



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



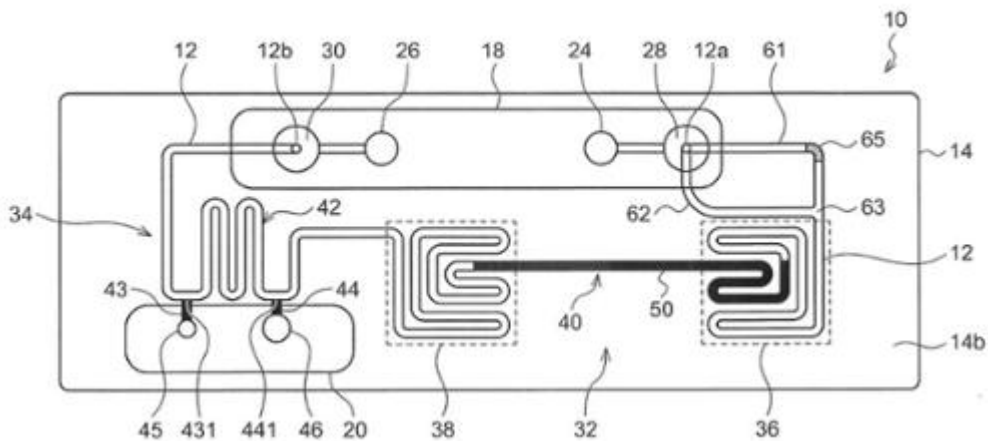
1-0039526

(51)⁷ C12M 1/00; G01N 37/00; B01J 19/00 (13) B

- (21) 1-2019-02662 (22) 24/10/2017
(86) PCT/JP2017/038252 24/10/2017 (87) WO2018/084017 11/05/2018
(30) 2016-214059 01/11/2016 JP
(45) 25/04/2024 433 (43) 26/08/2019 377A
(73) GO!Foton, Inc (JP)
5-4-2 Tokodai, Tsukuba City, Ibaraki 3002635, Japan
(72) Takashi FUKUZAWA (JP).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) BÌNH XỬ LÝ PHẢN ỨNG, BỘ XỬ LÝ PHẢN ỨNG VÀ PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ PHẢN ỨNG

(57) Sáng chế đề cập đến bình xử lý phản ứng (10) bao gồm: chất nền (14); kênh (12) cho mẫu (50) dịch chuyển mà được tạo ra trên chất nền (14); cửa thông khí thứ nhất (24) và cửa thông khí thứ hai (26) được tạo ra ở đầu tương ứng của kênh (12); và vùng chu trình nhiệt (32) để áp dụng chu trình nhiệt cho mẫu (50) mà được tạo ra giữa cửa thông khí thứ nhất (24) và cửa thông khí thứ hai (26) trong kênh (12). Kênh (12) bao gồm kênh nhánh thứ nhất (61) và kênh nhánh thứ hai (62) giữa vùng chu trình nhiệt (32) và cửa thông khí thứ nhất (24). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến bộ xử lý phản ứng bao gồm bình phản ứng nêu trên.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến bình xử lý phản ứng và bộ xử lý phản ứng dùng cho phản ứng chuỗi polymeraza (PCR).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thử nghiệm gen được sử dụng rộng rãi để xét nghiệm về tính đa dạng rộng của các lĩnh vực y học, nhận biết các sản phẩm nông nghiệp và các vi sinh vật gây bệnh, thẩm định an toàn cho các sản phẩm thực phẩm, và ngay cả cho các xét nghiệm đối với virus gây bệnh và nhiều bệnh lây nhiễm. Để phát hiện với độ nhạy cao lượng nhỏ của DNA trong gen, các phương pháp phân tích kết quả thu được bằng cách khuếch đại một phần của DNA là đã được biết đến. Với các vấn đề nêu trên, PCR là công nghệ vượt trội trong đó một phần nhất định của lượng rất nhỏ của DNA được thu thập từ cơ thể hoặc bộ phận tương tự được khuếch đại một cách có chọn lọc.

Trong PCR, chu trình nhiệt định trước được áp dụng cho mẫu trong đó mẫu chứa DNA sinh học và chất phản ứng PCR chứa các đoạn mồi, các enzym, và tương tự được trộn sao cho gây ra sự biến tính, ủ, và kéo dài các phản ứng sẽ được lặp lại sao cho phân cụ thể của DNA được khuếch đại một cách có chọn lọc.

Đây là hoạt động thông thường để thực hiện PCR bằng cách đưa lượng mẫu đích định trước vào trong ống PCR hoặc bình xử lý phản ứng như tấm vi giếng (vi giếng) trong đó các lỗ được tạo ra. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, PCR

sử dụng bình xử lý phản ứng (còn được gọi là “chip”) có kênh vi mô mà được tạo ra trên chất nền được khai thác thực tế (ví dụ tài liệu sáng chế 1).

Tài liệu sáng chế 1: JP2009-232700

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong PCR, ví dụ, cần lặp lại chu trình nhiệt trên mẫu trong số lần định trước bằng cách dịch chuyển mẫu sao cho mẫu chuyển động qua lại giữa vùng của kênh trong đó nhiệt độ được duy trì ở môi trường nhiệt độ bằng khoảng 60°C và vùng của kênh trong đó nhiệt độ được duy trì ở nhiệt độ cao bằng khoảng 95°C. Do mẫu thường là dung dịch nước, áp suất hơi trở nên cao ở vùng nhiệt độ cao bằng khoảng 95°C, và hàm lượng nước của mẫu hầu như sẽ được bay hơi. Một phần của hàm lượng nước của mẫu mà đã được làm bay hơi ngưng tụ hoặc tạo sương ở một phần của kênh nơi mà nhiệt độ đang tạo ra khối lượng chất lỏng tương đối chậm, mà có thể cản trở kênh. Khi kênh bị cản trở bởi khối lỏng theo cách này, có khả năng là sức ép không tác động thích hợp lên mẫu ngay cả khi bên trong của kênh được nén sao cho mẫu không thể được dịch chuyển một cách thích hợp. Nếu mẫu không thể được dịch chuyển một cách thích hợp như mô tả, phản ứng PCR ổn định không thể được tiến hành.

Theo tình trạng kỹ thuật này, mục đích của sáng chế là đề xuất bình xử lý phản ứng và bộ xử lý phản ứng để cho phép phản ứng PCR ổn định được tiến hành bằng cách dịch chuyển mẫu một cách thích hợp.

Bình xử lý phản ứng theo một phương án thực hiện của sáng chế bao gồm: chất nền; kênh cho mẫu dịch chuyển mà được tạo ra trên chất chất nền; hai cửa thông khí được tạo ra ở đầu tương ứng của kênh; và vùng chu trình nhiệt để áp

dụng chu trình nhiệt cho mẫu mà được tạo ra giữa hai cửa thông khí trong kênh. Kênh bao gồm các kênh nhánh giữa vùng chu trình nhiệt và ít nhất một trong số các cửa thông khí.

Vùng chu trình nhiệt có thể bao gồm vùng nhiệt độ thứ nhất được duy trì ở nhiệt độ thứ nhất và vùng nhiệt độ thứ hai được duy trì ở nhiệt độ thứ hai cao hơn nhiệt độ thứ nhất. Các kênh nhánh có thể được bố trí giữa vùng nhiệt độ thứ hai và cửa thông khí nằm ở phía bên của vùng nhiệt độ thứ hai.

Phần chia nhánh của kênh trong vùng chu trình nhiệt và các kênh nhánh có thể được bố trí gần vùng nhiệt độ thứ hai.

Ít nhất một trong số các kênh nhánh có thể được bố trí sao cho đi qua gần vùng nhiệt độ thứ hai.

Các kênh nhánh có thể bao gồm phần uốn. Phần uốn của ít nhất một trong số các kênh nhánh có thể được uốn với bán kính cong lớn hơn bán kính cong của các phần uốn của các kênh nhánh khác.

Phương án thực hiện khác của sáng chế đề cập đến bộ xử lý phản ứng. Bộ xử lý phản ứng này bao gồm: bình xử lý phản ứng đã mô tả ở trên; bộ điều khiển nhiệt độ để điều chỉnh nhiệt độ của vùng chu trình nhiệt; và cụm cấp chất lỏng để dịch chuyển và tạm dừng mẫu trong kênh.

