensibilidades y los LD más bajos de todo el estudio, gracias a los beneficios del acoplo entre resonadores para los métodos de detección que basados en las variaciones de la permitividad compleja de las muestras.

Cabe destacar que en todos los casos las sensibilidades obtenidas (Tabla 2) son inferiores a las registradas para las disoluciones binarias (agua pura–glucosa). Este parece un resultado lógico considerando que en este estudio han intervenido disoluciones con más pérdidas, lo cual es coherente con las observaciones de Juan *et al.* (2019c). La Tabla 2 muestra, para todos los sensores, que la sensibilidad a la glucosa tiene una clara dependencia de la concentración de albúmina, lo que apunta a una falta de selectividad. Para estudiar este efecto, hemos ajustado los valores de $RS(G)_{Q_u}$ de la Tabla 2 para cada sensor con regresión lineal de mínimos cuadrados, obteniendo las siguientes expresiones para la $RS(G)_{Q_u}$ en términos de la concentración de albúmina (ρ_a):

$$\text{Cop1: } RS(G)_{Q_u} = -0.0137 \cdot \rho_a + 0.7176, R^2 = 0.9957, \quad (1)$$

$$\text{Cop2: } RS(G)_{Q_u} = -0.0092 \cdot \rho_a + 0.7892, R^2 = 0.9795, \quad (2)$$

$$\text{RRA: } RS(G)_{Q_u} = -0.3230 \cdot \rho_a + 4.2243, R^2 = 0.8707. \quad (3)$$

Las ecuaciones (1)–(3) muestran una clara disminución de la sensibilidad a medida que aumenta la concentración de albúmina para todos los sensores. Esta disminución se presenta de forma más o menos lineal, lo que indica una clara influencia de la concentración de albúmina en la sensibilidad, y por tanto en las medidas. En otras palabras, podemos ver aquí nuevamente una falta de selectividad. Estas ecuaciones permiten el seguimiento eficaz de la concentración de glucosa con estos sensores siempre que ya se conozca la concentración de albúmina. A partir de estos modelos ajustados, también es interesante notar que cuanto mayor es la sensibilidad nominal (por ejemplo, la sensibilidad para disoluciones binarias), menor es la linealidad encontrada en la evolución de la sensibilidad con respecto a la concentración de albúmina (en términos de R^2). Esto es coherente con el equilibrio habitual entre sensibilidad y linealidad (Casacuberta *et al.*, 2022).

En general, los resultados muestran que estos sensores son capaces de obtener la concentración de glucosa siempre que se conozcan las concentraciones del resto de solutos. Esto implica que la aplicación final debe permitir esta circunstancia. Por ejemplo, estos sensores podrían usarse para el seguimiento y control de la concentración de glucosa en tiempo real e incluso no invasivo en algunos contextos industriales, como la producción de zumos, refrescos o licores (Guadarrama-Fernández *et al.*, 2018), así como para monitorizar algunos procesos de fermentación (Kurtinaitienė *et al.*, 2010). Sin embargo, su aplicación al contexto de la diabetes se enfrentará a una fuerte limitación debido a su falta de selectividad, incluso considerando los recientes enfoques biocompatibles altamente sensibles (Juan *et al.*, 2021b). En este caso, requerirían una calibración precisa y su uso dependería de las rápidas variaciones del nivel de glucosa en sangre en comparación con las variaciones de las concentraciones del resto de

componentes de la sangre para personas con diabetes (y sin otros trastornos). En estas circunstancias, sería necesaria una calibración periódica. Para ello, sería necesaria un modelado exhaustivo de todos los fenómenos relevantes y su influencia en el proceso de medida, como se ha hecho en el presente trabajo para la albúmina. De lo contrario, sería complicado aplicar este tipo de sensores de banda estrecha en este contexto, siendo más apropiado el uso de sensores de banda ancha y técnicas sofisticadas de postprocesado, como se sugieren Nakamura, Tajima y Seyama (2022).

