

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 649**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/04 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

G01N 21/80 (2006.01)

G01N 21/78 (2006.01)

G01N 21/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2011 PCT/US2011/044454**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12012377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011 E 11810250 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 2596118**

54 Título: **Disposición de detector para botellas de cultivo de sangre con sensores colorimétricos**

30 Prioridad:

20.07.2010 US 400001 P

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

20.01.2021

73 Titular/es:

**BIOMERIEUX, INC. (100.0%)
100 Rodolphe Street
Durham, NC 27712, US**

72 Inventor/es:

CLAY, BRADFORD, G.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 802 649 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

Disposición de detector para botellas de cultivo de sangre con sensores colorimétricos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. No. 61/400,001, titulado "Dispositivo detector para botellas de cultivo de sangre con sensores colorimétricos", presentada el 20 de julio de 2010.

Antecedentes

10 Las botellas para el cultivo de sangre para la presencia de microorganismos y los instrumentos relacionados para analizar dichas botellas de manera no invasiva se conocen en la técnica y se describen en la literatura de patentes. Véanse las patentes de EE.UU. 5.858.769, 5.795.773, 4.945.060; 5.094.955, 5.164.796, 5.217.876 y 5.856.175. La patente de EEUU 5.094.955 describe un aparato para monitorizar continuamente el pH o el CO₂ en una muestra que interactúa con un medio de crecimiento en un recipiente hermético. El dispositivo según esta patente de EE UU utiliza uno o más LED sensores para iluminar un sensor colorimétrico dentro del recipiente hermético. Se usa un fotodetector para medir la reflectancia del sensor colorimétrico, que es una medida del crecimiento del cultivo y del dióxido de carbono producido dentro del recipiente hermético. Los frascos e instrumentos de las patentes mencionadas anteriormente han sido comercializados con éxito por el presente cesionario bajo la marca registrada BacT/ALERT.

15 Los frascos descritos en estos instrumentos de cultivo de sangre utilizan sensores colorimétricos colocados en el fondo del frasco y en contacto con los medios de muestra para determinar la presencia/ausencia de crecimiento bacteriano. Una vez que se agrega una muestra clínica/industrial a los medios de crecimiento líquidos presentes en la botella y se produce la incubación, la concentración de dióxido de carbono aumenta a medida que aumenta el número de microorganismos; el dióxido de carbono es un subproducto de la respiración en el crecimiento de las bacterias. Alternativamente, también se pueden monitorizar los cambios en el pH del medio, que están relacionados con el crecimiento de los microorganismos, mediante el sensor. El funcionamiento básico del sensor BacT/ALERT y de la electrónica de monitorización se describe en la patente de EE.UU. 4.945.060 y también en un artículo de Thorpe *et al* en "BacT/Alert: un sistema automatizado de detección microbiana colorimétrica" que se publicó en el *Journal of Clinical Microbiology*, en julio de 1990, págs. 1608-12.

20 El sistema básico de detección colorimétrico descrito en la patente '060 se muestra en la Figura 1 de las figuras adjuntas. Un diodo emisor de luz (LED) rojo (4) se enciende en el fondo de la botella de BacT (1). Un sensor colorimétrico (2) se deposita en el fondo de la botella (1). La luz LED incide en el sensor a un ángulo de 45 grados con respecto a la superficie inferior de la botella (1). La mayor parte de la luz penetra en la estructura de la botella e incide en el sensor colorimétrico (2). Parte de la luz se reflejará en el material de la botella de plástico y del sensor (2) a 45 grados de la superficie inferior de la botella, pero en una dirección opuesta a la luz incidente (por ejemplo, el ángulo de reflexión es equivalente al ángulo de incidencia). Gran parte de la luz restante se dispersa desde la superficie y el interior del sensor. El sensor (2) cambia su color a medida que el porcentaje de CO₂ en la botella varía de 0% a 100%; el color varía de azul a amarillo, respectivamente. Un fotodetector de silicio (5) "observa fijamente" (es decir, controla continuamente la señal de intensidad dispersa) en la región del sensor (2) donde la luz procedente del LED interactúa con el sensor. La intensidad de la luz dispersa que detecta el fotodetector es proporcional al nivel de CO₂ dentro de la botella (1). La Figura 1 también muestra la electrónica asociada, incluida una fuente de corriente (6), un convertidor de corriente a tensión (7) y un filtro de paso bajo (8).

25 La Figura 2 es un gráfico de la señal recibida por el fotodetector (5) de la Figura 1. Los datos se recolectaron usando una sonda de fibra óptica en lugar del fotodetector (5) en la Figura 1. La sonda de fibra óptica se dirige a un espectrómetro de luz visible, el cual muestra la luz dispersa en función de la intensidad (unidades de reflectancia) y la longitud de onda. La forma de cada curva es la convolución de la distribución de intensidad del LED con la reflectividad del sensor colorimétrico (2) a un nivel especificado de CO₂.