Theo sáng chế, phản ứng PCR ổn định có thể được thực hiện bằng cách dịch chuyển mẫu một cách thích hợp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A và Fig.1B là biểu đồ để mô tả bình xử lý phản ứng theo một phương án của sáng chế;

Fig.2 là hình chiếu mặt cắt của bình xử lý phản ứng được thể hiện trên Fig.1A mà được cắt theo đường A-A;

Fig.3 là hình chiếu phẳng của chất nền được bố trí trong bình xử lý phản ứng;

Fig.4 là biểu đồ dạng sơ đồ thể hiện trạng thái trong đó mẫu được đưa vào trong bình xử lý phản ứng;

Fig.5 là biểu đồ dạng sơ đồ mô tả bộ xử lý phản ứng theo một phương án thực hiện của sáng chế; và

Fig.6 là biểu đồ mô tả tác dụng của bình xử lý phản ứng theo phương án thực hiện sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả sẽ được đưa ra dưới đây đề cập đến bình xử lý phản ứng và bộ xử lý phản ứng theo phương án thực hiện của sáng chế. Các chi tiết cấu thành, các bộ phận, và các quy trình họa giống nhau hoặc tương đương được minh trong mỗi hình vẽ sẽ được biểu thị bằng các số chỉ dẫn giống nhau, và phần mô tả trùng lặp sẽ được bỏ qua một cách thích hợp. Ngoài ra, các phương án không làm giới hạn sáng chế và được thể hiện cho các mục đích minh họa, và toàn bộ các dấu hiệu kỹ thuật được mô tả trong các phương án và các kết hợp của chúng là không nhất thiết là bản chất của sáng chế.

Fig.1A và Fig.1B là các biểu đồ để minh họa bình xử lý phản ứng 10 theo một phương án thực hiện của sáng chế. Fig.1A là hình chiếu phẳng của bình xử lý phản ứng 10, và Fig.1B là hình chiếu đứng nhìn từ phía trước của bình xử lý phản ứng 10. Fig.2 là hình vẽ mặt cắt của bình xử lý phản ứng 10 được thể hiện trong

Fig.1A mà được cắt dọc theo đường A-A. Fig.3 là hình chiếu bằng của chất nền 14 được bố trí trong bình xử lý phản ứng 10.

Bình xử lý phản ứng 10 bao gồm chất nền bằng nhựa 14 có kênh dạng rãnh 12 tạo ra ở bề mặt dưới 14a của nó, màng bịt kín kênh 16, mà được gắn lên bề mặt dưới 14a của chất nền 14, để bịt kín kênh 12, và hai màng bịt kín (màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 20) được gắn lên bề mặt trên 14b của chất nền 14.

Chất nền 14 tốt hơn là được làm bằng vật liệu có thể ổn định dưới các thay đổi nhiệt độ và chịu được dung dịch mẫu mà được sử dụng. Ngoài ra, chất nền 14 tốt hơn là được làm bằng vật liệu mà có khả năng tạo khuôn thích hợp, độ trong suốt thích hợp và có tính rào cản, và đặc tính tự phát huỳnh quang thấp. Đối với vật liệu như vậy, vật liệu vô cơ như thủy tinh, silic (Si), hoặc tương tự, nhựa như acrylic, polyeste, silicon, hoặc tương tự, và đặc biệt là nhựa polyme xycloolefin (COP) được ưu tiên. Ví dụ về các kích thước của chất nền 14 bao gồm chiều dài bằng 76 mm, chiều ngắn bằng 26 mm, và độ dày bằng 4 mm.

Kênh dạng rãnh 12 được tạo ra ở bề mặt dưới 14a của chất nền 14. Ở bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thực hiện sáng chế, hầu hết kênh 12 được tạo ra theo hình dạng rãnh lộ ra ở bề mặt dưới 14a của chất nền 14. Điều này nhằm mục đích cho phép thực hiện dễ dàng việc tạo khuôn thông qua tạo khuôn bằng cách tiêm chất nhờ sử dụng khuôn kim loại hoặc khuôn tương tự. Để bịt kín kênh này sao cho có thể sử dụng kênh như rãnh, màng bịt kín kênh 16 được gắn lên bề mặt dưới 14a của chất nền 14. Ví dụ về các kích thước của kênh 12 bao gồm chiều rộng là 0,7 mm và độ sâu là 0,7 mm.

Màng bịt kín kênh 16 có thể dính lên một trong số các bề mặt chính của nó

hoặc có thể có lớp chức năng mà có độ dính hoặc chất kết dính thông qua hoạt động ép, chiếu năng lượng bằng các tia cực tím hoặc tương tự, gia nhiệt, v.v., tạo ra trên một trong số các bề mặt chính. Do đó, màng bịt kín kênh 16 có chức năng là có thể gắn liền một cách dễ dàng với bề mặt dưới 14a của chất nền 14 trong khi tiếp xúc kín với bề mặt dưới 14a. Tốt hơn là, màng bịt kín kênh 16 được tạo làm bằng vật liệu, bao gồm chất kết dính, mà đặc tính tự phát huỳnh quang thấp. Theo khía cạnh này, màng trong suốt làm bằng nhựa như polyme xycloolefin, polyeste, polypropylen, polyetylen hoặc acrylic là thích hợp nhưng sáng chế không bị giới hạn ở chúng. Ngoài ra, màng bịt kín kênh 16 có thể được làm bằng thủy tinh hoặc nhựa dạng tấm. Do trong trường hợp này có thể cần có độ cứng, màng bịt kín kênh 16 là hữu ích để ngăn ngừa sự cong vênh và sự biến dạng của bình xử lý phản ứng 10.

Cửa thông khí thứ nhất 24 được tạo ra ở vị trí của một đầu 12a của kênh 12 trên chất nền 14. Cửa thông khí thứ hai 26 được tạo ra ở vị trí của đầu còn lại 12b của kênh 12 trên chất nền 14. Cặp cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26 được tạo ra để được lộ ra ở bề mặt trên 14b của chất nền 14.

Thiết bị lọc thứ nhất 28 được bố trí giữa cửa thông khí thứ nhất 24 và một đầu 12a của kênh 12 trên chất nền 14. Thiết bị lọc thứ hai 30 được bố trí giữa cửa thông khí thứ hai 26 và đầu còn lại 12b của kênh 12 trên chất nền 14. Cặp thiết bị lọc thứ nhất 28 và thiết bị lọc thứ hai 30 được bố trí ở đầu tương ứng của kênh 12, có đặc tính pha tạp tương đối thấp và cũng chỉ cho phép không khí đi qua chúng để ngăn ngừa mức độ làm bẩn sao cho sự khuếch đại của DNA đích và việc phát hiện sự khuếch đại không bị làm gián đoạn bởi phản ứng PCR hoặc sao cho chất lượng

của DNA đích không bị suy giảm. Đối với vật liệu lọc, ví dụ, vật liệu thu được bằng cách cho polyetylen qua xử lý kỵ nước có thể được sử dụng. Theo cách khác, vật liệu đã biết có thể được chọn miễn là vật liệu đó có chức năng nêu trên. Liên quan đến kích thước của thiết bị lọc thứ nhất 28 và thiết bị lọc thứ hai 30, thiết bị lọc thứ nhất 28 và thiết bị lọc thứ hai 30 được tạo ra sao cho lắp vừa mà không có khe hở bất kỳ trong khoảng trống lắp thiết bị lọc được tạo thành trên chất nền 14 và có thể có, ví dụ, đường kính bằng 4 mm và độ dày bằng 2 mm.

Như được thể hiện trong Fig.1A, nằm giữa hai cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26, kênh 12 bao gồm vùng chu trình nhiệt 32 để áp dụng chu trình nhiệt cho mẫu và vùng phân tán 34 để thực hiện hoạt động gọi là sự phân tán ở nơi mà lượng mẫu định trước được chiết tách. Vùng chu trình nhiệt 32 nằm ở phía bên của cửa thông khí thứ nhất 24 trong kênh 12. Vùng phân tán 34 nằm ở phía bên của cửa thông khí thứ hai 26 trong kênh 12. Vùng chu trình nhiệt 32 và vùng phân tán 34 nối thông với nhau. Bằng cách dịch chuyển mẫu được phân tán ở vùng phân tán 34 đến vùng chu trình nhiệt 32 sao cho mẫu dịch chuyển qua lại liên tục giữa các vùng phản ứng được duy trì ở nhiệt độ định trước mà được bao gồm trong vùng chu trình nhiệt 32, chu trình nhiệt có thể được áp dụng cho mẫu.

Khi bình xử lý phản ứng 10 được lắp trên bộ xử lý phản ứng được mô tả sau, vùng chu trình nhiệt 32 của kênh 12 bao gồm vùng phản ứng (dưới đây được gọi là “vùng nhiệt độ trung bình 38”) được duy trì ở nhiệt độ tương đối thấp (khoảng 55°C), vùng phản ứng (dưới đây được gọi là “vùng nhiệt độ cao 36”) được duy trì ở nhiệt độ cao hơn (khoảng 95°C), và vùng nối 40 để nối vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38. Vùng nhiệt độ cao 36 nằm ở phía bên của cửa

thông khí thứ nhất 24, và vùng nhiệt độ trung bình 38 nằm ở phía bên của cửa thông khí thứ hai 26 (nói theo cách khác, ở phía vùng phân tán 34).

Vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 mỗi vùng bao gồm kênh có dạng vắn nơi mà vòng tròn được tạo một cách liên tục bằng cách kết hợp các phần cong và các phần thẳng. Trong trường hợp mà ở đó kênh có dạng vắn được sử dụng như được mô tả trên đây, diện tích hiệu dụng được giới hạn ở diện tích của bộ gia nhiệt hoặc bộ phận tương tự cấu tạo nên phương tiện điều khiển nhiệt độ được mô tả sau có thể được sử dụng một cách hiệu quả, và có ưu điểm là sự biến thiên nhiệt độ ở vùng phản ứng được giảm một cách dễ dàng và kích cỡ của bình xử lý phản ứng hầu như có thể được giảm, góp phần vào làm giảm kích cỡ bộ xử lý phản ứng. Vùng nổi 40 có thể là kênh thẳng.

Vùng phân tán 34 của kênh 12 được đặt giữa vùng nhiệt độ trung bình 38 trong vùng chu trình nhiệt 32 và thiết bị lọc thứ hai 30ft. Như được mô tả trên đây, vùng phân tán 34 có chức năng phân tán để tách lượng mẫu định trước mà sẽ được thực hiện PCR. Vùng phân tán 34 bao gồm kênh phân tán 42 để xác định lượng mẫu định trước, hai kênh nhánh (kênh nhánh thứ nhất 43 và kênh nhánh thứ hai 44) phân nhánh từ kênh phân tán 42, cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 được bố trí ở đầu của kênh nhánh thứ nhất 43, và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được bố trí ở đầu của kênh nhánh thứ hai 44. Cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 nối thông với kênh phân tán 42 qua kênh nhánh thứ nhất 43. Cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 nối thông với kênh phân tán 42 qua kênh nhánh thứ hai 44. Kênh phân tán 42 là kênh có dạng vắn để phân phối lượng mẫu định trước nhờ sử dụng diện tích tối thiểu. Cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được tạo ra sao cho được lộ ra ở bề mặt

trên 14b của chất nền 14. Cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 được tạo ra để có đường kính tương đối nhỏ, và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được tạo ra để có đường kính tương đối lớn. Khi điếm nhánh mà ở đó kênh nhánh thứ nhất 43 phân nhánh từ kênh phân tán 42 được xác định là điếm nhánh thứ nhất 431 và điếm nhánh mà ở đó kênh nhánh thứ hai 44 phân nhánh từ kênh phân tán 42 được xác định là điếm phân nhánh thứ hai 441, thể tích của mẫu mà sẽ được thực hiện PCR hầu hết được xác định bởi thể tích bên trong kênh phân tán 42 giữa điếm phân nhánh thứ nhất 431 và điếm phân nhánh thứ hai 441.

Theo phương án này, vùng phân tán 34 được bố trí giữa vùng chu trình nhiệt 32 và thiết bị lọc thứ hai 30. Tuy nhiên, vị trí của vùng phân tán 34 không bị giới hạn ở phương án thực hiện này, và vùng phân tán 34 có thể được tạo ra giữa vùng chu trình nhiệt 32 và thiết bị lọc thứ nhất 28. Miễn là sự phân tán có thể được thực hiện một cách chính xác bằng cách sử dụng pipet hoặc dụng cụ tương tự, các kênh có thể được tạo thành mà không tạo ra vùng phân tán 34 hoặc được tạo thành sao cho mẫu có thể được đưa trực tiếp vào trong vùng chu trình nhiệt 32 hoặc tương tự.

Ở bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thực hiện sáng chế, kênh 12 còn bao gồm hai kênh nhánh (kênh nhánh thứ nhất 61 và kênh nhánh thứ hai 62) được bố trí song song giữa vùng nhiệt độ cao 36 của vùng chu trình nhiệt 32 và cửa thông khí thứ nhất 24. Nói theo cách khác, mặc dù kênh 12 là kênh đơn trong vùng chu trình nhiệt 32, kênh 12 phân nhánh đến kênh nhánh thứ nhất 61 và kênh nhánh thứ hai 62 ở phần chia nhánh 63 nằm gần vùng nhiệt độ cao 36. Kênh nhánh thứ nhất 61 và kênh nhánh thứ hai 62 kéo dài sao cho đi qua các phần khác nhau của

chất nền 14 và nối lại ở một đầu 12a của kênh 12. Như được thể hiện trong Fig.1A, kênh nhánh thứ nhất 61 kéo dài lên trên từ phần chia nhánh 63 sao cho cách xa khỏi vùng nhiệt độ cao 36, sau đó uốn sang trái với bán kính cong tương đối nhỏ, và chạm đến một đầu 12a của kênh 12. Mặt khác, kênh nhánh thứ hai 62 kéo dài đến bên trái từ phần chia nhánh 63 sao cho đi qua lân cận của vùng nhiệt độ cao 36, và sau đó chạm đến một đầu 12a của kênh 12. Theo phương án thực hiện sáng chế, phần uốn của kênh nhánh thứ hai 62 được uốn lên trên với bán kính cong lớn hơn bán kính cong của phần uốn của kênh nhánh thứ nhất 61. Điều này cho phép tạo ra tác dụng mong muốn trong đó khối chất lỏng hầu như không cô đặc cục bộ. Tuy nhiên, dạng uốn không chỉ giới hạn ở dạng này, và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật có thể thiết kế một cách thích hợp dạng uốn theo kích cỡ của bình xử lý phản ứng và sự thuận lợi về mặt thiết kế và kết cấu của bộ xử lý phản ứng.

Cửa thông khí thứ nhất 24, cửa thông khí thứ hai 26, thiết bị lọc thứ nhất 28, thiết bị lọc thứ hai 30, cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45, và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được lộ ra ở bề mặt trên 14b của chất nền 14. Do đó, để bịt kín cửa thông khí thứ nhất 24, cửa thông khí thứ hai 26, thiết bị lọc thứ nhất 28, và thiết bị lọc thứ hai 30, màng bịt kín thứ nhất 18 được gắn vào bề mặt trên 14b của chất nền 14. Để bịt kín cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46, màng bịt kín thứ hai 20 được gắn vào bề mặt trên 14b của chất nền 14. Trong trạng thái mà ở đó màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 20 được gắn, toàn bộ kênh tạo ra khoảng trống đóng kín.

Màng bịt kín thứ nhất 18 mà được sử dụng có kết cấu cho phép cửa thông khí thứ nhất 24, cửa thông khí thứ hai 26, thiết bị lọc thứ nhất 28, và thiết bị lọc thứ

hai 30 sẽ được bịt kín đồng thời. Bơm áp lực (được mô tả sau) được nối với cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26 bằng cách đục thủng các phần tương ứng của màng bịt kín thứ nhất 18 mà tương ứng với cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26 bằng kim rỗng (kim phun có đầu sắc) được bố trí ở đầu đỉnh của bơm. Do đó, tốt hơn là màng bịt kín thứ nhất là màng làm bằng vật liệu để đục được lỗ một cách dễ dàng bằng kim và/hoặc có độ dày để đục được lỗ một cách dễ dàng bằng kim. Theo phương án thực hiện sáng chế, màng bịt kín có kích cỡ mà có khả năng bịt kín đồng thời cửa thông khí thứ nhất 24, cửa thông khí thứ hai 26, thiết bị lọc thứ nhất 28, và thiết bị lọc thứ hai 30 được mô tả. Tuy nhiên, các cửa thông khí và các bộ lọc này có thể được bịt kín một cách riêng biệt. Ngoài ra, màng bịt kín cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26 có thể được bóc ra để được nối với bơm áp lực.

Đối với màng bịt kín thứ hai 20, màng bịt kín có kích cỡ mà có khả năng bịt kín cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được sử dụng. Việc đưa mẫu vào trong kênh 12 thông qua cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được thực hiện ngay khi bóc màng bịt kín thứ hai 20 ra khỏi chất nền 14, và, sau khi đưa lượng mẫu định trước, màng bịt kín thứ hai 20 được đặt lại để được gắn lại vào bề mặt trên 14b của chất nền 14. Do đó, đối với màng bịt kín thứ hai 20, màng được mong muốn là có đủ độ dính để duy trì qua nhiều lần gắn và bóc. Theo cách khác, đối với màng bịt kín thứ hai 20, màng mới có thể được gắn vào sau khi đưa mẫu vào. Trong trường hợp này, tầm quan trọng của tính chất liên quan đến việc gắn và bóc lặp lại có thể bị giảm.

Theo cách thức tương tự như với màng bịt kín kênh 16, màng bịt kín thứ

nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 20 có thể có lớp kết dính hoặc lớp chức năng có độ dính hoặc kết dính bằng cách ép mà được tạo ra trên một trong số các bề mặt chính của nó. Theo khía cạnh này, màng trong suốt làm bằng nhựa như polyme xycloolefin, polyeste, polypropylen, polyetylen hoặc acrylic là thích hợp nhưng sáng chế không bị giới hạn ở chúng. Như được mô tả trên đây, tính chất như độ dính hoặc tính chất tương tự tốt hơn là không suy giảm đến mức sao cho việc sử dụng không bị ảnh hưởng ngay cả sau khi gắn và bóc nhiều lần. Tuy nhiên, trong trường hợp mà màng mới được gắn vào sau khi bóc và đưa mẫu vào hoặc đối tượng tương tự hoặc sau khi nối với bơm áp lực, tầm quan trọng của tính chất này liên quan đến việc gắn và bóc có thể bị giảm.

