



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

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

(11)



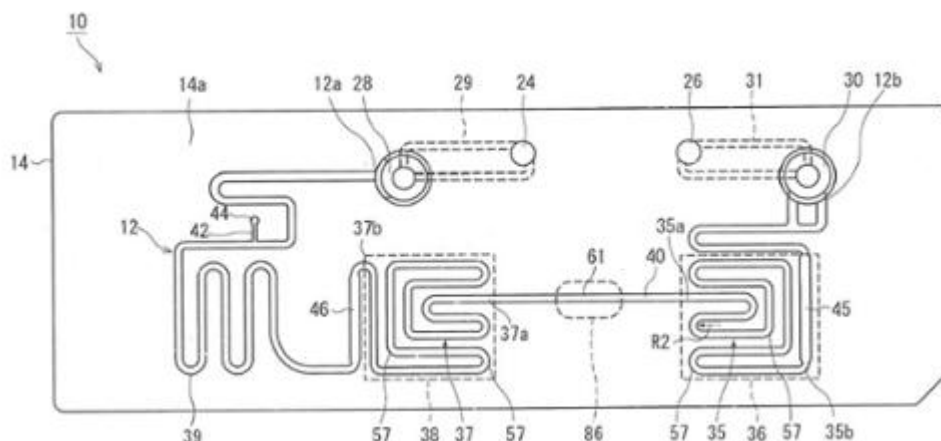
1-0035403

(51)^{2020.01} C12M 1/00; G01N 35/08; G01N 37/00; (13) B
G01N 35/00

(21) 1-2020-02815 (22) 05/09/2019
(86) PCT/JP2019/034931 05/09/2019 (87) WO2020/246051 10/12/2020
(30) JP2019-106911 07/06/2019 JP
(45) 25/04/2023 421 (43) 25/03/2022 408
(73) NIPPON SHEET GLASS COMPANY, LIMITED (JP)
5-27, Mita 3-chome, Minato-ku, Tokyo 1086321, Japan
(72) TAKEUCHI Hidemitsu (JP); KAWAGUCHI Osamu (JP); FUKUZAWA Takashi (JP).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) BÌNH XỬ LÝ PHẢN ỨNG

(57) Bình xử lý phản ứng (10) bao gồm nền (14) và kênh dạng rãnh (12) được hình thành ở bề mặt phía trên (14a) của nền. Kênh (12) bao gồm kênh lượn sóng nhiệt độ cao (35), kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình (37) và kênh chặn nhiệt độ cao (45) và kênh chặn nhiệt độ trung bình (46) tiếp giáp với kênh lượn sóng nhiệt độ cao (35) và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình (37), tương ứng. Diện tích mặt cắt ngang tương ứng của kênh chặn nhiệt độ cao (45) và kênh chặn nhiệt độ trung bình (46) lớn hơn diện tích mặt cắt ngang tương ứng của kênh lượn sóng nhiệt độ cao (35) và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình (37), tương ứng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến bình xử lý phản ứng được sử dụng cho các phản ứng chuỗi polymeraza (PCR).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xét nghiệm di truyền được sử dụng rộng rãi để kiểm nghiệm trong nhiều lĩnh vực y tế rộng rãi khác nhau, xác định các sản phẩm nông nghiệp và vi sinh vật gây bệnh, đánh giá an toàn cho các sản phẩm thực phẩm và thậm chí để kiểm tra virus gây bệnh và các bệnh truyền nhiễm khác nhau. Để phát hiện với độ nhạy cao một lượng ADN nhỏ, các phương pháp phân tích kết quả thu được bằng cách khuếch đại một phần ADN được biết đến. Trên hết, phương pháp sử dụng PCR là một công nghệ đáng chú ý trong đó một phần nhất định của một lượng rất nhỏ ADN được thu thập từ sinh vật hoặc tương tự được khuếch đại có chọn lọc.

Trong PCR, một chu trình nhiệt được xác định trước được áp dụng cho mẫu trong đó mẫu sinh học chứa ADN và thuốc thử PCR bao gồm các môi, enzym và các loại tương tự được trộn lẫn để gây ra phản ứng biến tính, ủ và phản ứng kéo dài được lặp lại để một phần cụ thể của ADN được khuếch đại có chọn lọc.

Đó là một thực tế phổ biến để thực hiện PCR bằng cách đặt một lượng mẫu đích được xác định trước vào ống PCR hoặc bình xử lý phản ứng như tấm micro (microwell) trong đó hình thành nhiều lỗ. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, PCR sử dụng bình xử lý phản ứng (còn được gọi là “chip xử lý phản ứng”) được cung cấp với một kênh micro được hình thành trên nền được thực hiện (ví dụ: Tài liệu sáng chế 1-3).

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2009-232700

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-51881

[Tài liệu sáng chế 3] Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-285777

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Trong phản ứng PCR sử dụng bình xử lý phản ứng như mô tả ở trên, để áp dụng chu trình nhiệt cho mẫu, một phần của kênh xử lý phản ứng được hình thành là kênh lượn sóng và kênh lượn sóng được duy trì ở nhiệt độ được xác định trước (ví dụ, khoảng 95°C hoặc 55°C) bằng bộ làm nóng bên ngoài hoặc tương tự. Kênh lượn sóng là một kênh trong đó một lượt được thực hiện liên tục bằng cách kết hợp các kênh cong và kênh thẳng. Bằng cách làm cho kênh tạo ra chu trình nhiệt cho mẫu là kênh lượn sóng, hiệu quả làm nóng bằng bộ làm nóng bên ngoài có thể được cải thiện và có thể sử dụng hiệu quả diện tích bề mặt bị hạn chế.

Mẫu trong kênh của bình xử lý phản ứng có thể được di chuyển bằng cách kiểm soát luồng không khí vào kênh hoặc áp suất bên trong kênh. Tuy nhiên, để áp dụng đúng chu trình nhiệt cho mẫu, cần phải dừng chính xác mẫu trong kênh lượn sóng được duy trì ở nhiệt độ xác định trước.

Trong bối cảnh này, mục tiêu của sáng chế là đề xuất bình xử lý phản ứng có khả năng cải thiện độ chính xác của việc ngừng một mẫu trong kênh lượn sóng.

Giải pháp kỹ thuật

Bình xử lý phản ứng theo một phương án của sáng chế là bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng và kênh chặn tiếp giáp với kênh lượn sóng. Diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

Cho rằng diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng được ký hiệu là S_r và diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn được ký hiệu là S_b , tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r có thể nằm trong khoảng $1 < S_b/S_r \leq 1,8$. Tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r có thể nằm trong khoảng $1,02 \leq S_b/S_r \leq 1,5$. Tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r có thể nằm trong khoảng $1,02 \leq S_b/S_r \leq 1,2$.

Kênh lượn sóng và kênh chặn có thể có phần mở, mặt đáy và các mặt bên được hình thành trong hình dạng bề mặt hình nón mở rộng từ bề mặt dưới về phía phần mở.

Kênh lượn sóng có thể có chiều rộng phần mở từ 0,55 mm đến 0,95 mm, chiều

rộng mặt đáy từ 0 mm đến 0,95 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0° đến 45° . Kênh chặn có thể có chiều rộng phần mở từ 0,65 mm đến 1,05 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0 mm đến 1,05 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0° đến 45° .

Các bộ phận kết nối giữa mặt đáy và các mặt bên có thể có một bề mặt cong. Bán kính độ cong của các bộ phận kết nối có thể là từ 0,2 mm đến 0,4 mm.

Kênh lượn sóng có thể bao gồm một phần uốn hình chiếu phẳng. Bán kính độ cong của phần uốn có thể là từ 0,5 mm đến 10 mm.

Một phương án khác của sáng chế cũng đề cập đến bình xử lý phản ứng. Bình xử lý phản ứng này là bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng và kênh dò được chiếu xạ với ánh sáng kích thích để phát hiện chất huỳnh quang từ dòng mẫu bên trong kênh. Diện tích mặt cắt ngang của kênh dò lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

Cho rằng diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng được ký hiệu là S_r và diện tích mặt cắt ngang của kênh dò được ký hiệu là S_d , tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r có thể nằm trong khoảng $1 < S_d/S_r \leq 1,8$. Tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r có thể nằm trong khoảng $1,02 \leq S_d/S_r \leq 1,5$. Tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r có thể nằm trong khoảng $1,02 \leq S_d/S_r \leq 1,2$.