Independientemente de la aplicación, recomendamos un estudio completo y un modelado fiable de la influencia de todos los parámetros relevantes que pueden afectar la sensibilidad y las medidas, como el que mostramos aquí. Para aplicaciones que requieran obligatoriamente selectividad, se necesitarán sensores más sofisticados, o al menos combinaciones de diferentes sensores, cuyas respuestas se puedan procesar de manera combinada y se puedan extraer múltiples características de cada medida, como los enfoques de Aquino *et al.* (2021) o Tiwari *et al.* (2018) para muestras sólidas, o el de Bakam Nguenouho *et al.* (2022) para disoluciones ternarias, por ejemplo. La investigación sobre técnicas de extracción de características múltiples con sensores de microondas, por tanto, se alza como muy conveniente.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Agencia Nacional de Investigación con el proyecto RACE (ref. PID2019-111023RB-C32). El trabajo de C. G. Juan ha sido financiado por el Ministerio de Universidades, la Unión Europea y la Universidad Miguel Hernández de Elche mediante el programa Margarita Salas, así como por la Conselleria d'Innovació, Universitats, Ciència i Societat Digital de la Generalitat Valenciana y el Fondo Social Europeo mediante el programa APOSTD (ref. CIAPOS/2021/267). Los autores desean expresar su profundo agradecimiento a Juan M. Morcillo de Miguel por su apoyo en tareas de laboratorio.

Referencias

- Abdolzazghi, M., Nayyeri, V., Martín, F., 2022. Techniques to improve the performance of planar microwave sensors: a review and recent developments. *Sensors*, 22(18), 6946.
- Alahnomi, R. A. *et al.*, 2021. Review of recent microwave planar resonator-based sensors: Techniques of complex permittivity extraction, applications, open challenges and future research directions. *Sensors*, 21(7), 2267.
- Alorayan, A. *et al.*, 2022. A Single wavelength mid-infrared photoacoustic spectroscopy for noninvasive glucose detection using machine learning. *Biosensors*, 12(3), 166.
- Aquino, A. *et al.*, 2021. Dielectric permittivity sensor based on planar open-loop resonator. *IEEE Sens. Lett.*, 5(3), 3500204.
- Bakam Nguenouho, O. S. *et al.*, 2022. Dielectric characterization and modelling of aqueous solutions involving sodium chloride and sucrose and application to the design of a bi-parameter RF-sensor. *Sci. Rep.*, 12, 7209.
- Boubin, M., Shrestha, S., 2019. Microcontroller implementation of support vector machine for detecting blood glucose levels using breath volatile organic compounds. *Sensors*, 19, 2283.
- Buonanno, G. *et al.*, 2021. A forward-backward iterative procedure for improving the resolution of resonant microwave sensors. *Electronics*, 10(23), 2930.
- Buonanno, G. *et al.*, 2022. Spectral methods for response enhancement of microwave resonant sensors in continuous non-invasive blood glucose monitoring. *Bioengineering*, 9(4), 156.