30 Cuando el fotodetector de silicio (5) de la Figura 1 se sustituye por la sonda de fibra óptica, el fotodetector genera una corriente fotoeléctrica que es proporcional a la señal de longitud de onda integrada que se muestra en la Figura 2. En otras palabras, el fotodetector de silicio (5) integra la respuesta espectral en una corriente fotoeléctrica. A su vez, esta corriente fotoeléctrica se convierte en una señal de tensión utilizando un amplificador de transimpedancia.

35 Si bien el sistema de detección BacT/ALERT de la Figura 1 es robusto y se ha utilizado con éxito en sistemas de cultivo de sangre durante muchos años, tiene unas cuantas áreas de mejora. Primero, si la botella de cultivo de sangre (1) se mueve dentro de la celda (por ejemplo, desplazamiento en el eje z de modo que se aleja de la posición del fotodetector), el sistema (como está implementado actualmente) detecta este movimiento como una reducción en intensidad. Sin embargo, esta reducción en la intensidad es interpretada por el instrumento como una reducción en el nivel de CO₂ en la botella, lo cual puede no estar ocurriendo en la realidad. Dado que este efecto es contrario al efecto de aumento de la reflectividad en una botella a medida que aumenta el contenido de dióxido de carbono (lo que significa crecimiento bacteriano), es posible que el sistema considere que una botella analizada no tiene crecimiento (es decir, una condición de falso negativo).

40 Del mismo modo, a medida que el instrumento pasa tiempo en el laboratorio clínico, el sistema óptico puede acumular

5 polvo, o los materiales ópticos experimentan una reducción de la transmisividad en función del tiempo. Por ejemplo, a medida que los plásticos envejecen, su transmisividad puede reducirse por los efectos de la luz, la acumulación de partículas (polvo) o el uso repetido de agentes de limpieza. Estos efectos no afectarían a las lecturas, pero se manifestarían como una deriva en la respuesta del sistema. Las comprobaciones periódicas de calibración podrían compensar esta deriva. Por lo tanto, hay una necesidad existente pero no satisfecha de tener una monitorización en tiempo real de la transmisión en el sistema óptico y la capacidad de ajustar o compensar algunas de estas fuentes de error, particularmente la situación en la que la botella no está completamente instalada en el receptáculo y no está en la posición nominal o inicial (tiene cierto desplazamiento en el eje Z alejándose de la disposición del detector óptico).

10 Otra técnica anterior de interés se incluye en las siguientes patentes de EEUU: 7.193.717, 5.482.842, 5.480.804, 5.064.282, 5.013.155, 6.096.2726, 6.665.061, 4.248.536 y la solicitud PCT publicada WO 94/26874 publicada el 24 de noviembre de 1994.

Resumen

Se describe un dispositivo de detección mejorado para una botella de cultivo de sangre que incorpora sensores colorimétricos.

15 El dispositivo de detección incluye un fotodetector, un LED sensor y un LED de referencia, y un circuito de control para activar selectiva y alternativamente el LED sensor y el LED de referencia para iluminar el sensor colorimétrico. El LED sensor funciona como el LED de la Figura 1 y se utiliza para determinar el cambio en el color del sensor colorimétrico. El fotodetector monitoriza la reflectancia del sensor cuando es iluminado por el LED sensor por medio de la monitorización de los cambios de intensidad. El LED de referencia se selecciona de modo que tenga una longitud de onda tal que las lecturas de intensidad del fotodetector procedentes de la iluminación por el LED de referencia no se vean afectadas por cambios en el color del sensor colorimétrico. Como tal, se puede usar el LED de referencia como una referencia, con las lecturas del fotodetector durante la iluminación por el LED de referencia no afectado por los cambios en la concentración de CO₂ dentro de la botella. Se ha encontrado que las longitudes de onda en el espectro infrarrojo cercano (pico de λ para el LED entre 750 y 950 nm) son adecuadas para el LED de referencia.

20 El LED de referencia es útil para indicar si cambia la distancia entre la botella y el subconjunto del detector, si cambian las condiciones de iluminación ambiental o si cambia cualquier cosa dentro de la trayectoria óptica física entre el LED sensor, la botella y el fotodetector. Dado que un cambio en el LED de referencia no depende del estado del sensor colorimétrico, el LED de referencia puede proporcionar información sobre cambios en el sistema óptico que no están relacionados con el crecimiento de microorganismos, de modo que dichos cambios del sistema no relacionados con el crecimiento puedan ser discriminados de los cambios relacionados con el crecimiento. Esta característica ayuda a reducir la tasa de falsos positivos en el sistema y mejora la precisión y confiabilidad de la detección.

25 Durante el uso, el LED sensor y el LED de referencia se encienden de forma alterna y repetida, por ejemplo, de manera multiplexada por división de tiempo. Las señales del fotodetector procedentes de tales encendidos secuenciales se envían a un ordenador. El ordenador monitoriza los cambios en la señal del fotodetector cuando se enciende el LED de referencia; estos cambios indicarían un cambio en la posición de la botella o en el sistema óptico. El ordenador puede compensar las señales del LED sensor según las relaciones de calibración derivadas entre el LED sensor y las señales del LED de referencia, por ejemplo, debido al desplazamiento de la posición de la botella en el sistema de detección desde una posición inicial o nominal.

Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 es una ilustración de un dispositivo conocido de sensor y detector para botellas de recolección de sangre como se describe en la Patente de EEUU 4.945.060.

La Figura 2 es un diagrama de reflectancia de un sensor colorimétrico en un espectrómetro en lugar del fotodetector de la Figura 1, en función de la longitud de onda y de la concentración de CO₂.

La Figura 3 es un dispositivo de sensor y detector para botellas de recolección de sangre según la presente descripción.

45 La Figura 4 es un gráfico de señales de intensidad procedentes del fotodetector de la Figura 3 para el LED sensor y el encendido del LED de referencia del sensor colorimétrico sobre del rango del 0-100% de CO₂ presente dentro de la botella.

50 La Figura 5 es un gráfico de señales de intensidad del fotodetector para el LED sensor y el LED de referencia en función del desplazamiento de la botella desde la posición nominal o inicial en la que está la botella en su posición de diseño próxima al sistema de detección de la Figura 3.

La Figura 6 es un gráfico de señales de intensidad del fotodetector para el LED sensor y el LED de referencia en función del tiempo durante las condiciones de crecimiento microbiano en la botella.

La Figura 7 es un diagrama de bloques de la electrónica que opera el dispositivo sensor de la Figura 3.

La Figura 8 es un gráfico del ciclo de trabajo del LED de referencia y sensor de la Figura 3, que muestra el método de

operación de multiplexación por división de tiempo. El ancho de los pulsos que representan el ciclo de trabajo no está a escala; en una posible realización, el factor de trabajo es del 33 por ciento: 1/3 del tiempo, se enciende el LED de referencia, 1/3 del tiempo se enciende el LED sensor y 1/3 del tiempo no se enciende ninguno de los LED para permitir que se realice una medición en "oscuridad".

5 **Descripción detallada**

La invención implica el uso de un LED secundario como fuente de luz para compensar los cambios del sensor que no son de emulsión de líquido (LES) en el sistema óptico. En la Figura 3 se muestra un diagrama de bloques de la configuración óptica. La configuración es para analizar una botella 1 que tiene un LES 2 colorimétrico incorporado en el interior de la botella 1. La configuración incluye un LED sensor 4, un LED de referencia IR 10 y un fotodetector 5 que genera señales de intensidad. Ambos LED 4 y 10 están en un ángulo de 45 grados con respecto a la superficie inferior de la botella como se muestra en la Figura 3. La reflectividad del fondo de la botella y del LES 2 se mide secuencialmente, por medio de un circuito de control (42, Figura 7) que activa selectiva y alternativamente el LED sensor y el LED de referencia. Por ejemplo, se enciende el LED de detección o rojo 4 y el fotodetector mide la señal reflejada 5. El LED sensor 4 entonces se apaga. El LED de referencia 10 luego se enciende y el mismo fotodetector 5 mide la luz reflejada. Luego se extingue y el proceso se repite. Este enfoque también se conoce como esquema de multiplexado por división en el tiempo, que se muestra en la Figura 8 y que se describirá con más detalle a continuación.

Como se señaló anteriormente, los LED 4 y 10 están orientados en un ángulo de 45 grados con respecto al fondo de la botella. Esto es para que la reflexión desde la superficie inferior de la botella no esté fuertemente acoplado al fotodetector 5. El ángulo de incidencia es igual al ángulo de reflexión de modo que la luz que incide en el fondo de la botella saldrá a 45 grados y no afectará fuertemente la lectura del fotodetector (ya solo es de interés la luz que se dispersa desde el LES). Los LED tienen un ángulo de emisión espacial de 15-17 grados; es decir, los LED emiten luz en un cono que se define por el Pico de Emisión y el ángulo de Ancho Completo a la mitad de la potencia máxima; el ángulo del cono está en el rango de 15-24 grados.

Las pruebas se realizaron sobre una variedad de colores de LED, y se descubrió que los cambios de color de LES afectaron marginalmente la reflectividad de los LED del infrarrojo cercano (longitud de onda máxima de 750-950 nm). Todas las demás longitudes de onda de la luz tuvieron un cambio negativo o positivo en la reflectividad a medida que se cambió el nivel de CO₂ de 0% a 100%. Este efecto se minimiza a longitudes de onda más allá de aproximadamente 750 nm (LED de infrarrojo cercano) como se muestra en la Tabla 1.