Kênh lượn sóng và kênh dò có thể có phần mở, mặt đáy và các mặt bên được hình thành trong hình dạng bề mặt hình nón mở rộng từ mặt đáy về phía phần mở.

Kênh lượn sóng có thể có chiều rộng phần mở từ 0,55 mm đến 0,95 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0 mm đến 0,95 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0° đến 45° . Kênh dò có thể có chiều rộng phần mở từ 0,7 mm đến 1,2 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0,15 mm đến 1,2 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 1,2 mm và góc xiên từ 0° đến 45° .

Mặt đáy của kênh dò có thể được hình thành trên mặt phẳng song song với bề mặt chính của nền.

Các bộ phận kết nối giữa mặt đáy và các mặt bên có thể được hình thành trong hình dạng góc cạnh.

Một phương án khác của sáng chế cũng đề cập đến bình xử lý phản ứng. Bình xử lý phản ứng này là bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng, kênh chặn liền kề với kênh lượn sóng, và kênh dò được chiếu xạ với ánh sáng kích thích để phát hiện chất huỳnh quang từ dòng mẫu bên trong kênh. Diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng và diện tích mặt cắt ngang của kênh dò lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

Một phương án khác của sáng chế cũng đề cập đến bình xử lý phản ứng. Bình xử lý phản ứng này là bình xử lý phản ứng bao gồm nền, kênh dạng rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, kênh nhánh được phân nhánh từ kênh này và cổng đưa mẫu vào được cung cấp trong kênh nhánh, trong đó có số lượng lớn của các vùng phản ứng, mỗi vùng được duy trì ở nhiệt độ xác định trước khi sử dụng bình xử lý phản ứng được thiết lập đối với nền và trong đó khoảng cách giữa vùng phản ứng gần kênh nhánh nhất và với cổng đưa mẫu vào theo đa số vùng phản ứng và kênh nhánh và cổng đưa mẫu vào là 5 mm trở lên.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến phương pháp xử lý phản ứng sử dụng bình xử lý phản ứng. Phương pháp này bao gồm: đưa mẫu vào kênh thông qua cổng đưa mẫu vào và kênh nhánh; gia nhiệt đa số các vùng phản ứng mà mỗi vùng phản ứng với một nhiệt độ xác định trước; và di chuyển mẫu giữa đa số các vùng phản ứng và đưa mẫu vào PCR. Mẫu còn lại trong kênh nhánh và cổng đưa mẫu vào không được đẩy ra để vào kênh trong quá trình PCR.

Một phương án khác của sáng chế cũng đề cập đến bình xử lý phản ứng. Bình xử lý phản ứng này là bình xử lý phản ứng bao gồm nền, kênh dạng rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, một cặp bộ lọc được cung cấp ở hai đầu tương ứng của kênh, kênh nhánh được phân nhánh từ kênh và cổng đưa mẫu vào được cung cấp trong kênh nhánh, trong đó thể tích cho biết của kênh từ cổng đưa mẫu vào đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào được ký hiệu là V_f và thể tích của mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào ký hiệu là V_s , sau đây được thỏa mãn: $k \times V_s < V_f$ (trong đó k là

số thực từ 0,1 đến 10).

Một phương án khác của sáng chế cũng đề cập đến bình xử lý phản ứng. Bình xử lý phản ứng này là bình xử lý phản ứng bao gồm nền, kênh giống như rãnh được hình thành trên bề mặt chính của nền, một cặp bộ lọc được cung cấp ở hai đầu tương ứng của kênh, kênh nhánh được phân nhánh từ kênh và một cổng đưa mẫu vào được cung cấp trong kênh nhánh, trong đó, khi thể tích của mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào là từ 1 μL đến 50 μL , chiều dài của kênh từ cổng đưa mẫu vào đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào là từ 2 mm đến 200 mm.

Ưu điểm của sáng chế

Theo sáng chế, bình xử lý phản ứng có thể được đề xuất có khả năng cải thiện độ chính xác của việc ngừng một mẫu trong kênh lượn sóng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo phương án thứ nhất của sáng chế;

Fig. 2 là sơ đồ giải thích cấu trúc mặt cắt ngang của bình xử lý phản ứng;

Fig. 3 là sơ đồ giải thích thiết bị xử lý phản ứng có khả năng sử dụng bình xử lý phản ứng;

Các Fig. 4A và 4B là sơ đồ giải thích hình dạng của kênh trong nền của bình xử lý phản ứng như trong Fig. 1;

Fig. 5 là sơ đồ thể hiện biến thể ví dụ của kênh lượn sóng;

Fig. 6 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo biến thể ví dụ của phương án thứ nhất;

Fig. 7 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo phương án thứ hai của sáng chế;

Fig. 8 là sơ đồ thể hiện mặt cắt ngang của kênh dò của bình xử lý phản ứng theo phương án thứ hai;

Fig. 9 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo phương án thứ ba của sáng chế;

Fig. 10 là sơ đồ hình chiếu bằng mở rộng cho thấy mối quan hệ gần của kênh nhánh và công đưa mẫu vào;

Fig. 11 là sơ đồ mặt cắt ngang của mối quan hệ gần của kênh nhánh và công đưa mẫu vào được thể hiện trong Fig. 10, được cắt dọc theo đường A-A; và

Fig. 12 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo phương án thứ tư của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sự lý giải sẽ được đưa ra dưới đây liên quan đến bình xử lý phản ứng theo phương án của sáng chế. Các thành phần, bộ phận và quy trình tương tự hoặc tương đương được minh họa trong mỗi hình vẽ sẽ được biểu thị bằng cùng một số tham chiếu và các giải thích trùng lặp sẽ được bỏ qua một cách thích hợp. Hơn nữa, các phương án không làm giới hạn sáng chế và được thể hiện với mục đích minh họa, và không phải tất cả các đặc điểm kỹ thuật được mô tả trong phương án và kết hợp của chúng là nhất thiết đối với sáng chế.

Phương án thứ nhất

Một bình xử lý phản ứng theo phương án thứ nhất của sáng chế được hình thành từ nền, màng bịt kín được gắn vào nền và bộ lọc. Fig. 1 là hình chiếu bằng của nền được cung cấp trong bình xử lý phản ứng theo phương án thứ nhất của sáng chế; Fig. 2 là sơ đồ giải thích cấu trúc mặt cắt ngang của bình xử lý phản ứng. Fig. 2 là sơ đồ giải thích mối quan hệ vị trí giữa kênh, màng và bộ lọc được hình thành trên nền, và cần lưu ý rằng sơ đồ này khác với hình chiếu mặt cắt của bình xử lý phản ứng đã dùng.

Bình xử lý phản ứng 10 bao gồm nền bằng nhựa dẻo 14 có kênh dạng rãnh 12 được hình thành ở bề mặt phía trên 14a, màng bịt kín kênh 16, màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 19, được gắn ở bề mặt phía trên 14a của nền 14, màng bịt kín thứ ba 20, màng bịt kín thứ tư 21 và màng thứ năm (không thể hiện), được gắn trên

bề mặt phía dưới 14b của nền 14, và bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30, được bố trí bên trong nền 14.

Nền 14 tốt hơn là được tạo thành từ vật liệu ổn định dưới sự thay đổi nhiệt độ và có độ bền với dung dịch mẫu được sử dụng. Hơn nữa, nền 14 tốt hơn là được hình thành từ một vật liệu có khả năng tạo khuôn tốt, độ trong suốt và ngăn cản tốt và đặc tính tự phát huỳnh quang thấp. Vật liệu như vậy, một loại nhựa như acryl, polypropylen, silicon hoặc tương tự, đặc biệt là nhựa polyolefin dạng vòng được ưu tiên.

Kênh dạng rãnh 12 được hình thành ở bề mặt phía trên 14a của nền 14. Trong bình xử lý phản ứng 10, hầu hết kênh 12 được hình thành theo hình rãnh tiếp xúc ở bề mặt phía trên 14a của nền 14. Điều này cho phép dễ dàng đúc bằng cách đúc phun bằng khuôn kim loại. Để bịt kín rãnh này để tận dụng rãnh làm kênh, màng bịt kín kênh 16 được gắn ở bề mặt phía trên 14a của nền 14. Hơn nữa, để tạo ra nền một cách thuận lợi hơn theo phương pháp công nghiệp bằng phương pháp đúc phun, cấu trúc của kênh có thể bao gồm bề mặt bên có một góc nhất định so với bề mặt chính của nền, được gọi là “góc thiết kế”.