- Camli, B., Yalcinkaya, A. D., 2021. Resonant type RF glucose biosensors. En: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier.
- Cao, R. et al., 2014. Quantitative analysis of D-(+)-glucose in fruit juices using diffusion ordered-1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Anal. Sci.*, 30, 383–388.
- Cappon, G. et al., 2017. Wearable continuous glucose monitoring sensors: A revolution in diabetes treatment. *Electronics*, 6(3), 65.
- Carr, J., 2021. *Clinical Hematology Atlas, 6th Edition*. Elsevier.
- Casacuberta, P. et al., 2023. Highly sensitive reflective-mode phase-variation permittivity sensors using coupled line sections. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, Early Access.
- Casacuberta, P. et al., 2022. Circuit analysis of a coplanar waveguide (CPW) terminated with a step-impedance resonator (SIR) for highly sensitive one-port permittivity sensing. *IEEE Access*, 10, 62597–62612.
- Chen, J. et al., 2019. Electrocatalytic oxidation of glucose on bronze for monitoring of saliva glucose using a smart toothbrush. *Sens. Actuator B-Chem.*, 285, 56–61.
- Choi, H. et al., 2015. Design and in vitro interference test of microwave noninvasive blood glucose monitoring sensor. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, 63(10), 3016–3025.
- Chretiennot, T., Dubuc, D., Grenier, K., 2016. Microwave-based microfluidic sensor for non-destructive and quantitative glucose monitoring in aqueous solution. *Sensors*, 16, 1733.
- Delbeck, S., Heise, M. H., 2021. Evaluation of opportunities and limitations of mid-infrared skin spectroscopy for noninvasive blood glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 15(1), 19–27.
- Ebrahimi, A. et al., 2021. Highly sensitive phase-variation dielectric constant sensor based on a capacitively-loaded slow-wave transmission line. *IEEE Trans. Circuits Syst. I-Regul. Pap.*, 68(7), 2787–2799.
- Ebrahimi, A., Scott, J., Ghorbani, K., 2019. Ultrahigh-sensitivity microwave sensor for microfluidic complex permittivity measurement. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, 67(10), 4269–4277.
- Galant, A. L., Kaufman, R. C., Wilson, J. D., 2015. Glucose: Detection and analysis. *Food Chem.*, 188, 149–160.
- García, H. et al., 2019. Portable device based on microwave resonator for noninvasive blood glucose monitoring. En: *Proc. 41st Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. (EMBC)*. Berlin, Alemania, pp. 1115–1118.
- Geelhoed-Duijvestijn, P. et al., 2021. Performance of the prototype noviosense noninvasive biosensor for tear glucose in type 1 diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 15(6), 1320–1325.
- Govind, G., Akhtar, J., 2020. Design of an ELC resonator-based reusable RF microfluidic sensor for blood glucose estimation. *Sci. Rep.*, 10, 18842.
- Grant, E. H., 1957. Relationship between relaxation time and viscosity for water. *J. Chem. Phys.*, 26(6), 1575–1577.
- Guadarrama-Fernández, L. et al., 2018. A disposable, simple, fast and low-cost paper-based biosensor and its application to the determination of glucose in commercial orange juices. *Food Chem.*, 265, 64–69.
- Harnsoongnoen, S. et al., 2018. Planar microwave sensor for detection and discrimination of aqueous organic and inorganic solutions. *Sens. Actuator B-Chem.*, 271, 300–305.
- He, X. et al., 2016. Biosensing using an asymmetric split-ring resonator at microwave frequency. *Integr. Ferroelectr.*, 172(1), 142–146.
- Huang, S. Y. et al., 2019. Microstrip line-based glucose sensor for noninvasive continuous monitoring using the main field for sensing and multivariable crosschecking. *IEEE Sens. J.*, 19(2), 535–547.
- Juan, C. G., 2021. *Designing Microwave Sensors for Glucose Concentration Detection in Aqueous and Biological Solutions: Towards Non-Invasive Glucose Sensing*. Springer, Cham, Suiza.
- Juan, C. G. et al., 2017. Dielectric characterization of water glucose solutions using a transmission/reflection line method. *Biomed. Signal Process. Control*, 31(1), 139–147.
- Juan, C. G. et al., 2019a. Concentration measurement of microliter-volume water–glucose solutions using Q factor of microwave sensors. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 68(7), 2621–2634.
- Juan, C. G. et al., 2019b. Feasibility study of portable microwave microstrip open-loop resonator for noninvasive blood glucose level sensing: Proof of concept. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 57(11), 2389–2405.
- Juan, C. G. et al., 2019c. Glucose concentration measurement in human blood plasma solutions with microwave sensors. *Sensors*, 19(17), 3779.