Nivel de CO ₂	Muestras	LED sensor		LED de referencia	
		Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
0%	390	0,65838	0,00045	2,32539	0,00045
2%	390	0,84627	0,00048	2,25763	0,00048
15%	390	1,29105	0,00047	2,40419	0,00048
100%	390	1,92822	0,00063	2,29345	0,00050

30 Tabla 1- Salida del fotodetector (voltios) con frascos con picos de CO₂ para LED de detección (ROJO) y LED de referencia (IR)

La Figura 4 muestra el equivalente gráfico de la Tabla 1. Las lecturas del fotodetector para el sensor de referencia se representan mediante la línea 20 y las lecturas del fotodetector para el LED sensor se representan mediante la línea 22. En el gráfico se ve un gran aumento en la señal 22 del LED rojo (este cambia de aproximadamente 0,6 voltios a casi 2 voltios) a medida que el nivel de dióxido de carbono en la botella aumenta de 0% de CO₂ hasta 100% CO₂. Al mismo tiempo, la señal del LED de referencia 20 cambia de 2,32 voltios a 2,29 voltios (un cambio de 30 mV), por lo que es muy estable en el transcurso del cambio de color del LES.

Con el fin de estudiar los cambios en la señal óptica en función de la posición de la botella en relación con el sistema óptico, se construyó un dispositivo de calibración/prueba que consta de un micrómetro digital que está conectado a la botella BacT/ALERT. La botella se coloca primero en la posición normal (de inicio) en la unidad del bastidor BacT/ALERT para que esté lo más cerca posible del sistema óptico. Se toman lecturas de la reflectancia, luego la botella se desplaza mediante ajuste con el micrómetro. El micrómetro proporciona pequeños ajustes precisos al desplazamiento del eje z (es decir, aleja la botella del sistema óptico) para que se puedan cuantificar los efectos del desplazamiento. El cambio normalizado en la señal óptica en función del desplazamiento se muestra gráficamente en la Figura 5, nuevamente con la señal del fotodetector para la iluminación del LED de referencia representada mediante la línea 20 y la señal del fotodetector para el LED sensor representada mediante la línea 22. Se ve que el desplazamiento provoca un desplazamiento lineal en las señales recibidas por el fotodetector. Mientras que la señal 22 del LED sensor y la señal 20 del LED de referencia tienen diferentes pendientes de cambio, cada una es lineal, de

modo que se puede desarrollar una relación para compensar los cambios en el LED de señal en función de los cambios en la salida del detector del LED de referencia, por ejemplo, debido al desplazamiento de la botella desde una posición inicial o nominal. Las ecuaciones se calcularon para los gráficos de la Figura 5; las ecuaciones se enumeran a continuación en la tabla 2 junto con el parámetro de bondad de ajuste (R2).

5 Tabla 2

Salida del Detector (Señal) = $0.2652 - 0.2554x$	R2 = 0.9963
Salida del Detector (Referencia) = $0.5621 - 0.2384x$	R2 = 0.9999

Donde x = la distancia de desplazamiento lineal (en pulgadas)

En consecuencia, al representar el cambio en la intensidad de la salida del LED de referencia, se puede determinar un valor de desplazamiento. Aplicando ese valor a la salida del LED de señal, se puede cuantificar y compensar el valor de la reducción de intensidad.

Se realizó una prueba adicional de las capacidades del dispositivo detector de la Figura 3 inyectando un inóculo de *Saccharomyces cerevisiae* dentro de la botella de cultivo de sangre y monitorizando el sensor colorimétrico usando las ópticas del LED sensor y del LED de referencia a medida que la levadura se desarrollaba en la botella. La Figura 6 muestra la curva de crecimiento de la levadura: se muestran las fases de retardo, crecimiento exponencial y estacionario. Durante el crecimiento (y los cambios en la respuesta del sensor LES), se observa que la señal 20 del LED de referencia no cambia, mientras que la señal 22 del LED sensor cambia debido a un cambio en la concentración de CO₂ como resultado del crecimiento microbiano. La horizontalidad de la curva 20 demuestra la insensibilidad de las lecturas del fotodetector durante la iluminación del LED de referencia frente a los cambios en el color del LES. Además, demuestra su capacidad para monitorizar los cambios en el sistema óptico sin verse afectado por el crecimiento bacteriano.

La Figura 7 es un diagrama de bloques de la electrónica 30 para la realización de la Figura 3. La electrónica 30 incluye un "nido óptico" 32 que consiste en el LED sensor 4, el LED de referencia 10 y el fotodetector 5. La salida del fotodetector es convertida en una señal digital en un convertidor A/D 34 y es enviada a un sistema de adquisición de datos 36. El sistema de adquisición de datos envía señales a una placa de control de LED 42 que incluye circuitos de control y controladores de LED que envían señales a través de los conductores 44 y 46 a hacen que los LED 4 y 10 se enciendan de manera multiplexada por división de tiempo.

Las señales del fotodetector procedentes del sistema de adquisición de datos se envían a una computadora 38, que puede ser parte del instrumento que incorpora el nido óptico 32 de las Figuras 3 y 7. (En la Figura se omiten los componentes electrónicos secundarios como los filtros y el convertidor de corriente a tensión, pero puede estar presente en la electrónica).