Màng bịt kín kênh 16 có thể dính trên một trong các bề mặt chính của chúng hoặc có thể có lớp chức năng thể hiện độ dính hoặc độ bám dính thông qua quá trình ép, chiếu xạ năng lượng bằng tia cực tím hoặc tương tự, gia nhiệt, v.v., được tạo thành trên một trong các bề mặt chính. Do đó, màng bịt kín kênh 16 có chức năng dễ dàng trở nên tích hợp với bề mặt phía trên 14a của nền 14 trong khi tiếp xúc gần với bề mặt phía trên 14a. Màng bịt kín kênh 16 được tạo thành bởi vật liệu, bao gồm hợp chất kết dính, có đặc tính tự phát huỳnh quang thấp. Về mặt này, màng trong suốt làm bằng nhựa như polyme xycloolefin, polyeste, polypropylen, polyetylen hoặc acrylic là phù hợp nhưng không bị giới hạn. Hơn nữa, màng bịt kín kênh 16 có thể được tạo thành từ một tấm thủy tinh hoặc nhựa. Vì độ cứng có thể được mong đợi trong trường hợp này, màng bịt kín kênh 16 rất hữu ích để ngăn ngừa cong vênh và biến dạng của bình xử lý phản ứng 10.

Bộ lọc thứ nhất 28 được cũng cấp tại một đầu 12a của kênh 12. Bộ lọc thứ hai 30 được cũng cấp tại một đầu khác 12b của kênh 12. Cặp bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc

thứ hai 30, được cung cấp ở hai đầu tương ứng của kênh 12, ngăn ngừa nhiễm bẩn để việc khuếch đại ADN đích và phát hiện khuếch đại không bị gián đoạn bởi PCR hoặc do đó chất lượng của ADN đích không suy giảm. Về kích thước của bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30, bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30 được hình thành để lắp vừa mà không có bất kỳ khoảng trống nào trong không gian lắp bộ lọc được hình thành trong nền 14.

Cổng truyền không khí thứ nhất 24 thông với một đầu 12a của kênh 12 thông qua đoạn đưa không khí vào 29 và bộ lọc thứ nhất 28 được hình thành trong nền 14. Theo cách tương tự, cổng truyền không khí thứ hai 26 thông với đầu kia 12b của kênh 12 thông qua đoạn đưa không khí vào 31 và bộ lọc thứ hai 30 được hình thành trong nền 14. Cặp cổng truyền không khí thứ nhất 24 và cổng truyền không khí thứ hai 26, được hình thành để lộ ra trên bề mặt phía trên 14a của nền 14.

Theo phương án thứ nhất, như bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30, những bộ lọc có đặc tính tốt là có mức tạp chất thấp và có tính thấm khí và chống thấm nước hoặc chống thấm dầu được sử dụng. Bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30, tốt hơn là, ví dụ như nhựa xốp, chất thiêu kết của nhựa hoặc tương tự, và các ví dụ về nhựa có chứa flo bao gồm, mặc dù không giới hạn ở PTFE (polytetrafluoroetylen), PFA (perfluoroalkoxyalkan), FEP (perfluoroetylen propene copolyme), ETFE (ethylene tetrafluoroetylen copolyme), v.v.. Hơn nữa, như bộ lọc làm từ PTFE (polytetrafluoroetylen), mặc dù không giới hạn ở bộ lọc này, PF020 (do Tập đoàn ADVANTEC sản xuất) hoặc tương tự có thể được sử dụng. Hơn nữa, như bộ lọc thứ nhất 28 và bộ lọc thứ hai 30, có thể sử dụng những bộ lọc có bề mặt không thấm nước được xử lý thông qua lớp phủ bằng nhựa có chứa flo. Các vật liệu lọc khác bao gồm polyetylen, polyamit, polypropylen và các loại tương tự, và bất kỳ vật liệu nào có thể ngăn ngừa sự nhiễm bẩn của mẫu qua xử lý PCR và không gây trở ngại cho PCR có thể được sử dụng. Một vật liệu có đặc tính cho phép không khí đi qua trong khi ngăn chặn sự đi qua của chất lỏng thậm chí còn tốt hơn, và hiệu suất và chất lượng của vật liệu không bị giới hạn miễn là vật liệu đáp ứng một số yêu cầu đối với hiệu suất cần thiết.

Trong bình xử lý phản ứng 10, vùng phản ứng có thể kiểm soát được hầu hết các mức nhiệt độ bằng thiết bị xử lý phản ứng được mô tả sau để áp dụng chu trình

nhật cho mẫu chảy qua kênh 12. Chu trình nhật có thể được áp dụng một mẫu bằng cách di chuyển mẫu sao cho mẫu liên tục trao đổi trong kênh bên trong vùng phản ứng nơi nhiệt độ của nhiều mức được duy trì.

Theo phương án thứ nhất, vùng phản ứng bao gồm vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38. Vùng nhiệt độ cao 36 là vùng tương ứng với bề mặt hiệu quả của bộ làm nóng nhiệt độ cao khi bình xử lý phản ứng 10 được gắn trên thiết bị xử lý phản ứng và được duy trì ở nhiệt độ tương đối cao (ví dụ: khoảng 95°C). Vùng nhiệt độ trung bình 38 là vùng tương ứng với bề mặt hiệu dụng của bộ làm nóng nhiệt độ trung bình khi bình xử lý phản ứng 10 được gắn trên thiết bị xử lý phản ứng và được duy trì ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ ở vùng nhiệt độ cao 36 (ví dụ: khoảng 62°C).

Vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 mỗi vùng bao gồm một kênh hình dạng lượn sóng trong đó một lượt được thực hiện liên tục bằng cách kết hợp các kênh cong và kênh thẳng. Nghĩa là, vùng nhiệt độ cao 36 bao gồm kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35, và vùng nhiệt độ trung bình 38 bao gồm kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. Do kênh lượn sóng này có thể sử dụng hiệu quả diện tích giới hạn của nền 14, kích thước đáng kể của bình xử lý phản ứng có thể được giảm xuống, góp phần thu nhỏ thiết bị xử lý phản ứng. Hơn nữa, một diện tích hiệu quả được hạn chế của bộ làm nóng cấu thành hệ thống kiểm soát nhiệt độ được mô tả sau có thể được sử dụng một cách hiệu quả và sự chênh lệch nhiệt độ trong vùng phản ứng dễ dàng giảm xuống.

Như được thể hiện trong Fig. 1, kênh kết nối 40 được hình thành giữa một đầu 35a của kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và một đầu 37a của kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. Kênh kết nối này 40 là kênh thẳng. Ở phần trung tâm của kênh kết nối 40, khi bình xử lý phản ứng 10 được gắn trong thiết bị xử lý phản ứng, một vùng (gọi là “vùng phát hiện huỳnh quang”) 86 được chiếu xạ kích thích để phát hiện huỳnh quang từ một mẫu chảy bên trong kênh được thiết lập. Kênh được bao gồm trong vùng phát hiện huỳnh quang 86 được gọi là “kênh dò 61”.

Đầu kia 35b của kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 thông với kênh chặn nhiệt độ cao 45. Kênh chặn nhiệt độ cao 45 được hình thành liền kề với kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và ở phía sau (trên bộ lọc thứ hai 30) của kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 khi

nhìn từ kênh kết nối 40. Đầu kia 37b của kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 thông với kênh chặn nhiệt độ trung bình 46. Kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 được hình thành liền kề với kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 và ở phía sau (trên bộ lọc thứ nhất 28) của kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 khi nhìn từ kênh kết nối 40.

Kênh chặn nhiệt độ cao 45 là một kênh thẳng và được hình thành sao cho diện tích mặt cắt ngang của nó lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35. Theo cách tương tự, kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 là một kênh thẳng và được hình thành sao cho diện tích mặt cắt ngang của nó lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. Như sẽ được mô tả chi tiết sau đây, kênh chặn nhiệt độ cao 45 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46, mỗi kênh có vai trò tác động chặn lên mẫu chảy qua kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37, tương ứng.