Mô tả tiếp theo sẽ được đưa ra liên quan đến phương pháp sử dụng bình xử lý phản ứng 10 mà được tạo ra như đã được mô tả trên đây. Trước tiên, mẫu được khuếch đại nhờ chu trình nhiệt được chuẩn bị. Mẫu bao gồm, ví dụ, các mẫu thu được bằng cách bổ sung đầu dò huỳnh quang, enzym bền nhiệt và bốn loại deoxyribonucleosit triphosphat (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) làm các chất phản ứng PCR vào hỗn hợp chứa một hoặc nhiều loại ADN. Ngoài ra, đoạn mồi mà phản ứng đặc hiệu với DNA trải qua quy trình phản ứng được trộn. Bộ kit thuốc thử PCR thời gian thực đang có trên thị trường và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Tiếp theo, màng bịt kín thứ hai 20 được bóc ra khỏi chất nền 14 sao cho cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được mở.

Sau đó mẫu được đưa vào cửa đưa mẫu vào bằng ống nhỏ giọt, bơm tiêm, hoặc dụng cụ tương tự. Fig.4 là hình vẽ dạng sơ đồ thể hiện trạng thái trong đó mẫu 50 được đưa vào trong bình xử lý phản ứng 10. Mẫu 50 được đưa vào trong kênh

phân tán 42 thông qua một trong số cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào 46. Phương pháp đưa vào không chỉ giới hạn ở phương pháp này. Theo cách khác, ví dụ, lượng thích hợp của mẫu 50 có thể được đưa vào trực tiếp bằng cách sử dụng pipet hoặc ống nhỏ giọt. Khi mẫu được đưa vào bằng cách sử dụng pipet, mẫu 50 được đưa vào thông qua cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45, vốn có đường kính tương đối nhỏ. Trong trường hợp này, mẫu 50 được nạp vào trong kênh phân tán 42 về phía cửa đưa mẫu vào thứ hai 46. Khi mẫu 50 được đưa vào nhờ sử dụng ống nhỏ giọt, mẫu 50 được đưa vào thông qua cửa đưa mẫu vào thứ hai 46, vốn có đường kính tương đối lớn. Trong trường hợp này, mẫu 50 được nạp vào trong kênh phân tán 42 về phía cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45. Phần thừa của mẫu đưa vào thông qua một trong số các cửa đưa mẫu vào mà vượt quá thể tích của kênh nhánh được tích tụ ở cửa còn lại trong số các cửa đưa mẫu vào. Do đó, để sử dụng phần cửa đưa mẫu vào như một loại máy phục vụ, phần cửa đưa mẫu vào có thể được làm cho có khoảng trống nhất định. Như sẽ được mô tả sau, mẫu 50 mà được nạp vào trong kênh phân tán 42 giữa điểm nhánh thứ nhất 431 và điểm nhánh thứ hai 441 đang thực hiện PCR bằng cách điều áp từ cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26. Theo cách này, vùng phân tán 34 của bình xử lý phản ứng 10 thực hiện chức năng phân tán để chiết tách lượng mẫu định trước.

Tiếp theo, màng bịt kín thứ hai 20 được gắn lại vào chất nền 14 sao cho cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 được bịt kín. Thay cho màng bịt kín thứ hai 20 đã được bóc, màng bịt kín thứ hai mới 20 có thể được gắn vào. Điều này kết thúc việc đưa mẫu 50 vào trong bình xử lý phản ứng 10.

Chức năng phân tán nêu trên trong bình xử lý phản ứng không để hạn chế

việc đưa mẫu vào trong khi phân tán mẫu một cách chính xác chỉ bằng pipet.

Fig.5 là biểu đồ dạng sơ đồ để giải thích bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện của sáng chế.

Bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế bao gồm phần đặt bình xử lý phản ứng (không được thể hiện trên các hình vẽ) mà bình xử lý phản ứng 10 được đặt trên đó, bộ điều khiển nhiệt độ 102, và CPU 105. Như được thể hiện trong Fig.5, so với bình xử lý phản ứng 10 mà được đặt trên phần đặt bình xử lý phản ứng, bộ điều khiển nhiệt độ 102 được tạo ra sao cho có thể duy trì và điều khiển một cách chính xác nhiệt độ của vùng nhiệt độ cao 36 trong kênh 12 của bình xử lý phản ứng 10 bằng khoảng 95°C (vùng nhiệt độ cao) và nhiệt độ của vùng nhiệt độ trung bình bằng khoảng 60°C.

Bộ điều khiển nhiệt độ 102 là để duy trì nhiệt độ của mỗi vùng nhiệt độ của vùng chu trình nhiệt và cụ thể là được trang bị bộ gia nhiệt nhiệt độ cao 104 để gia nhiệt vùng nhiệt độ cao 36 của kênh 12, bộ gia nhiệt nhiệt độ trung bình 106 để gia nhiệt vùng nhiệt độ trung bình 38 của kênh 12, bộ cảm biến nhiệt độ (không được thể hiện trên các hình vẽ) như cặp nhiệt điện hoặc bộ cảm biến tương tự để đo nhiệt độ thực của mỗi vùng nhiệt độ, bộ điều khiển bộ gia nhiệt nhiệt độ cao 108 để điều khiển nhiệt độ của nhiệt độ cao bộ gia nhiệt 104, và bộ điều khiển bộ gia nhiệt nhiệt độ trung bình 110 để điều khiển nhiệt độ của bộ gia nhiệt nhiệt độ trung bình 106. Ngoài ra, bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế bao gồm bộ gia nhiệt phân tán 112 để gia nhiệt vùng phân tán 34 của kênh 12 và bộ điều khiển bộ gia nhiệt phân tán 114 để điều khiển nhiệt độ của bộ gia nhiệt phân tán 112. Thông tin về nhiệt độ thực đo được bằng bộ cảm biến nhiệt độ được gửi đến CPU

105. Dựa trên thông tin về nhiệt độ thực của mỗi vùng nhiệt độ, CPU 105 điều khiển mỗi bộ điều khiển bộ gia nhiệt sao cho nhiệt độ của mỗi bộ gia nhiệt đạt được nhiệt độ định trước. Mỗi bộ gia nhiệt có thể là, ví dụ, phần tử gia nhiệt điện trở, phần tử Peltier, hoặc phần tử tương tự. Bộ điều khiển nhiệt độ 102 còn có thể có các thành phần khác để cải thiện khả năng điều khiển nhiệt độ của mỗi vùng nhiệt độ.

Bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế còn có cụm cấp chất lỏng 120 để dịch chuyển và tạm dừng mẫu 50 bên trong kênh 12 của bình xử lý phản ứng 10. Cụm cấp chất lỏng 120 có bơm thứ nhất 122, bơm thứ hai 124, bộ điều khiển bơm thứ nhất 126 để điều khiển bơm thứ nhất 122, bộ điều khiển bơm thứ hai 128 để điều khiển bơm thứ hai 124, ống thứ nhất 130, và ống thứ hai 132.

Một đầu của ống thứ nhất 130 được nối với cửa thông khí thứ nhất 24 của bình xử lý phản ứng 10. Tốt hơn là vật liệu bao gói 134 hoặc màng bịt kín để đảm bảo độ kín khí được bố trí ở phần nối của cửa thông khí thứ nhất 24 và đầu của ống thứ nhất 130. Đầu còn lại của ống thứ nhất 130 được nối với đầu ra của bơm thứ nhất 122. Theo cách tương tự, một đầu của ống thứ hai 132 được nối với cửa thông khí thứ hai 26 của bình xử lý phản ứng 10. Tốt hơn là vật liệu bao gói 136 hoặc màng bịt kín để đảm bảo độ kín khí được bố trí ở phần nối của cửa thông khí thứ hai 26 và đầu của ống thứ hai 132. Đầu còn lại của ống thứ hai 132 được nối với đầu ra của bơm thứ hai 124.

Bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124 có thể là, ví dụ, các bơm thổi cực nhỏ mỗi bơm bao gồm bơm màng. Đối với bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124, ví dụ, các bơm thổi cực nhỏ (Mẫu MZB1001 T02) được sản xuất bởi Murata

Manufacturing Co., Ltd., hoặc hãng tương tự có thể được sử dụng. Mặc dù bơm thổi cực nhỏ này có thể làm tăng áp suất ở phía thứ cấp cao hơn phía sơ cấp trong quá trình vận hành, áp suất ở phía sơ cấp và áp suất ở phía thứ cấp trở nên cân bằng ở thời điểm khi bơm được tạm dừng hoặc khi bơm đang được tạm dừng.