La memoria 40 almacena las constantes de calibración y las relaciones entre las salidas del LED de referencia y señal, derivadas de curvas tales como la Figura 5 y explicadas anteriormente en la Tabla 2. Por ejemplo, la memoria 40 almacena una relación de calibración entre señales de intensidad para el LED sensor en función de la distancia de la botella desde la posición inicial (gráfico 22 en la Figura 5); la computadora 38 compensa una caída en las señales de intensidad procedentes del LED sensor debido a que la botella se coloca a una distancia que se aparta de la posición inicial de acuerdo con las relaciones de calibración para el LED sensor y el LED de referencia.

La Figura 8 es un gráfico del ciclo de trabajo del LED de referencia 10 y el LED sensor 4 de la Figura 3, que muestra el método de operación de multiplexación por división de tiempo. Los estados de encendido y apagado del LED sensor se muestran en la línea 50; los estados de encendido y apagado del LED de referencia se muestran en la línea 42. El ancho de los pulsos que representan el ciclo de trabajo no está a escala y puede variar. En una posible realización, el factor de utilización es del 33 por ciento: 1/3 del tiempo se enciende el LED de referencia, 1/3 del tiempo se enciende el LED sensor y 1/3 del tiempo no se enciende ninguno de los LED para permitir que se realice una medición en "oscuridad".

En este documento se describe que también son posibles la compensación por el polvo, la deriva, los cambios en el sistema óptico y el envejecimiento de los materiales ópticos en la trayectoria del haz con la disposición de la Figura 3.

Dado que esto ocurre durante un tiempo prolongado (se espera que sea en una duración de meses), su cambio sería muy lento. La compensación se logra al almacenar los puntos de datos de la calibración inicial (por ejemplo, derivados de la Figura 5) y comparar las señales del fotodetector para los niveles de emisión del LED IR 10 con los valores iniciales para compensar los mecanismos de degradación en el sistema óptico. Este cambio también se aplicaría al LED sensor 4. Para eventos de deriva de períodos de tiempo más cortos, los cambios se controlan en el LED IR 10, que debería ser muy estable durante el ciclo de crecimiento de las bacterias; cualquier cambio en el rendimiento del LED IR causa ajustes en las lecturas del fotodetector LED sensor en consecuencia, por ejemplo, usando relaciones de calibración almacenadas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de detección que comprende:

una botella de cultivo de sangre (1) que incorpora un sensor colorimétrico (2) sujeto a cambio de color debido a un cambio en el pH o en el CO₂ de un medio de muestra dentro de la botella de cultivo de sangre (1);

5 un LED sensor (4) que ilumina el sensor colorimétrico (2);

un LED de referencia (10) que ilumina el sensor colorimétrico (2);

un circuito de control (42) configurado para activar selectiva y alternativamente el LED sensor (4) y el LED de referencia (10); y

10 un fotodetector (5), midiendo el fotodetector (5) la reflectancia del sensor colorimétrico (2) durante la iluminación selectiva y alterna del sensor colorimétrico (2) con el LED sensor (4) y el LED de referencia (10) y generando señales de intensidad;

en el que el LED de referencia (10) tiene una longitud de onda de pico de iluminación de entre 750 y 950 nm, de modo que las señales de intensidad del fotodetector (5) procedentes de la iluminación por medio del LED de referencia (10) no se ven sustancialmente afectadas por los cambios en el color del sensor colorimétrico (2);

15 comprendiendo además dicho dispositivo de detección una computadora (38) que recibe las señales de intensidad, incluyendo la computadora (38) una memoria (40) que almacena una relación de calibración entre las señales de intensidad para el LED de referencia (10) en función de la distancia de la botella desde una posición inicial en relación con el dispositivo de detección, y en el cual la memoria (40) almacena además una relación de calibración entre las
20 señales de intensidad para el LED sensor (4) en función de la distancia de la botella desde la posición inicial y en el cual la computadora (38) compensa una caída en las señales de intensidad del LED sensor (4) debido a que la botella se coloca a una distancia que se aparta de la posición inicial de acuerdo con las relaciones de calibración para el LED sensor (4) y el LED de referencia (10).

2. Un método para detección de un sensor colorimétrico (2) incorporado en una botella de cultivo de sangre (1), estando el sensor colorimétrico (2) sujeto a cambios de color debido a cambios en el pH o el CO₂ de un medio de muestra dentro de la botella de cultivo de sangre (1), comprendiendo el método las etapas de:

25 provisión de una botella de cultivo de sangre (1) que incorpora el sensor colorimétrico (2), comprendiendo dicha botella de cultivo de sangre (1) un medio de muestra;

iluminación alterna y repetidamente del sensor colorimétrico (2) con un LED sensor (4) y un LED de referencia (10);

30 medición de la reflectancia del sensor colorimétrico (2) debido a la iluminación del sensor colorimétrico (2) por el LED sensor (4) y el LED de referencia (10) con un fotodetector (5), generando el fotodetector (5) como respuesta, señales de intensidad;

en el que el LED de referencia (10) tiene una longitud de onda pico de iluminación de entre 750 y 950 nm, de modo que las señales de intensidad del fotodetector (5) procedentes de la iluminación por el LED de referencia (10) no se ven sustancialmente afectadas por los cambios en el color del sensor colorimétrico (2);