Theo phương án thứ nhất, như trong Fig. 1, cả kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh chặn nhiệt độ cao 45 đều được bao gồm trong vùng nhiệt độ cao 36. Mặt khác, đối với vùng nhiệt độ trung bình 38, mặc dù kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 được bao gồm trong vùng nhiệt độ trung bình 38, kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 không được bao gồm trong vùng nhiệt độ trung bình 38. Khi ngừng mẫu ở vùng nhiệt độ cao 36 trong quá trình PCR, mẫu tồn tại ít nhất ở cả kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh chặn nhiệt độ cao 45. Mặt khác, khi ngừng mẫu ở vùng nhiệt độ trung bình 38 trong quá trình PCR, mẫu tồn tại ít nhất trong kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. Mẫu tồn tại trong các kênh được bao gồm trong vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 được gia nhiệt đáng kể và được duy trì ở nhiệt độ xác định trước trong một khoảng thời gian nhất định. Qua đó, các phản ứng như biến tính và ủ nhiệt xảy ra.

Kênh chặn nhiệt độ cao 45 thông với cổng truyền không khí thứ hai 26 qua bộ lọc thứ hai 30 và đoạn đưa không khí vào 31. Kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 thông với kênh đệm (kênh dự phòng) 39. Kênh đệm 39 thông với cổng truyền không khí thứ nhất 24 qua bộ lọc thứ nhất 28 và đoạn đưa không khí vào 29.

Điểm nhánh được cung cấp trong một phần của kênh đệm 39 và kênh nhánh 42 tạo nhánh từ điểm nhánh. Cổng đưa mẫu vào 44 được hình thành ở đầu xa của kênh nhánh 42 để lộ ra trên bề mặt phía dưới 14b của nền 14. Kênh đệm 39 có thể được sử

dụng làm kênh dự phòng mẫu tạm thời được sử dụng khi bình xử lý phản ứng 10 được đưa vào thiết bị xử lý phản ứng sau khi lượng mẫu được xác định trước được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào 44.

Như được thể hiện trong Fig. 2, màng bịt kín thứ nhất 18 được gắn vào bề mặt trên 14a của nền 14 sao cho cổng truyền không khí thứ nhất 24 được bịt kín. Màng bịt kín thứ hai 19 được gắn vào bề mặt phía trên 14a của nền 14 sao cho cổng truyền không khí thứ hai 26 được bịt kín. Màng bịt kín thứ hai 19 được gắn vào bề mặt phía trên 14a của nền 14 sao cho cổng truyền không khí thứ hai 26 được bịt kín. Màng bịt kín thứ tư 21 được gắn vào bề mặt phía dưới 14b của nền 14 sao cho đoạn đưa không khí vào 31 và bộ lọc thứ hai 30 được bịt kín. Màng bịt kín thứ năm (không thể hiện) được gắn vào bề mặt phía dưới 14b của nền 14 sao cho cổng đưa mẫu vào 44 được bịt kín. Về các màng bịt kín này, các màng trong suốt được tạo thành từ nhựa như polyme xycloolefin, polyeste, polypropylen, polyetylen hoặc acrylic làm vật liệu cơ bản có thể được sử dụng. Trong trạng thái trong đó tất cả các màng bịt kín bao gồm cả màng bịt kín kênh 16, toàn bộ kênh tạo thành một không gian kín.

Khi kết nối hệ thống cấp chất lỏng, sẽ được mô tả sau, với bình xử lý phản ứng 10, màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 19 bịt kín cổng truyền không khí thứ nhất 24 và cổng truyền không khí thứ hai 26 được tháo ra, và các ống được cung cấp trong hệ thống cấp chất lỏng được kết nối với cổng truyền không khí thứ nhất 24 và cổng truyền không khí thứ hai 26. Ngoài ra, kết nối có thể được nhận ra bằng cách đục lỗ màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 19 bằng kim rồng (kim bơm có đầu nhọn) được cung cấp trong hệ thống cấp chất lỏng. Trong trường hợp này, màng bịt kín thứ nhất 18 và màng bịt kín thứ hai 19 tốt hơn là các màng được làm bằng vật liệu dễ đục lỗ bởi kim và/hoặc có độ dày dễ đục lỗ bởi kim.

Việc đưa mẫu vào kênh 12 qua cổng đưa mẫu vào 44 được thực hiện bằng cách bóc lớp màng bịt kín thứ năm từ nền 14, và sau khi đưa vào một lượng mẫu được xác định trước, màng bịt kín thứ năm được gắn lại vào bề mặt phía dưới 14b của nền 14 một lần nữa. Tại thời điểm này, do không khí bên trong kênh bị đẩy do sự đưa mẫu vào, màng bịt kín thứ hai có thể được bóc ra trước để giải phóng không khí. Do đó, là màng bịt kín thứ năm, một màng được mong muốn là đủ dính để giữ qua nhiều chu kỳ gắn và bóc. Ngoài ra, là màng bịt kín thứ năm, màng mới có thể được gắn sau khi đưa mẫu

vào. Trong trường hợp này, tầm quan trọng của đặc tính liên quan đến việc gắn và bóc lắp đi lắp lại có thể được giảm bớt.

Phương pháp để đưa mẫu vào cổng đưa mẫu vào 44 không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, một lượng mẫu thích hợp có thể được đưa vào trực tiếp thông qua cổng đưa mẫu vào 44 bằng cách sử dụng pipet, ống nhỏ giọt, ống tiêm hoặc tương tự. Ngoài ra, phương pháp đưa vào có thể được sử dụng được thực hiện trong khi ngăn ngừa nhiễm bẩn thông qua chip dạng kim trong đó một bộ lọc làm bằng PTFE xốp hoặc polyetylen được kết hợp. Nói chung, nhiều loại chip dạng kim như vậy được bán và có thể dễ dàng có được, và chip dạng kim có thể được sử dụng trong khi được gắn vào đầu của pipet, ống nhỏ giọt, ống tiêm hoặc tương tự. Hơn nữa, mẫu có thể được di chuyển đến vị trí được xác định trước trong kênh 12 bằng cách nhả và đưa mẫu vào bằng pipet, ống nhỏ giọt, ống tiêm hoặc tương tự và sau đó ấn mẫu thông qua điều áp. Mặc dù không được thể hiện, đa số cổng đưa mẫu vào có thể được cung cấp. Trong trường hợp này, bằng cách sử dụng diện tích của kênh đệm 39 giữa số lượng lớn của các cổng đưa mẫu vào, có thể cung cấp một hàm có khả năng dễ dàng đo một mẫu của một thể tích cố định khi qua quá trình phản ứng như PCR. Đối với phương pháp chi tiết được sử dụng tại thời điểm này, các vấn đề được mô tả trong Công bố đơn đăng ký bằng sáng chế của Nhật Bản số 2016-19606 có thể được đề cập.

Ví dụ, mẫu bao gồm những mẫu thu được bằng cách thêm một loại enzym chịu nhiệt và bốn loại deoxyribonucleosit triphosphat (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) làm thuốc thử PCR vào hỗn hợp có chứa một hoặc nhiều loại ADN. Hơn nữa, một môi đặc hiệu phản ứng với ADN đã được xử lý phản ứng, và trong một số trường hợp, đầu dò huỳnh quang như TaqMan (TaqMan là nhãn hiệu đã đăng ký của Roche Diagnostics Gesellschaft mit beschränkter Haftung) hoặc SYBR Green (SYBR là nhãn hiệu đã đăng ký của Molecular Probes, Incorporated) được trộn với nhau. Kit thuốc thử PCR thời gian thực có bán trên thị trường và những kit tương tự cũng có thể được sử dụng.

Fig. 3 là sơ đồ giải thích thiết bị xử lý phản ứng 100 có khả năng sử dụng bình xử lý phản ứng 10 và cụ thể là chỉ là một phần liên quan trực tiếp đến bình xử lý phản ứng 10 được chiết xuất theo quan niệm.