CPU 105 điều khiển nguồn cấp không khí và điều áp từ bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124 qua bộ điều khiển bơm thứ nhất 126 và bộ điều khiển bơm thứ hai 128. Bộ thổi không khí và/hoặc điều áp từ bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124 tác động lên mẫu 50 bên trong kênh 12 thông qua cửa thông khí thứ nhất 24 và cửa thông khí thứ hai 26 và dùng làm lực đẩy để dịch chuyển mẫu 50. Đặc biệt hơn, bằng cách vận hành luân phiên bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124, áp lực được tác động vào một trong hai bề mặt đầu của mẫu 50 sẽ lớn hơn áp lực được tác động vào đầu còn lại, và do vậy có thể thu được lực đẩy liên quan đến sự dịch chuyển của mẫu 50. Bằng cách vận hành luân phiên bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124, mẫu 50 có thể được dịch chuyển theo cách tịnh tiến qua lại trong kênh sao cho được tiếp xúc lặp đi lặp lại với mỗi vùng nhiệt độ của kênh 12 của bình xử lý phản ứng 10. Do đó, chu trình nhiệt có thể được áp dụng cho mẫu 50. Đặc biệt hơn, DNA đích trong mẫu 50 được khuếch đại một cách có chọn lọc bằng cách áp dụng lặp lại bước làm biến tính ở vùng nhiệt độ cao và bước ủ và kéo dài ở vùng nhiệt độ trung bình. Nói theo cách khác, vùng nhiệt độ cao có thể được xem là vùng nhiệt độ mà sự biến tính xảy ra ở đó, và vùng nhiệt độ trung bình có thể được xem là vùng nhiệt độ mà quá trình ủ và kéo dài xảy ra ở đó. Thời gian khu trú trong mỗi vùng nhiệt độ có thể được thiết lập một cách thích hợp bằng cách thay đổi thời gian mà mẫu 50 tạm dừng ở vị trí định trước trong thời gian đó trong mỗi vùng nhiệt độ.

Bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế còn có bộ dò huỳnh quang 140. Như được mô tả trên đây, đầu dò huỳnh quang định trước được bổ sung vào mẫu 50. Do cường độ của tín hiệu huỳnh quang phát ra từ mẫu 50 tăng lên theo sự khuếch đại của sự xử lý ADN, chỉ số cường độ tín hiệu phát huỳnh quang có thể được sử dụng như chỉ số có vai trò làm yếu tố tạo ra sự quyết định cho việc tiến hành phản ứng PCR hoặc kết thúc phản ứng.

Đối với bộ dò huỳnh quang 140, bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học FLE-510 được sản xuất bởi Nippon Sheet Glass Co., Ltd., có thể được sử dụng, vốn là hệ quang học rất nhỏ gọn mà cho phép đo nhanh và dò sự phát huỳnh quang bất kể vị trí đo là vị trí sáng hay vị trí tối. Bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học này cho phép đặc tính bước sóng của ánh sáng kích thích/sự phát huỳnh quang được điều chỉnh sao cho đặc tính bước sóng là thích hợp với đặc tính của sự phát huỳnh quang phát ra từ mẫu 50 và do vậy cho phép hệ quang học và dò tối ưu cho mẫu có các đặc tính khác nhau sẽ được tạo ra. Ngoài ra, bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học là thích hợp để dò sự phát huỳnh quang từ mẫu tồn tại trong vùng nhỏ hoặc vùng hẹp như kênh do đường kính nhỏ của tia sáng được đưa đến bởi bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học.

Bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học 140 có đầu quang học 142, bộ điều khiển bộ dò sự phát huỳnh quang 144, và sợi quang 146 nối đầu quang học 142 và bộ điều khiển bộ dò sự phát huỳnh quang 144. Bộ điều khiển bộ dò sự phát huỳnh quang 144 bao gồm nguồn ánh sáng để kích thích ánh sáng (LED, laze, hoặc nguồn ánh sáng được điều chỉnh để phát các bước sóng cụ thể khác), bộ ghép kênh/khử nhiễu kiểu sợi quang và thiết bị chuyển hoá quang điện (PD, APD, hoặc bộ dò ánh

sáng như bộ nhân quang) (không thiết bị nào được thể hiện), và thiết bị tương tự và được tạo bởi bộ điều khiển hoặc tương tự để điều khiển các thiết bị này. Đầu quang học 142 được làm bằng hệ quang học như thấu kính và có chức năng chiếu có định hướng mẫu bằng ánh sáng kích thích và thu thập huỳnh quang phát ra từ mẫu. Huỳnh quang đã được thu thập được tách khỏi ánh sáng kích thích bằng bộ ghép kênh/khử nhiễu kiểu sợi quang bên trong bộ điều khiển bộ dò sự phát huỳnh quang 144 thông qua sợi quang 146 và được chuyển hóa thành tín hiệu điện bằng độ phân tử chuyển hoá quang điện.

Trong bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế, đầu quang học 142 được bố trí sao cho sự phát huỳnh quang từ mẫu 50 trong kênh để nối vùng nhiệt độ cao và vùng nhiệt độ trung bình có thể được dò. Do phản ứng tiếp tục xảy ra trong khi mẫu 50 được dịch chuyển lặp lại theo kiểu tịnh tiến qua lại trong kênh sao cho DNA định trước được chứa trong mẫu 50 được khuếch đại, bằng cách kiểm soát sự thay đổi trong lượng huỳnh quang dò được, quá trình khuếch đại DNA có thể được nhận biết theo thời gian thực. Ngoài ra, trong bộ xử lý phản ứng 100 theo phương án thực hiện sáng chế, trị số đầu ra từ bộ dò sự phát huỳnh quang 140 được sử dụng để điều khiển sự dịch chuyển của mẫu 50, như được mô tả sau. Bộ dò sự phát huỳnh quang không chỉ giới hạn ở bộ dò huỳnh quang kiểu sợi quang học miễn là bộ dò sự phát huỳnh quang có chức năng dò sự phát huỳnh quang từ mẫu.

Fig.6 là biểu đồ để mô tả tác dụng của bình xử lý phản ứng theo phương án thực hiện sáng chế. Trong bình xử lý phản ứng 10 được thể hiện trên Fig.6, mẫu 50 mà được nạp vào trong kênh phân tán 42 giữa điểm nhánh thứ nhất 431 và điểm

nhánh thứ hai 441 ở vùng phân tán 34 được dịch chuyển đến vùng chu trình nhiệt 32. Đặc biệt hơn, bằng cách bố trí bình xử lý phản ứng 10 chứa đầy mẫu 50 trong bộ xử lý phản ứng 100 và chỉ vận hành bơm thứ hai 124, mẫu 50 ở vùng phân tán 34 được đẩy đến vùng chu trình nhiệt 32. Sau đó, như được mô tả trên đây, bằng cách vận hành luân phiên bơm thứ nhất 122 và bơm thứ hai 124 (xem Fig.5), mẫu 50 được dịch chuyển qua lại trong kênh 12 sao cho và mẫu 50 được dịch chuyển qua lại liên tục giữa vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38, và chu trình nhiệt có thể là nhờ đó được áp dụng cho mẫu 50. Bộ gia nhiệt phân tán 112 có thể được kiểm soát sao cho nhiệt độ của vùng phân tán 34, cụ thể là, các nhiệt độ của cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 ở vùng phân tán 34 khi chu trình nhiệt được áp dụng cho mẫu 50 thấp hơn các nhiệt độ khi mẫu 50 có mặt ở vùng phân tán 34. Nhờ đó, trường hợp này có thể được ngăn không cho xảy ra ở nơi mà nhiệt từ vùng chu trình nhiệt 32 được truyền đến cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 và nâng nhiệt độ để đẩy các mẫu còn lại ở cửa đưa mẫu vào thứ nhất 45 và cửa đưa mẫu vào thứ hai 46 vào trong kênh sao cho các mẫu còn lại xuất hiện bên trong kênh. Điều này là do có khả năng là sự dịch chuyển qua lại của mẫu 50 mà sẽ được thực hiện PCR có thể bị cản trở khi các mẫu này nằm cách nhau.

Trong quá trình dịch chuyển qua lại giữa vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 (tức là, trong chu trình nhiệt của PCR), hơi áp suất trở nên cao ở vùng nhiệt độ cao 36, và hàm lượng nước mẫu 50 hầu như sẽ được bay hơi. Một phần của hàm lượng nước mẫu 50 mà đã được làm bay hơi ngưng tụ ở một phần của kênh 12 nơi mà nhiệt độ được tạo ra tương đối chậm đến khối chất lỏng,

vốn có thể cản trở kênh. Ví dụ, như được thể hiện trong Fig.6, nhiệt độ của kênh nhánh thứ nhất 61 đi qua vị trí cách xa vùng nhiệt độ cao 36 có xu hướng giảm, và khối chất lỏng 65 có xu hướng được tạo ra.

Tuy nhiên, ở bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thực hiện sáng chế, ngay cả khi kênh nhánh thứ nhất 61 bị cản trở bởi khối chất lỏng 65 như được thể hiện trong Fig.6, áp lực từ bơm (xem Fig.5) có thể được áp dụng cho mẫu 50 qua kênh nhánh thứ hai 62 mà không bị cản trở, và mẫu 50 có thể được điều chỉnh một cách thích hợp sao cho thực hiện PCR ổn định.