35 comprendiendo además el método:

la etapa de almacenamiento en la memoria de una computadora (40) de una relación de calibración entre las señales de intensidad para el LED de referencia (10) en función de la distancia de la botella desde una posición inicial en relación con el LED sensor (4), el LED de referencia (10) y el fotodetector (5),

40 la etapa de almacenamiento en la memoria de la computadora (40) de una relación de calibración entre las señales de intensidad para el LED sensor (4) en función de la distancia de la botella desde una posición inicial en relación con el LED sensor (4), el LED de referencia (10) y el fotodetector (5), y

la etapa de compensación de una caída en las señales de intensidad del LED sensor (4) debido a que la botella se coloca a una distancia que se aleja de la posición inicial de acuerdo con las relaciones de calibración para el LED sensor (4) y el LED de referencia (10).

45 3. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa de compensación comprende la etapa de determinación de un valor de desplazamiento para la botella usando la relación de calibración para el LED de referencia (10) y usando la relación de calibración para el LED sensor (4) para ajustar la señal de intensidad desde el fotodetector (5) para corregir el desplazamiento de la botella por medio del valor de desplazamiento.

Fig. 1
TÉCNICA ANTERIOR

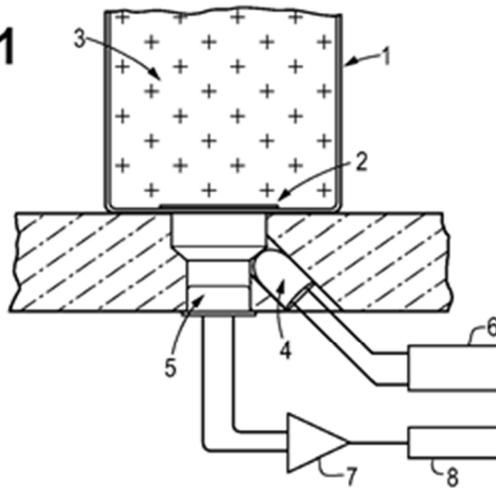


Fig. 2

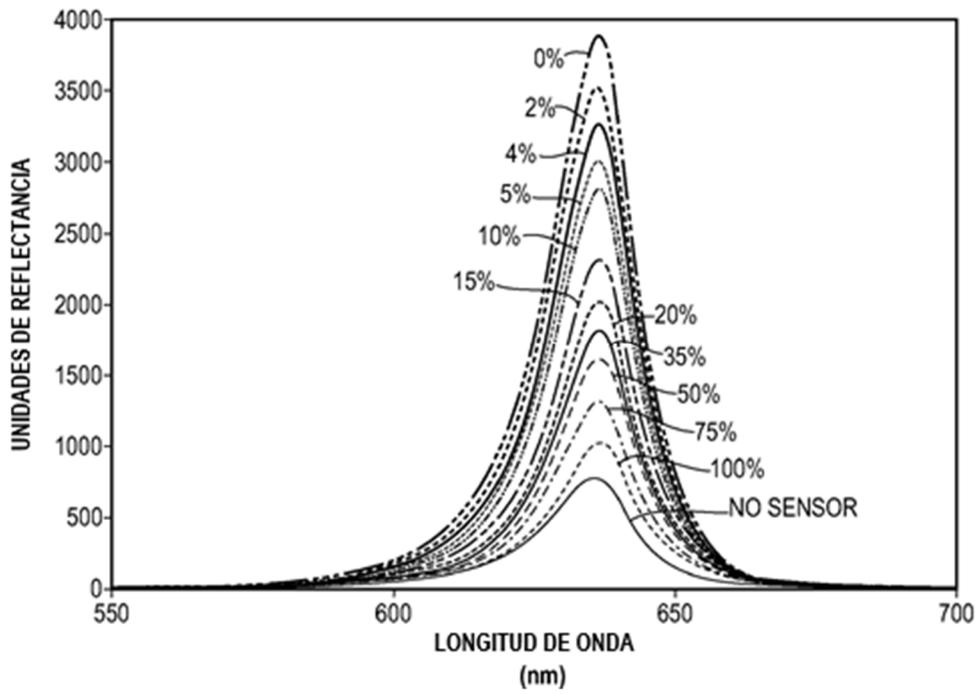


Fig. 3

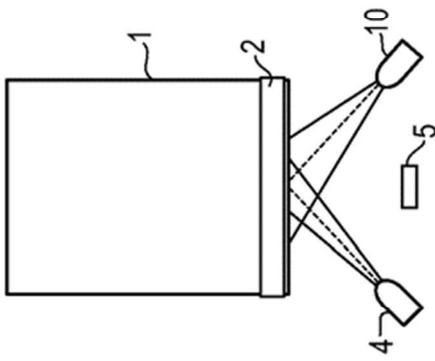


Fig. 4

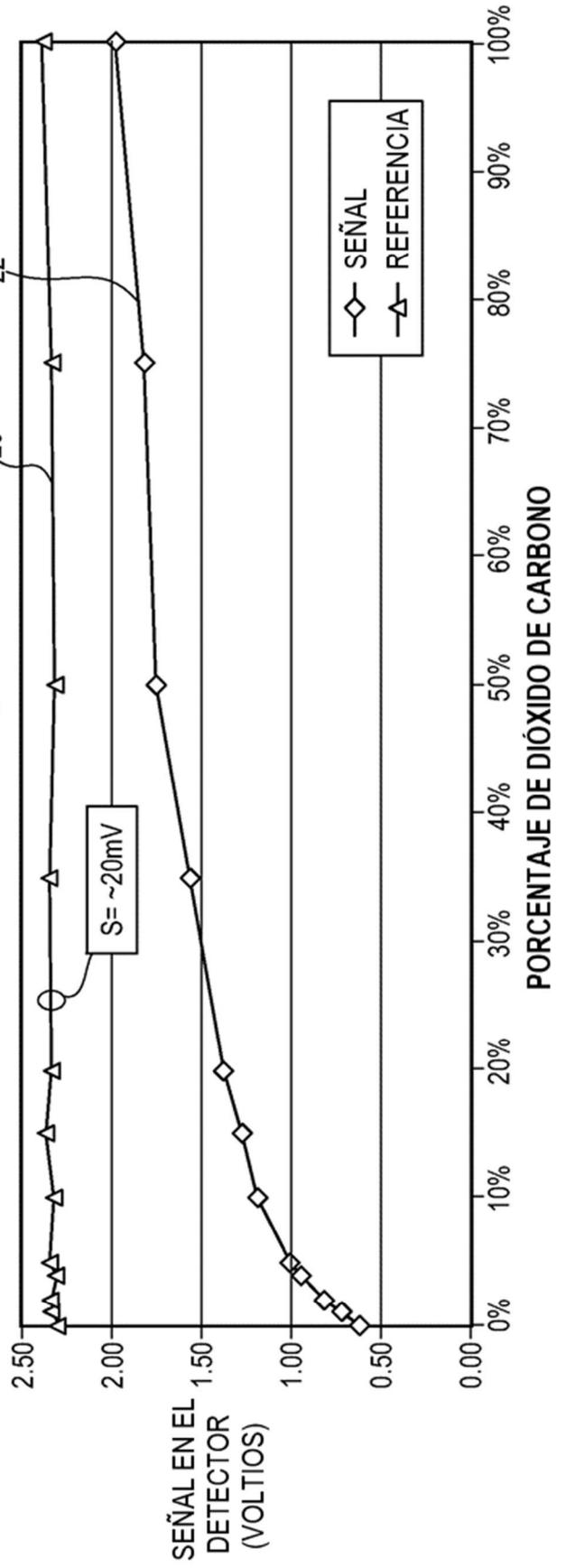
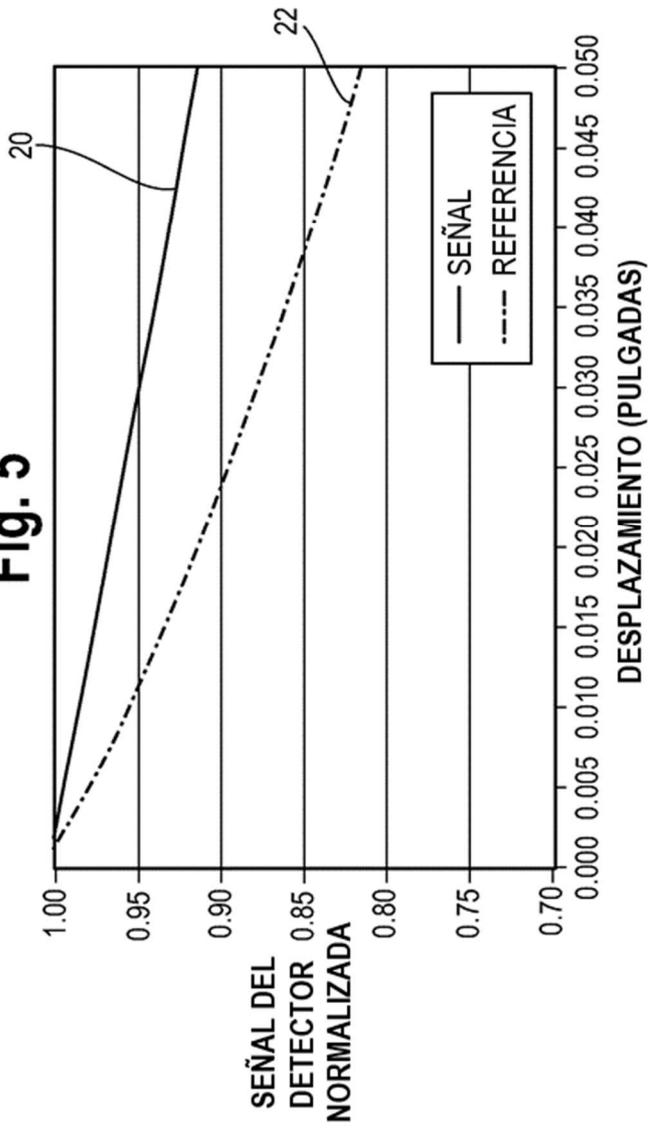