Thiết bị xử lý phản ứng 100 được cung cấp một phần lắp đặt bình chứa (không

thể hiện) trong đó thiết bị xử lý phản ứng 10 được thiết lập, bộ làm nóng nhiệt độ cao 104 để làm nóng vùng nhiệt độ cao 36 của kênh 12, bộ làm nóng nhiệt độ trung bình 106 để làm nóng vùng nhiệt độ trung bình 38 của kênh 12 và cảm biến nhiệt độ (không thể hiện), ví dụ như cặp nhiệt điện hoặc tương tự để đo nhiệt độ thực tế của từng vùng phản ứng. Mỗi bộ làm nóng có thể ví dụ là chi tiết gia nhiệt điện trở, chi tiết Peltier hoặc tương tự. Bằng các bộ làm nóng này, bộ điều khiển bộ làm nóng phù hợp (không thể hiện) và thiết bị điều khiển (không thể hiện) như máy vi tính, vùng nhiệt độ cao 36 trong kênh 12 của bình xử lý phản ứng 10 được duy trì ở khoảng 95°C, và vùng nhiệt độ trung bình 38 được duy trì ở mức xấp xỉ 62°C. Do đó, nhiệt độ của từng vùng phản ứng của vùng chu trình nhiệt được thiết lập.

Thiết bị xử lý phản ứng 100 được cung cấp thêm máy dò huỳnh quang 140. Như đã mô tả ở trên, đầu dò huỳnh quang được xác định trước được thêm vào mẫu S. Vì cường độ tín hiệu huỳnh quang phát ra từ mẫu S tăng lên khi quá trình khuếch đại ADN tiến hành, giá trị cường độ của tín hiệu huỳnh quang có thể được sử dụng làm chỉ số đáp ứng làm nguyên liệu quyết định cho quá trình tiến hành PCR hoặc chấm dứt phản ứng.

Như máy dò huỳnh quang 140, máy dò huỳnh quang loại sợi quang FLE-510 do Công ty Nippon Sheet Glass sản xuất, có thể được sử dụng, là một hệ thống quang học rất nhỏ gọn cho phép đo nhanh và phát hiện huỳnh quang bất kể vùng đó là sáng hoặc tối. Máy dò huỳnh quang loại sợi quang này cho phép điều chỉnh đặc tính bước sóng của ánh sáng kích thích/huỳnh quang để điều chỉnh đặc tính bước sóng phù hợp với đặc tính huỳnh quang phát ra từ mẫu S và do đó cho phép hệ thống phát hiện và quang học tối ưu cho mẫu có đặc điểm khác nhau được cung cấp. Hơn nữa, máy dò huỳnh quang loại sợi quang thích hợp để phát hiện huỳnh quang từ một mẫu tồn tại trong một khu vực nhỏ hoặc hẹp như kênh vi đường kính nhỏ của tia sáng do máy dò huỳnh quang loại sợi quang mang lại và cũng rất tốt trong tốc độ đáp ứng.

Đầu dò huỳnh quang loại sợi quang 140 được cung cấp với đầu quang 142, bộ điều khiển đầu dò huỳnh quang 144 và sợi quang 146 kết nối đầu quang 142 và bộ điều khiển đầu dò huỳnh quang 144. Bộ điều khiển máy dò huỳnh quang 144 bao gồm nguồn sáng cho ánh sáng kích thích (LED, laze hoặc nguồn sáng được điều chỉnh để phát ra các bước sóng cụ thể khác), bộ ghép kênh/bộ tách kênh dạng sợi quang và thiết

bị chuyển đổi quang điện (PD, APD hoặc máy dò ánh sáng như máy quang kế) (không được thể hiện), và tương tự và được hình thành từ bộ điều khiển hoặc tương tự để điều khiển chúng. Đầu quang 142 được hình thành từ một hệ thống quang học như thấu kính và có chức năng chiếu xạ trực tiếp vào mẫu bằng ánh sáng kích thích và thu huỳnh quang phát ra từ mẫu. Huỳnh quang thu được được tách ra khỏi ánh sáng kích thích bằng bộ ghép kênh/bộ tách kênh sợi quang bên trong trình điều khiển máy phát huỳnh quang 144 thông qua sợi quang 146 và được chuyển đổi thành tín hiệu điện bởi chi tiết chuyển đổi quang điện. Là máy dò huỳnh quang loại sợi quang, những thiết bị được mô tả trong Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2010-271060 có thể được sử dụng. Máy dò huỳnh quang loại sợi quang có thể được sửa đổi thêm để cho phép phát hiện đồng trục cho đa số bước sóng bằng cách sử dụng một hoặc một số lượng lớn các đầu quang. Sáng chế được mô tả trong WO 2014/003714 có thể được sử dụng cho máy dò huỳnh quang đối với nhiều bước sóng và xử lý tín hiệu của chúng.

Trong thiết bị xử lý phản ứng 100, đầu quang 142 được bố trí sao cho huỳnh quang từ mẫu S trong kênh dò 61 có thể được phát hiện. Do phản ứng tiến hành trong khi mẫu S được di chuyển liên tục theo cách đối ứng trong kênh sao cho ADN được xác định trước có trong mẫu S được khuếch đại, bằng cách theo dõi sự thay đổi lượng huỳnh quang được phát hiện, có thể nghiên cứu được quá trình tiến hành khuếch đại ADN trong thời gian thực. Hơn nữa, trong thiết bị xử lý phản ứng 100, giá trị đầu ra từ máy dò huỳnh quang 140 được sử dụng để kiểm soát chuyển động của mẫu S. Ví dụ, giá trị đầu ra từ máy dò huỳnh quang 140 có thể được truyền đến thiết bị điều khiển và có thể được sử dụng như một tham số tại thời điểm kiểm soát hệ thống cấp chất lỏng được mô tả sau. Máy dò huỳnh quang không giới hạn ở máy dò huỳnh quang loại sợi quang miễn là máy dò huỳnh quang thể hiện chức năng phát hiện huỳnh quang từ mẫu.

Thiết bị xử lý phản ứng 100 được cung cấp thêm hệ thống cấp chất lỏng (không được thể hiện) để di chuyển và dừng mẫu S bên trong kênh 12 của bình xử lý phản ứng 10. Mặc dù hệ thống cấp chất lỏng không giới hạn ở đây, mẫu S có thể được di chuyển theo một hướng bên trong kênh 12 bằng cách chuyển (thổi khí) không khí từ một trong các cổng truyền không khí thứ nhất 24 và cổng truyền không khí thứ hai 26 qua cổng truyền không khí thứ nhất 24 hoặc cổng truyền không khí thứ hai 26. Hơn nữa, hệ thống cấp chất lỏng có thể được dừng ở vị trí được xác định trước bằng cách dừng

cung cấp không khí cho kênh hoặc bằng cách cân bằng áp suất ở cả hai phía của mẫu S bên trong kênh 12.

Trong hệ thống cấp chất lỏng, bơm tiêm, bơm màng, quạt gió hoặc tương tự có thể được sử dụng như một phương tiện (phương tiện thổi khí) có chức năng thổi khí và tạo áp suất. Hơn nữa, vì những thiết bị có chức năng dừng mẫu S ở vị trí được xác định trước, có thể sử dụng kết hợp phương tiện thổi khí, van ba chiều (van ba cổng) và tương tự. Ví dụ, có thể có phương án trong đó cung cấp van ba chiều thứ nhất và thứ hai và nơi mỗi cổng được kết nối trong van ba chiều thứ nhất sao cho cổng thứ nhất (cổng chung) được kết nối với cổng truyền không khí thứ nhất, Cổng thứ hai được kết nối với các phương tiện thổi khí được mô tả ở trên và cổng thứ ba được mở với áp suất khí quyển và mỗi cổng được kết nối trong van ba chiều thứ hai sao cho cổng thứ nhất (cổng chung) được kết nối với cổng thứ hai cổng truyền không khí, cổng thứ hai được kết nối với các phương tiện thổi khí được mô tả ở trên, và cổng thứ ba được mở với áp suất khí quyển. Phương án cụ thể của chúng được mô tả trong, ví dụ, JP 4-325080 và JP 2007-285777. Ví dụ, mẫu S được di chuyển theo một hướng bằng cách vận hành van ba chiều được kết nối với một trong các cổng truyền không khí sao cho phương tiện thổi khí và cổng truyền không khí thông với nhau và bằng cách vận hành van ba chiều được kết nối đến cổng truyền không khí khác sao cho cổng truyền không khí giao tiếp với áp suất khí quyển. Sau đó, mẫu S bị dừng bằng cách vận hành cả hai van ba chiều sao cho cả hai cổng truyền không khí thông với áp suất khí quyển.