Khi phân chia nhánh 63 nằm cách xa vùng nhiệt độ cao 36, có khả năng là khối chất lỏng được tạo ra ở phần chia nhánh 63. Trong trường hợp này, khó tác động áp lực từ bơm vào mẫu 50. Do đó, như được thể hiện trong Fig.6, tốt hơn là phân chia nhánh 63 được bố trí gần vùng nhiệt độ cao 36. Bằng cách bố trí phân chia nhánh 63 gần vùng nhiệt độ cao 36 bằng cách này, nhiệt từ vùng nhiệt độ cao 36 được chuyển đến phần chia nhánh 63 sao cho khối chất lỏng hầu như không bị sinh ra ở phần chia nhánh 63, và do đó áp lực từ bơm có thể được tác động thích hợp hơn cho mẫu 50.

Theo phương án nêu trên, hai kênh nhánh được tạo ra. Tuy nhiên, số lượng các kênh nhánh không chỉ giới hạn ở hai, và ba hoặc nhiều kênh nhánh có thể được tạo ra giữa vùng nhiệt độ cao 36 và cửa thông khí thứ nhất 24 trong vùng chu trình nhiệt 32.

Tốt hơn là, ít nhất một kênh nhánh trong số các kênh nhánh được bố trí sao cho đi qua gần vùng nhiệt độ cao 36. Ví dụ, theo phương án thực hiện nêu trên, kênh nhánh thứ nhất 61 đi qua vị trí cách xa vùng nhiệt độ cao 36, và kênh nhánh

thứ hai 62 đi gần vùng nhiệt độ cao 36. Điều này cho phép nhiệt từ vùng nhiệt độ cao 36 được chuyển đến kênh nhánh thứ hai 62 khiến cho khối chất lỏng khó được tạo ra trong kênh nhánh thứ hai 62, và do đó áp lực từ bơm có thể được tác động thích hợp hơn cho mẫu 50. Nói theo cách khác, có thể là nói như sau. Nếu hàm lượng nước của mẫu được làm bay hơi tạo ra khối chất lỏng do ngưng tụ sương hoặc hiện tượng tương tự và một phần của kênh bị cản trở được biết trước dựa trên kinh nghiệm hoặc bằng thực nghiệm, thì phần bị cản trở này có thể được phép có, và ngay cả trong trường hợp này, vẫn có thể đảm bảo thay thế hoặc vượt qua các đường dẫn đến nguồn cấp không khí và sự điều áp có vai trò như các lực đẩy.

Theo phương án nêu trên, kênh nhánh thứ nhất 61 và kênh nhánh thứ hai 62 mỗi kênh có phần uốn, và phần uốn của kênh nhánh thứ hai 62 đi gần vùng nhiệt độ cao 36 được uốn với bán kính cong lớn hơn bán kính cong của kênh nhánh thứ nhất 61 đi qua vị trí cách xa vùng nhiệt độ cao. Nói chung, khi bán kính cong của phần uốn là lớn, khối chất lỏng hầu như không bị sinh ra. Do đó, bằng cách uốn cong phần uốn của kênh nhánh thứ hai 62 với bán kính cong lớn hơn bán kính cong của phần uốn của kênh nhánh thứ nhất 61, khối chất lỏng hầu như không được tạo ra trong kênh nhánh thứ hai 62, và do đó áp lực từ bơm có thể được tác động thích hợp hơn cho mẫu 50. Ngoài ra, theo phương án thực hiện nêu trên, kết cấu được bộc lộ trong đó các kênh được tạo ra giữa vùng nhiệt độ cao 36 và cửa thông khí thứ nhất 24 trong vùng chu trình nhiệt 32. Đối với các phần kênh khác, ví dụ, phần mà ở đó một phần của kênh hầu như bị cản trở do khối chất lỏng được tạo thành bởi mẫu được làm bay hơi dựa trên kinh nghiệm, nhiều kênh có thể được sử dụng.

Đã mô tả ở trên là phần giải thích của sáng chế trên cơ sở các phương án.

Các phương án này được chỉ nhằm mục đích minh họa, và chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ ràng rằng các biến thể khác nhau đối với các chi tiết cấu thành và các quy trình có thể được phát triển và rằng các biến thể này cũng nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Sáng chế có thể áp dụng cho phản ứng chuỗi polymeaza (PCR).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Bình xử lý phản ứng bao gồm:

chất nền;

kênh cho mẫu dịch chuyển mà được tạo ra trên chất nền;

hai cửa thông khí được bố trí ở đầu tương ứng của kênh; và

vùng chu trình nhiệt để áp dụng chu trình nhiệt cho mẫu mà được tạo ra giữa hai cửa thông khí trong kênh,

trong đó kênh bao gồm các kênh nhánh giữa vùng chu trình nhiệt và ít nhất một trong số các cửa thông khí,

trong đó vùng chu trình nhiệt bao gồm vùng nhiệt độ thứ nhất được duy trì ở nhiệt độ thứ nhất và vùng nhiệt độ thứ hai được duy trì ở nhiệt độ thứ hai cao hơn nhiệt độ thứ nhất,

trong đó các kênh nhánh được bố trí giữa vùng nhiệt độ thứ hai và cửa thông khí nằm ở phía bên của vùng nhiệt độ thứ hai, và

trong đó vùng nhiệt độ thứ hai và cửa thông khí nằm ở phía bên của vùng nhiệt độ thứ hai nối thông với nhau qua nhiều kênh nhánh ở giữa chúng.

2. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1, trong đó phần chia nhánh của kênh trong vùng chu trình nhiệt và các kênh nhánh được bố trí gần vùng nhiệt độ thứ hai.

3. Bình xử lý phản ứng theo điểm 2, trong đó ít nhất một trong số các kênh nhánh được bố trí sao cho đi qua gần vùng nhiệt độ thứ hai.

4. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

trong đó nhiều kênh nhánh mỗi kênh nhánh bao gồm phần uốn, và

trong đó phần uốn của ít nhất một trong số các kênh nhánh được uốn với

bán kính cong lớn hơn bán kính cong của các phần uốn của các kênh nhánh khác.

5. Bình xử lý phản ứng theo điểm 4, trong đó nhiều kênh nhánh bao gồm kênh nhánh thứ nhất và kênh nhánh thứ hai,

trong đó bán kính cong của phần uốn được bố trí trong kênh nhánh thứ nhất lớn hơn bán kính cong của phần uốn được bố trí trong kênh nhánh thứ hai, và

trong đó phần uốn được bố trí trong kênh nhánh thứ hai nằm gần vùng nhiệt độ thứ hai hơn so với phần uốn được bố trí trong kênh nhánh thứ nhất.

6. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất nền được tạo ra từ thủy tinh hoặc nhựa.

7. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó kênh được bịt kín bằng màng nhựa.

8. Bộ xử lý phản ứng bao gồm:

bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7;

bộ điều khiển nhiệt độ để điều chỉnh nhiệt độ của vùng chu trình nhiệt; và

cụm cấp chất lỏng để dịch chuyển và tạm dừng mẫu trong kênh.

9. Phương pháp xử lý phản ứng bao gồm các bước sau:

chuẩn bị xử lý phản ứng bao gồm: chất nền; kênh cho mẫu dịch chuyển mà được tạo ra trên chất nền; hai cửa thông khí được bố trí ở đầu tương ứng của kênh; và vùng chu trình nhiệt để áp dụng chu trình nhiệt cho mẫu mà được tạo ra giữa hai cửa thông khí trong kênh, trong đó kênh bao gồm các kênh nhánh giữa vùng chu trình nhiệt và ít nhất một trong số các cửa thông khí, trong đó vùng chu trình nhiệt bao gồm vùng nhiệt độ thứ nhất được duy trì ở nhiệt độ thứ nhất và vùng nhiệt độ thứ hai được duy trì ở nhiệt độ thứ hai cao hơn nhiệt độ thứ nhất, trong đó các kênh nhánh được bố trí giữa vùng nhiệt độ thứ hai và cửa thông khí nằm ở phía bên của vùng nhiệt độ thứ hai, và trong đó vùng nhiệt độ thứ hai và cửa thông khí nằm ở