Fig. 5



9

Fig. 6

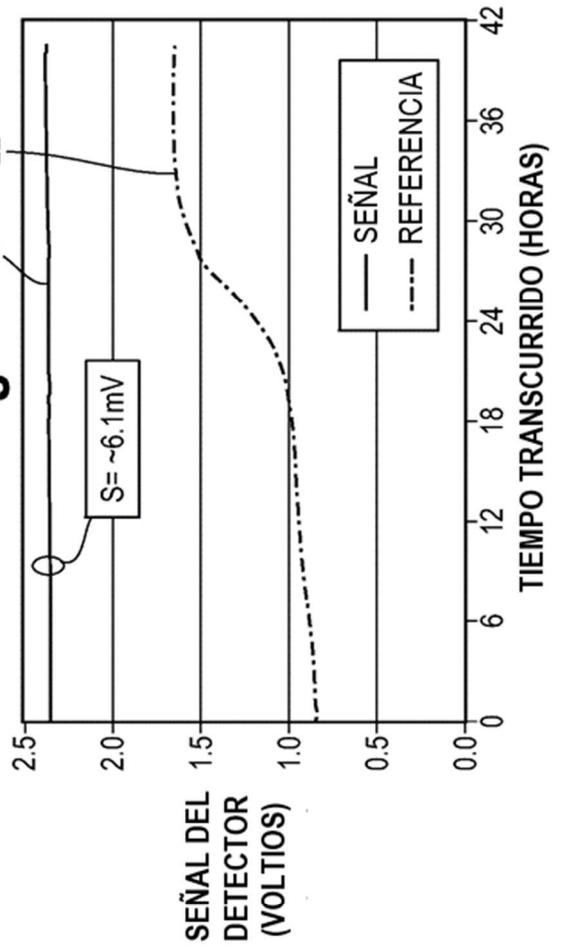


Fig. 7

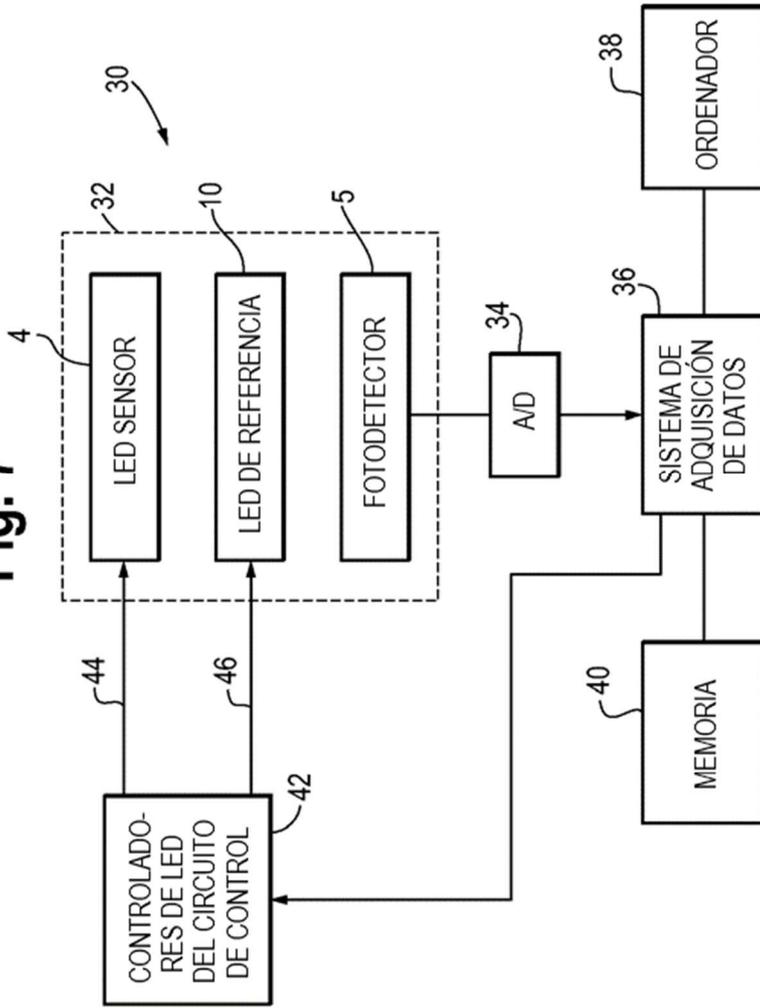


Fig. 8