Hơn nữa, hoạt động của van ba chiều và phương tiện cấp chất lỏng có thể được thực hiện bởi thiết bị điều khiển thông qua một bộ điều khiển thích hợp. Cụ thể, máy dò huỳnh quang 140 được bố trí như mô tả ở trên truyền một giá trị đầu ra dựa trên tín hiệu huỳnh quang thu được đến thiết bị điều khiển để thiết bị điều khiển nhận ra vị trí và đường đi của mẫu S trong kênh 12, do đó cho phép điều khiển thiết bị để điều khiển hệ thống cấp chất lỏng bao gồm van ba chiều và phương tiện cấp chất lỏng.

Do đó, bằng cách vận hành tuần tự và liên tục các van ba chiều được kết nối với các cạnh tương ứng của kênh 12, mẫu S được liên tục đáp ứng giữa vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 trong kênh 12. Điều này cho phép một chu kỳ nhiệt thích hợp áp dụng cho các mẫu S.

Các Fig. 4A và 4B là sơ đồ giải thích hình dạng của kênh 12 trong nền 14 của bình xử lý phản ứng 10 như trong Fig. 1. Fig. 4A thể hiện hình chiếu mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53. Fig. 4B thể hiện mặt cắt ngang của kênh chặn 54. Kênh lượn sóng 53 tương ứng với kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. kênh chặn 54 tương ứng với kênh chặn nhiệt độ cao 45 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46.

Như được thể hiện trong Fig. 4A, kênh lượn sóng 53 là kênh hình thang và có phần mở 47, mặt đáy 48 và bề mặt bên 49 nằm ở các cạnh tương ứng của mặt đáy 48. Các mặt bên 49 được hình thành ở hình dạng hình nón mở rộng từ mặt đáy 48 về phía phần mở 47. Các tham số xác định hình dạng và kích thước của kênh lượn sóng 53 bao gồm độ sâu D_r , góc xiên T_r , chiều rộng phần mở W_{r1} , chiều rộng mặt đáy W_{r2} và diện tích mặt cắt ngang S_r . Mặt đáy 48 và bề mặt bên 49 là mặt phẳng, và bộ phận kết nối 55 giữa mặt đáy 48 và các mặt bên 49 có hình dạng góc cạnh.

Như được thể hiện trong Fig. 4B, kênh chặn 54 cũng là kênh hình thang và có phần mở 50, mặt đáy 51 và bề mặt bên 52 nằm ở các cạnh tương ứng của mặt đáy 51. Các mặt bên 52 được hình thành ở hình dạng hình nón mở rộng từ mặt đáy 51 về phía phần mở 50. Các thông số xác định hình dạng và kích thước của kênh chặn 54 bao gồm độ sâu D_b , góc xiên T_b , chiều rộng phần mở W_{b1} , chiều rộng mặt đáy W_{b2} và diện tích mặt cắt ngang S_b . Mặt đáy 51 và các mặt bên 52 phẳng, và các bộ phận kết nối 58 giữa mặt đáy 51 và các mặt bên 52 có hình dạng góc cạnh.

Trong bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất, diện tích mặt cắt ngang S_b của kênh chặn 54 lớn hơn diện tích mặt cắt ngang S_r của kênh lượn sóng 53. Tốc độ di chuyển của mẫu thay đổi tùy thuộc vào diện tích mặt cắt ngang của kênh. Nói chung, khi diện tích mặt cắt ngang của kênh tăng, tốc độ di chuyển của mẫu giảm. Bằng cách tạo diện tích mặt cắt ngang S_b của kênh chặn 54 lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53, hoạt động chặn được tạo ra trên mẫu. Do đó, việc điều khiển chuyển động/dừng mẫu của hệ thống cấp chất lỏng của thiết bị xử lý phản ứng 100 trở nên dễ dàng và độ chính xác của việc dừng mẫu tại vị trí được xác định trước trong kênh lượn sóng 53 có thể được cải thiện. Hơn nữa, ngay cả khi mẫu được đưa vào kênh 12 với số lượng lớn hơn số lượng được xác định trước, có thể ngăn chặn sự tràn quá mức mẫu ra khỏi kênh lượn sóng 53.

Tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang Sb/Sr của diện tích mặt cắt Sr của kênh lượn sóng 53 và diện tích mặt cắt ngang Sb của kênh chặn 54 có thể nằm trong khoảng $1 < Sb/Sr$ 1,8, tốt hơn là trong khoảng 1,02 Sb/Sr 1,5 và tốt hơn nữa là trong khoảng 1,02 Sb/Sr 1,2. Bằng cách thiết lập tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang Sb/Sr thành giá trị trong khoảng này, hoạt động chặn được mô tả ở trên có thể được tạo ra một cách phù hợp.

Trong bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất, chiều rộng phần mở Wr1 của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0,55 mm đến 0,95 mm, và tốt hơn là từ 0,65 mm đến 0,85 mm. Chiều rộng mặt đáy Wr2 của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0 mm đến 0,95 mm và tốt hơn là từ 0,4 mm đến 0,6 mm. Độ sâu Dr của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0,5 mm đến 0,9 mm và tốt hơn là từ 0,6 mm đến 0,8 mm. Góc xiên Tr của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0° đến 45° , tốt hơn là từ 10° đến 30° , và tốt hơn nữa là từ 15° đến 25° . Cần lưu ý rằng trong bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất, khi chiều rộng mặt đáy Wr2 của kênh lượn sóng 53 nhỏ hơn chiều rộng phần mở Wr1 sao cho chiều rộng mặt đáy Wr2 là 0 mm hoặc khoảng 0 mm, hình dạng mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53 trở nên gần với hình dạng cơ bản như tam giác ngược. Hơn nữa, cần lưu ý rằng khi góc xiên Tr giảm xuống 0° hoặc khoảng 0° , hình dạng mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53 trở nên gần với hình dạng cơ bản như hình chữ nhật.

Chiều rộng phần mở Wb1 của kênh chặn 54 có thể là từ 0,65 mm đến 1,05 mm, và tốt hơn là từ 0,75 mm đến 0,95 mm. Chiều rộng mặt đáy Wb2 của kênh chặn 54 có thể là từ 0 mm đến 1,05 mm và tốt hơn là từ 0,5 mm đến 0,6 mm. Độ sâu Dr của kênh chặn 54 có thể là từ 0,5 mm đến 0,9 mm và tốt hơn là từ 0,6 mm đến 0,8 mm. Góc xiên Tr của kênh chặn 54 có thể là từ 0° đến 45° , tốt hơn là từ 10° đến 30° , và tốt hơn nữa là từ 10° đến 35° . Cần lưu ý rằng trong bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất, khi chiều rộng mặt đáy Wb2 của kênh chặn 54 nhỏ hơn chiều rộng phần mở Wb1 sao cho chiều rộng mặt đáy Wb2 là 0 mm hoặc khoảng 0 mm, hình dạng mặt cắt ngang của kênh chặn 54 trở nên gần với hình dạng gần như tam giác ngược. Hơn nữa, cần lưu ý rằng khi góc xiên Tb giảm xuống 0° hoặc khoảng 0° , hình dạng mặt cắt ngang của kênh chặn 54 trở nên gần với hình dạng gần như hình chữ nhật.

Bằng cách hình thành kênh lượn sóng 53 và kênh chặn 54 với các kích thước được mô tả ở trên, chuyển động liên tục của mẫu (có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt) trở nên trơn tru, cho phép sản xuất dễ dàng bằng kỹ thuật sản xuất thông thường

như ép phun.

Fig. 5 là thể hiện biến thể ví dụ của kênh lượn sóng. Trong kênh lượn sóng 53 được thể hiện trong Fig. 4A, các bộ phận kết nối giữa mặt đáy 48 và các bề mặt phía bên 49 có hình dạng góc cạnh. Tuy nhiên, trong kênh lượn sóng 56 được thể hiện trong Fig. 5, các bộ phận kết nối 55 giữa mặt đáy 48 và các mặt bên 49 có một bề mặt cong. Trong Fig. 5, mặt đáy 48 là mặt phẳng. Tuy nhiên, mặt đáy 48 có thể là một bề mặt cong được kết nối liên tục với các bộ phận kết nối 55.