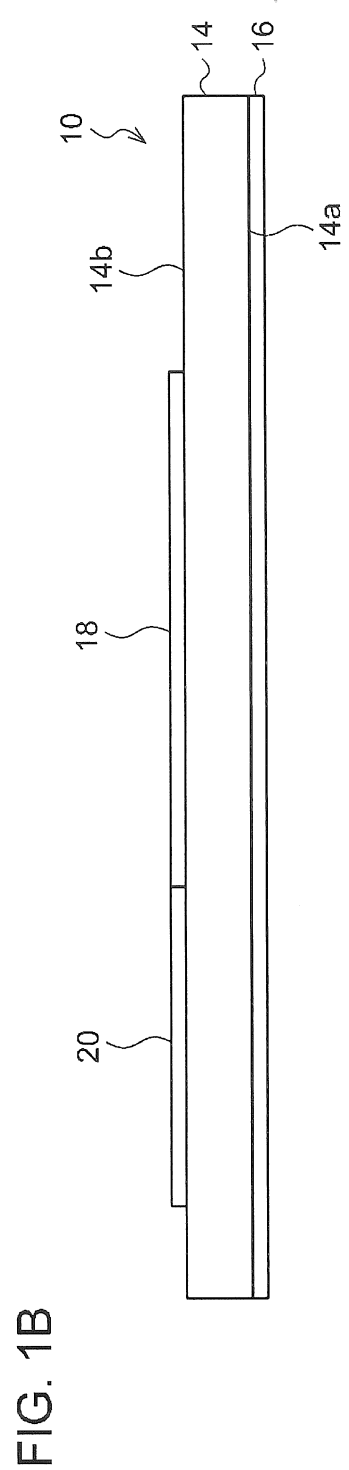
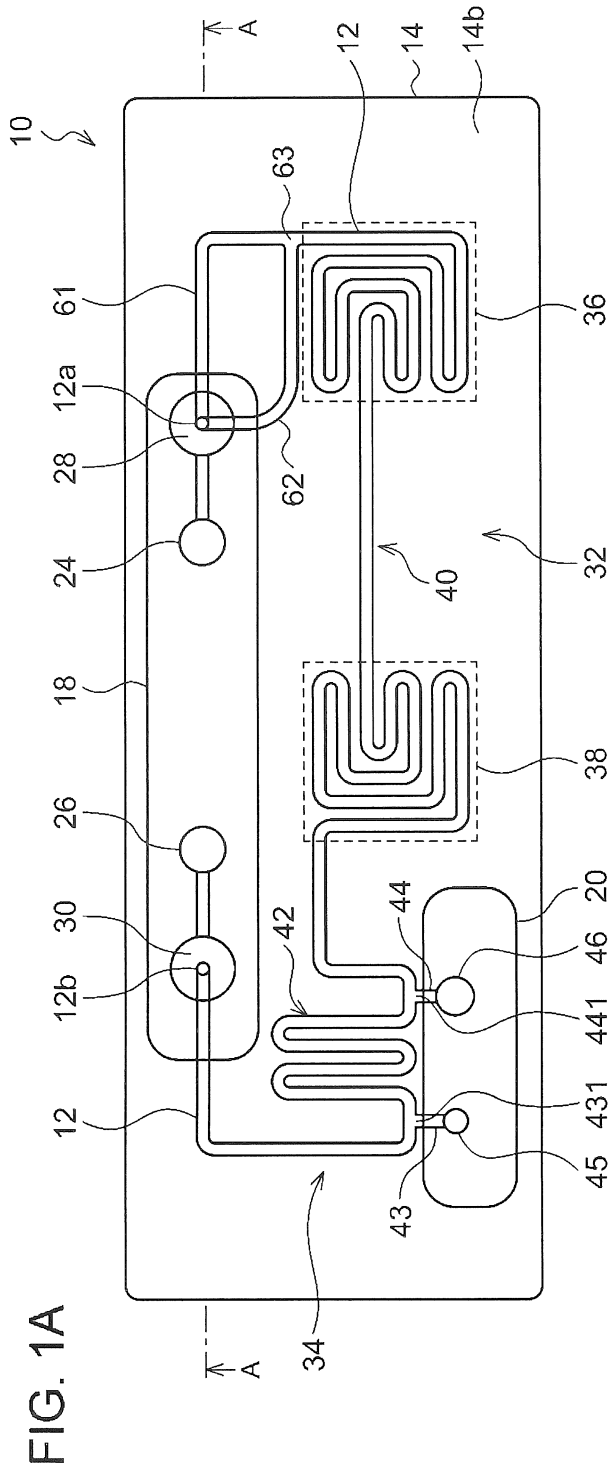
phía bên của vùng nhiệt độ thứ hai thông với nhau qua nhiều kênh nhánh ở giữa chúng;

dịch chuyển mẫu lặp đi lặp lại theo cách chuyển động qua lại trong vùng chu trình nhiệt bằng cách cung cấp không khí vào kênh hoặc điều áp bên trong kênh,

trong đó sự cấp không khí và điều áp tác động lên mẫu thông qua một hoặc nhiều kênh nhánh mà không bị cản trở bởi một phần của mẫu.

10. Phương pháp xử lý phản ứng theo điểm 9, trong đó sự cấp không khí và điều áp được thực hiện bởi máy bơm có chức năng cung cấp không khí hoặc chức năng điều áp cho phép áp suất ở phía sơ cấp và áp suất ở phía thứ cấp bằng nhau khi tạm dừng.

11. Phương pháp xử lý phản ứng theo điểm 9 hoặc điểm 10, còn bao gồm: phát hiện huỳnh quang từ mẫu dịch chuyển bên trong kênh mà kết nối vùng nhiệt độ thứ nhất và vùng nhiệt độ thứ hai.