- Juan, C. G. et al., 2019d. Highly-sensitive glucose concentration sensor exploiting inter-resonators couplings. En: *Proc. 49th Eur. Microw. Conf. (EuMC)*. Paris, Francia, pp. 662–665.
- Juan, C. G. et al., 2020. Use of coplanar quarter-wave resonators for glucose sensing in aqueous solutions. En: *Proc. Int. Microw. Biomed. Conf. (IMBioC)*. Toulouse, Francia.
- Juan, C. G. et al., 2021a. Microwave planar resonant solutions for glucose concentration sensing: A systematic review. *Appl. Sci.*, 11(15), 7018.
- Juan, C. G. et al., 2021b. Study of Q_u -based resonant microwave sensors and design of 3-D-printed devices dedicated to glucose monitoring. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 70, 8005716.
- Juan, C. G. et al., 2023. On the selectivity of planar microwave glucose sensors with multicomponent solutions. *Electronics*, 12(1), 191.
- Kiani, S., Rezaei, P., Fakhr, M., 2021. Dual-frequency microwave resonant sensor to detect noninvasive glucose-level changes through the fingertip. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 70, 6004608.
- Kurtinaitienė, B. et al., 2010. Application of oxygen-independent biosensor for testing yeast fermentation capacity. *Biosens. Bioelectron.*, 26(2), 766–771.
- Levy, E. et al., 2012. Dielectric spectra broadening as the signature of dipole-matrix interaction. I. Water in nonionic solutions. *J. Chem. Phys.*, 136(11), 114502.
- Lin, T., Gu, S., Lasri, T., 2017. Highly sensitive characterization of glucose aqueous solution with low concentration: Application to broadband dielectric spectroscopy. *Sens. Actuator A-Phys.*, 267, 318–326.
- Liu, L. WY et al., 2019. Non-invasive blood glucose monitoring using a curved Goubau line. *Electronics*, 8(6), 662.
- Mayani, M. G. et al., 2021. Resonator-based microwave metamaterial sensors for instrumentation: Survey, classification, and performance comparison. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 70, 9503414.
- Mehrotra, P., Chatterjee, B., Sen, S., 2019. EM-wave biosensors: A review of RF, microwave, mm-wave and optical sensing. *Sensors*, 19, 1013.
- Nakamura, M., Tajima, T., Seyama, M., 2022. Broadband dielectric spectroscopy for quantitative analysis of glucose and albumin in multicomponent aqueous solution. *IEEE J. Electromagn. RF Microw. Med. Biol.*, 6(1), 86–93.
- Peveler, W. J., Yazdani, M., Rotello, V. M., 2016. Selectivity and specificity: Pros and cons in sensing. *ACS Sens.*, 1(11), 1282–1285.
- Rghoui, A. et al., 2020. A smart glucose monitoring system for diabetic patient. *Electronics*, 9(4), 678.
- Shokrehodaie, M., Quinones, S., 2020. Review of non-invasive glucose sensing techniques: Optical, electrical and breath acetone. *Sensors*, 20(5), 1251.
- Tiwari, N. K. et al., 2018. Generalized multimode SIW cavity-based sensor for retrieval of complex permittivity of materials. *IEEE Trans. Microw. Theory Tech.*, 66(6), 3063–3072.
- Turgul, V., Kale, I., 2018a. Permittivity extraction of glucose solutions through artificial neural networks and non-invasive microwave glucose sensing. *Sens. Actuator A-Phys.*, 277, 65–72.
- Turgul, V., Kale, I., 2018b. Sensitivity of non-invasive RF/microwave glucose sensors and fundamental factors and challenges affecting measurement accuracy. En: *Proc. 2018 IEEE Int. Instrum. Meas. Technol. Conf. (I2MTC)*. Houston, TX, EE. UU.
- Turgul, V., Kale, I., 2019. RF/microwave non-invasive blood glucose monitoring: An overview of the limitations, challenges & state-of-the-art. En: *Proc. 2019 E-Health Bioeng. Conf. (EHB)*. Iasi, Rumanía.
- Vlez, P. et al., 2018. Solute concentration measurements in diluted solutions by means of split ring resonators. En: *Proc. 48th Eur. Microw. Conf. (EuMC)*. Madrid, España, pp. 231–234.
- Weatherbee, A., Popov, I., Vitkin, A., 2017. Accurate viscosity measurements of flowing aqueous glucose solutions with suspended scatterers using a dynamic light scattering approach with optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 22, 087003.
- Xue, Y. et al., 2022. Commercial and scientific solutions for blood glucose monitoring—A review. *Sensors*, 22(2), 425.
- Yilmaz, T., Foster, R., Hao, Y., 2019. Radio-frequency and microwave techniques for non-invasive measurement of blood glucose levels. *Diagnostics*, 9(1), 6.
- Yunos, M. F. A. M. et al., 2021. RF remote blood glucose sensor and a microfluidic vascular phantom for sensor validation. *Biosensors*, 11, 494.
- Zeising, S. et al., 2020. Towards realisation of a non-invasive blood glucose sensor using microstripline. En: *Proc. 2020 IEEE Int. Instrum. Meas. Technol. Conf. (I2MTC)*. Dubrovnik, Croacia.