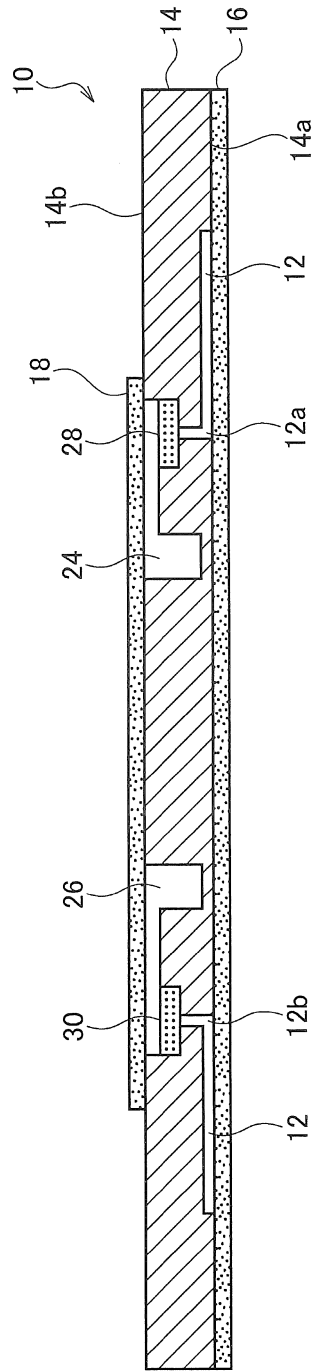


FIG. 2

3/6

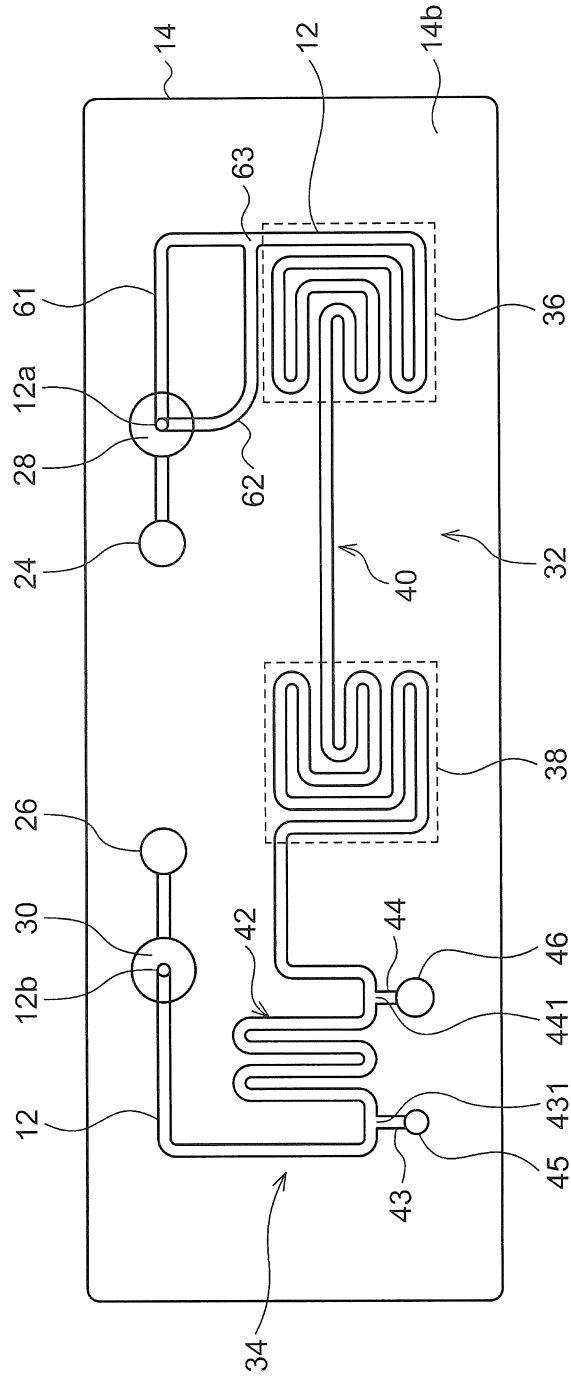


FIG. 3

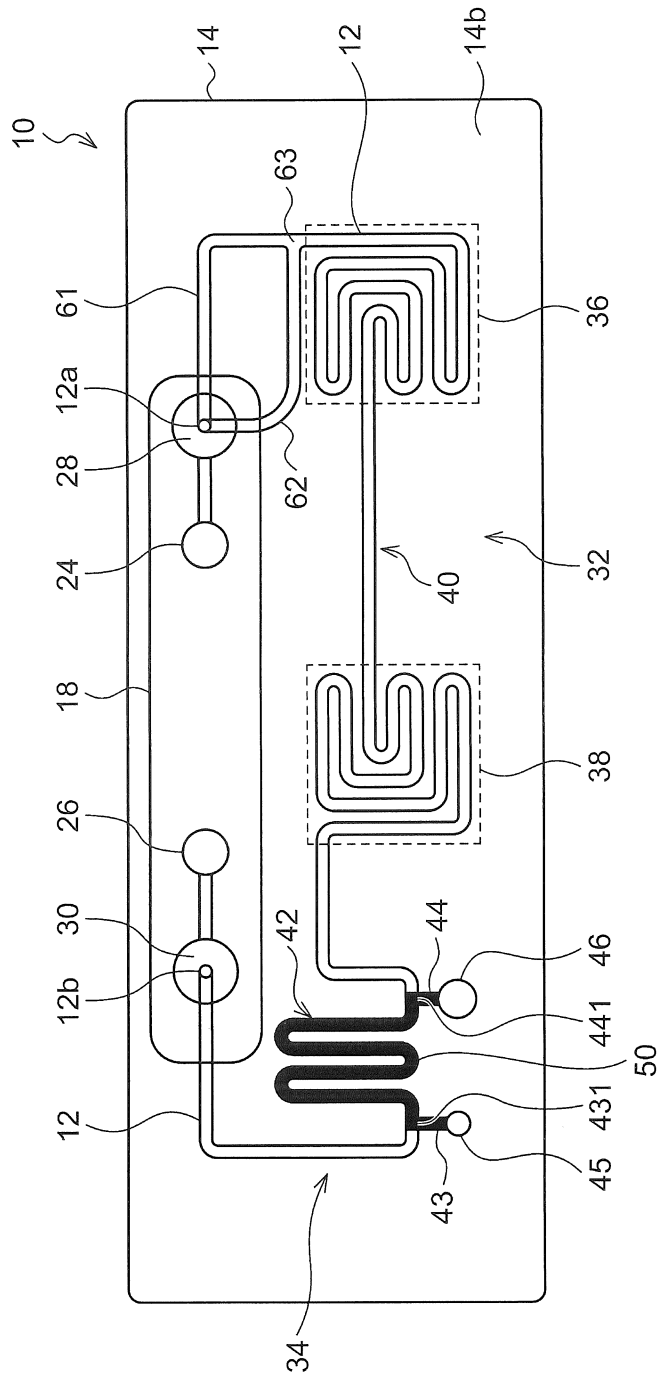
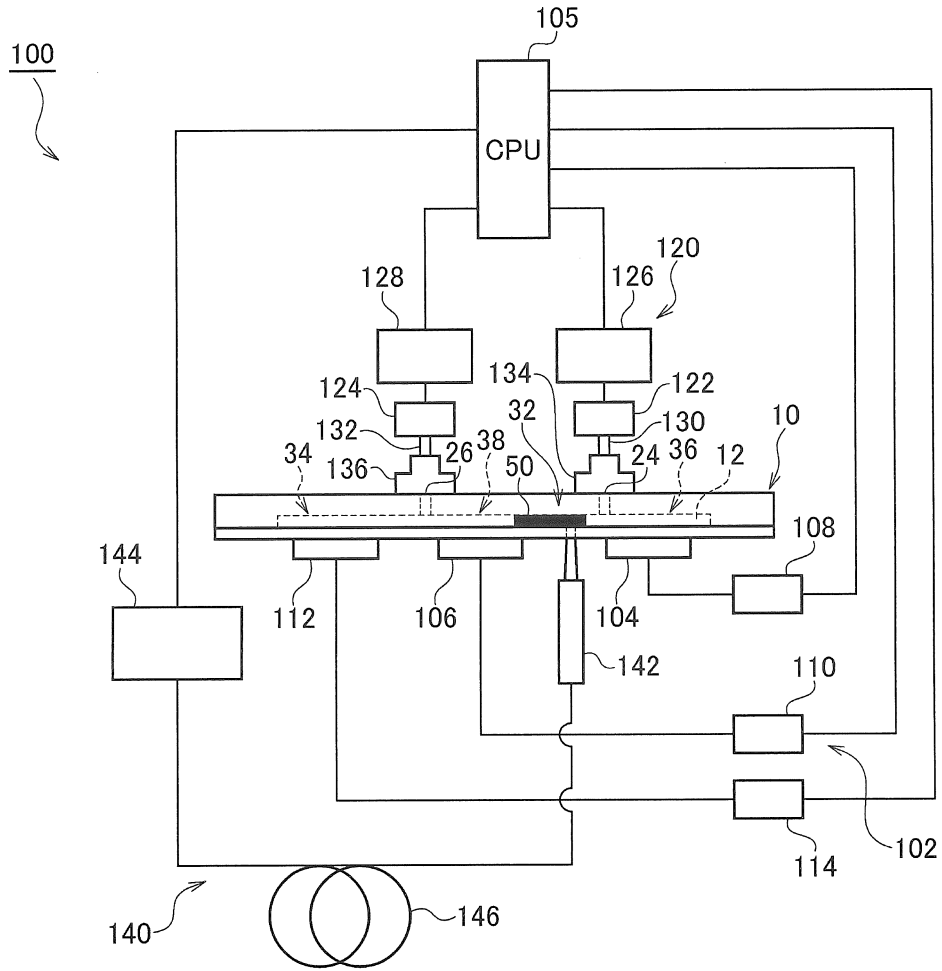


FIG. 4

FIG. 5



6/6

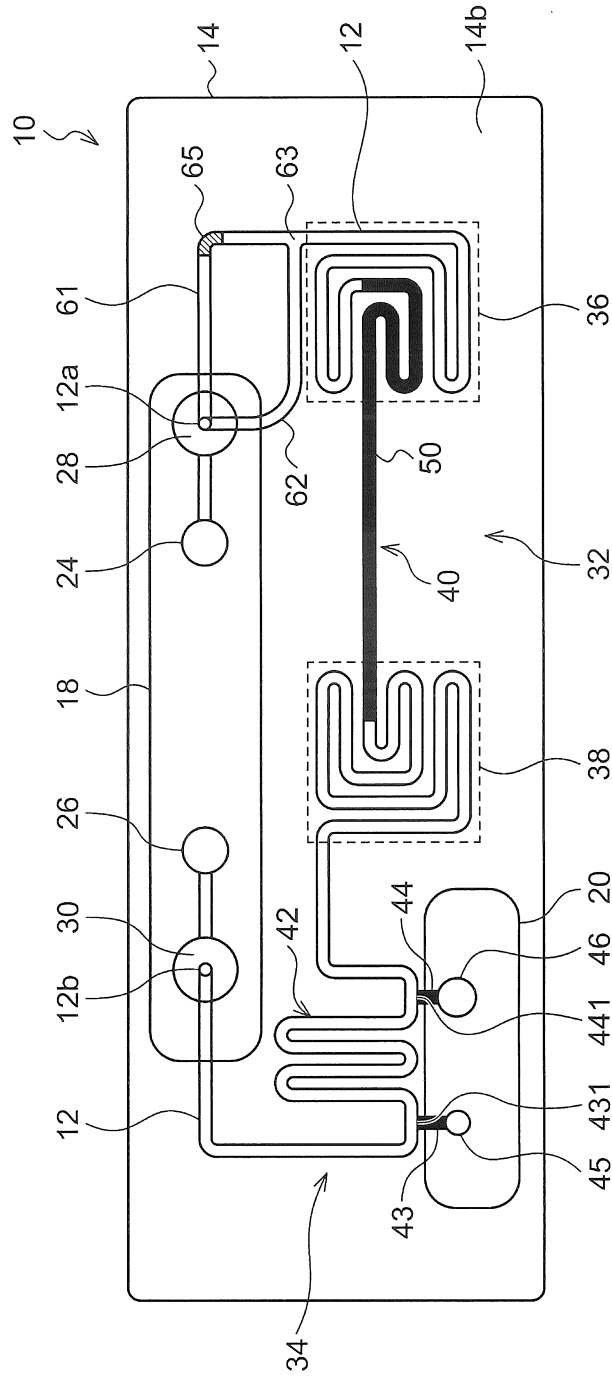


FIG. 6