Theo phương án này, như được mô tả ở trên, kênh lượn sóng được sử dụng cho mục đích cải thiện hiệu quả của hệ thống làm nóng bằng bộ làm nóng. Tuy nhiên, tùy thuộc vào phương pháp ép phun trong đó khuôn được đổ đầy nhựa ở tốc độ cao, có một số trường hợp khi hình dạng của kênh đó trở thành điện trở hoặc vật cản, và việc đúc có thể không được thực hiện đúng cách, ví dụ, gây ra sự thay đổi trong tốc độ làm đầy với nhựa hoặc tạo ra khoảng trống. Trong trường hợp như vậy, đường hàn có thể được hình thành trong một khu vực bao gồm kênh lượn sóng và một phần lõm như hốc có thể được hình thành trên kênh. Phần lõm này có thể cản trở dòng chảy của mẫu. Như trong kênh lượn sóng 56 theo biến thể ví dụ này, bằng cách hình thành các bộ phận kết nối 55 để có bề mặt cong, dòng chảy của nhựa bên trong khuôn tại thời điểm ép phun trở nên trơn mịn. Do đó, việc tạo ra một đường hàn gần kênh phản ứng có thể bị ngăn chặn. Bán kính độ cong R1 của các bộ phận kết nối 55, ví dụ, từ 0,2 mm đến 0,38 mm, và tốt hơn là từ 0,3 mm đến 0,35 mm. Theo cách tương tự, trong kênh chặn 54, các bộ phận kết nối 58 giữa mặt đáy 51 và các mặt bên 52 có thể có bề mặt cong.

Như được thể hiện trong Fig. 1, kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 bao gồm một số lượng lớn các phần uốn cong 57. Bán kính độ cong R2 của các phần uốn cong 57 có thể, ví dụ, 0,3 mm đến 10 mm, và tốt nhất là 0,5 mm đến 6 mm. Bằng cách thiết lập bán kính độ cong của các phần uốn cong 57 nằm trong khoảng này, việc tạo ra đường hàn có thể được ngăn chặn hơn nữa, và hơn nữa, khi mẫu di chuyển bên trong kênh lượn sóng, có thể dễ dàng giữ tốc độ di chuyển của mẫu không đổi trong các phần uốn cong 57.

Fig. 6 là hình chiếu bằng của nền 14 được cung cấp trong bình xử lý phản ứng 60 theo biến thể ví dụ của phương án thứ nhất. Bình xử lý phản ứng 60 theo biến thể

mẫu mực hiện tại khác với bình xử lý phản ứng 10 như trong Fig. 1 ở cả kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 chứa trong vùng nhiệt độ trung bình 38. Mặt khác, đối với kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35, cả kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh chặn nhiệt độ cao 45 đều được bao gồm trong vùng nhiệt độ cao 36, như trong bình xử lý phản ứng 10. Khi ngừng mẫu ở vùng nhiệt độ cao 36 trong quá trình PCR, mẫu tồn tại ít nhất ở cả kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh chặn nhiệt độ cao 45. Mặt khác, khi ngừng mẫu ở vùng nhiệt độ trung bình 38 trong quá trình PCR, mẫu tồn tại ít nhất ở cả kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46.

Cũng như trong bình xử lý phản ứng 60 theo biến thể ví dụ của sáng chế, kênh chặn nhiệt độ cao 45 là một kênh thẳng và được hình thành sao cho diện tích mặt cắt ngang của nó lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35. Theo cách tương tự, kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 được hình thành sao cho diện tích mặt cắt ngang của nó lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37. Do đó, hành động chặn có thể được tác động lên mẫu chảy qua kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 và kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37.

Phương án thứ hai

Như được mô tả trong Fig. 3, thiết bị xử lý phản ứng 100 bao gồm máy phát huỳnh quang 140 để chiếu xạ mẫu di chuyển bên trong kênh của bình xử lý phản ứng bằng ánh sáng kích thích trong quá trình PCR và đo huỳnh quang phát ra từ mẫu. Trong máy dò huỳnh quang, 140, đầu quang 142 có chức năng chiếu xạ trực tiếp vào mẫu bằng ánh sáng kích thích và thu huỳnh quang phát ra từ mẫu. Đường kính điểm hội tụ của đầu quang 142 thường nằm trong khoảng từ 0,15 mm đến 0,45 mm, mà cực kỳ nhỏ. Do đó, khi sắp xếp và cố định đầu quang 142 đối với thiết bị xử lý phản ứng 100, cần có độ chính xác rất cao. Do đó, khả năng gia công để lắp ráp có thể giảm, và chi phí cho các bộ phận có thể tăng lên. Do đó, trong phương án thứ hai, một tàu xử lý phản ứng được cung cấp có thể khắc phục vấn đề như vậy.

Bình xử lý phản ứng theo phương án thứ hai của sáng chế cũng được hình thành từ nền, màng bọc kín được gắn vào nền, và bộ lọc. Các thành phần tương tự như các thành phần của bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất được biểu thị bằng

cùng một số tham chiếu và mô tả không cần thiết sẽ được bỏ qua khi thích hợp.

Fig. 7 là hình chiếu bằng của nền 14 được cung cấp trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai của sáng chế. Bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai không bao gồm các kênh tương ứng với kênh chặn nhiệt độ cao 45 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 của bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất. Hơn nữa, bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai có kết cấu khác với bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất đối với kênh dò 61.

Fig. 8 là sơ đồ thể hiện mặt cắt ngang của kênh dò 61 của bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai. Kênh dò 61 được cung cấp trong kênh kết nối 40 và được chiếu xạ bằng ánh sáng kích thích để phát hiện huỳnh quang từ mẫu. Như được thể hiện trong Fig. 8, kênh dò 61 là kênh hình thang và chứa phần mở 62, mặt đáy 63 và bề mặt bên 64 nằm ở các cạnh tương ứng của mặt đáy 63. Các mặt bên 64 được hình thành ở hình dạng hình nón mở rộng từ mặt đáy 63 về phía phần mở 62. Các thông số xác định hình dạng và kích thước của kênh dò 61 bao gồm độ sâu D_d , góc xiên T_d , chiều rộng phần mở W_{d1} , chiều rộng mặt đáy W_{d2} và diện tích mặt cắt ngang S_d .

Trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai, diện tích mặt cắt ngang S_d của kênh chặn 61 lớn hơn diện tích mặt cắt ngang S_r của kênh lượn sóng 53 (xem Fig. 4A). Bằng cách làm cho diện tích mặt cắt ngang S_d của kênh dò 61 lớn hơn diện tích mặt cắt S_r của kênh lượn sóng 53 như mô tả, độ sai lệch khi lắp đầu quang 142 vào thiết bị xử lý phản ứng 100 được giảm bớt, do đó cải thiện khả năng làm việc dễ lắp ráp và giảm chi phí cho các bộ phận.

Bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai, tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r của diện tích mặt cắt S_r của kênh lượn sóng 53 và diện tích mặt cắt ngang S_b của kênh chặn 61 có thể nằm trong khoảng $1 < S_d/S_r \leq 1,8$, tốt hơn là trong khoảng $1,02 \leq S_d/S_r \leq 1,5$ và tốt hơn nữa là trong khoảng $1,02 \leq S_b/S_r \leq 1,2$.

Trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai, chiều rộng phần mở W_{r1} của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0,55 mm đến 0,95 mm, và tốt hơn là từ 0,65 mm đến 0,85 mm. Chiều rộng mặt đáy W_{r2} của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0 mm đến 0,95 mm và tốt hơn là từ 0,4 mm đến 0,6 mm. Độ sâu D_r của kênh lượn sóng 53 có thể là từ 0,5 mm đến 0,9 mm và tốt hơn là từ 0,6 mm đến 0,8 mm. Góc xiên T_r của kênh

lượn sóng 53 có thể là từ 0° đến 45° , tốt hơn là từ 10° đến 30° , và tốt hơn nữa là từ 15° đến 25° . Cần lưu ý rằng trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai, khi chiều rộng mặt đáy Wr2 của kênh lượn sóng 53 nhỏ hơn chiều rộng phần mở Wr1 sao cho chiều rộng mặt đáy Wr2 là 0 mm hoặc khoảng 0 mm, hình dạng mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53 trở nên gần với hình dạng cơ bản như tam giác ngược. Hơn nữa, cần lưu ý rằng khi góc xiên Tr giảm xuống 0° hoặc khoảng 0° , hình dạng mặt cắt ngang của kênh lượn sóng 53 trở nên gần với hình dạng cơ bản như hình chữ nhật.

Trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai, chiều rộng phần mở Wd1 của kênh dò 61 có thể là từ 0,7 mm đến 1,2 mm, và tốt hơn là từ 0,8 mm đến 1,1 mm. Chiều rộng mặt đáy Wd2 của kênh dò 61 có thể là từ 0,15 mm đến 1,2 mm và tốt hơn là từ 0,55 mm đến 0,95 mm. Độ sâu Dd của kênh dò 61 có thể là từ 0,5 mm đến 1,2 mm và tốt hơn là từ 0,6 mm đến 1,1 mm. Góc xiên Td của kênh dò 61 có thể là từ 0° đến 45° , tốt hơn là từ 10° đến 35° , và tốt hơn nữa là từ 15° đến 30° .

Bằng cách hình thành kênh lượn sóng 53 và kênh dò 61 với các kích thước được mô tả ở trên, chuyển động liên tục của mẫu (có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt) trở nên trơn tru, cho phép sản xuất dễ dàng bằng kỹ thuật sản xuất thông thường như ép phun.

Hơn nữa, bằng cách tăng chiều rộng mặt đáy Wd2 trong mặt cắt ngang của kênh dò 61, hiệu suất đối với sự sai lệch được mô tả ở trên có thể được cải thiện hơn nữa và khoảng cách giữa các mặt bên 64 đối diện được tăng lên. Do đó, khả năng phản xạ, khúc xạ, tán xạ hoặc tương tự ở các mặt bên 64 gây trở ngại việc đo huỳnh quang ổn định có thể được giảm xuống.

Mặt đáy 63 của kênh dò 61 được hình thành trên mặt phẳng song song với bề mặt chính (tức là, bề mặt phía trên 14a và bề mặt phía dưới 14b) của nền 14. Hơn nữa, khi bình xử lý phản ứng 70 được thiết lập trong thiết bị xử lý phản ứng 100 (xem Fig. 3), đầu quang 142 của đầu dò huỳnh quang 140 được bố trí sao cho trục quang của nó vuông góc với mặt đáy 63 và bề mặt chính của nền 14. Với sự sắp xếp như vậy, khúc xạ hoặc phản xạ ánh sáng kích thích không mong muốn phát ra từ đầu quang 142 đến mẫu hoặc huỳnh quang phát ra từ mẫu có thể bị triệt tiêu, và có thể thực hiện việc phát hiện cường độ huỳnh quang ổn định.

Mặt đáy 63 và các mặt bên 64 là mặt phẳng, và các bộ phận kết nối 65 giữa mặt đáy 63 và các mặt bên 64 có hình dạng góc cạnh. Đó là, các bộ phận kết nối 65 giữa mặt đáy 63 và các mặt bên 64 thực chất không có bề mặt cong, và ví dụ, bán kính độ cong gần đúng của chúng có thể là nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 mm, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,01 mm, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,005 mm. Trong vùng phát hiện huỳnh quang 86, nếu bề mặt cong hoặc tương tự xuất hiện trong một phần tương ứng với phần phát xạ huỳnh quang hoặc phần chiếu xạ kích thích, bề mặt cong hoặc tương tự có thể gây ra khúc xạ hoặc tán xạ bất thường, có thể cản trở việc đo huỳnh quang ổn định. Do đó, tình huống này có thể được ngăn chặn xảy ra bằng cách làm cho mặt cắt ngang của kênh dò 61 có hình dạng trong đó bề mặt cong hoặc tương tự được loại bỏ càng nhiều càng tốt.

Phương án thứ ba

Fig. 9 là hình chiếu bằng của nền 14 được cung cấp trong bình xử lý phản ứng 90 theo phương án thứ ba của sáng chế. Fig. 10 là hình chiếu bằng mở rộng dạng sơ đồ cho thấy mối quan hệ gần của kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44. Fig. 11 là sơ đồ mặt cắt ngang của mối quan hệ gần của kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 được thể hiện trong Fig. 10, được cắt dọc theo đường A-A.

Như đã mô tả ở trên, kênh nhánh 42 được phân nhánh từ một phần của kênh đệm 39 và cổng đưa mẫu vào 44 được hình thành ở đầu xa của kênh nhánh 42 để lộ ra trên bề mặt phía dưới 14b của nền 14. Mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào 44 này và chảy vào kênh đệm 39 qua kênh nhánh 42. Đồ mẫu vào kênh đệm 39 được chuyển sang kênh lượn sóng nhiệt độ cao 35 hoặc kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình 37 và được PCR. Tuy nhiên, có khả năng mẫu vẫn nằm trong kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44. Như đã mô tả ở trên, vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 được làm nóng bằng bộ làm nóng của thiết bị xử lý phản ứng trong quá trình PCR. Khi được áp dụng nhiệt cho vùng nhiệt độ cao 36 và vùng nhiệt độ trung bình 38 được truyền đến kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44, nhiệt độ sẽ làm nổ không khí có trong kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 và mẫu mà là phần còn lại có thể được đẩy ra kênh đệm 39 bởi không khí bị nổ. Nói cách khác, trong kênh 12, mẫu trải qua PCR (được gọi là “mẫu chính”) và mẫu dư tồn tại trong khi được tách ra khỏi nhau. Khi mẫu chính và mẫu dư tồn tại trong khi tách rách với nhau trong kênh 12 như mô tả

ở trên, có khả năng lực đẩy không tác động phù hợp lên mẫu chính ngay cả khi bên trong kênh 12 được điều áp sao cho mẫu không thể được di chuyển một cách thích hợp.

Do đó, bình xử lý phản ứng 90 theo phương án thứ ba của sáng chế được hình thành sao cho khoảng cách δ giữa vùng nhiệt độ trung bình 38 gần kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 và kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 là từ 5 mm trở lên. Khi nền 14 được làm bằng nhựa hoặc thủy tinh, bằng cách thiết lập khoảng cách δ là 5 mm trở lên, việc truyền nhiệt từ vùng nhiệt độ trung bình 38 đến kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 có thể ngăn chặn hoặc ít nhất là làm giảm. Vì vậy, những rắc rối như những gì được mô tả ở trên có thể được ngăn chặn. Khoảng cách δ là 5 mm trở lên, tốt hơn là 6 mm trở lên, tốt hơn nữa là 7,5 mm trở lên, và thậm chí tốt hơn nữa là 9 mm trở lên. Như một điều tất nhiên, khoảng cách δ càng lớn thì càng tốt từ quan điểm ngăn chặn truyền nhiệt. Tuy nhiên, nếu khoảng cách δ quá lớn, bình xử lý phản ứng 90 được tăng kích thước. Khoảng cách δ là nhỏ hơn hoặc bằng 50 mm, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 40 mm, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 30 mm, và thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 25 mm.

Theo phương án này, do vùng nhiệt độ trung bình 38 gần với kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 hơn vùng nhiệt độ cao 36, khoảng cách δ giữa vùng nhiệt độ trung bình 38 và kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 được xác định. Tuy nhiên, theo một phương án khác, khi vùng nhiệt độ cao gần với kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 hơn vùng nhiệt độ trung bình, khoảng cách δ giữa vùng nhiệt độ cao và kênh nhánh và cổng đưa mẫu vào được xác định. Nghĩa là, khoảng cách δ giữa vùng phản ứng gần nhất với kênh nhánh 42 và với cổng đưa mẫu vào 44 trong số nhiều vùng phản ứng và kênh nhánh 42 và cổng đưa mẫu vào 44 có thể được thiết lập là 5 mm trở lên.

Phương án thứ tư

Fig. 12 là hình chiếu bằng của nền 14 được cung cấp trong bình xử lý phản ứng 110 theo phương án thứ tư của sáng chế. Kênh nhánh 42 được phân nhánh từ một phần của kênh đệm 39 và cổng đưa mẫu vào 44 được hình thành ở đầu xa của kênh nhánh 42 để lộ ra trên bề mặt phía dưới 14b của nền 14. Một mẫu được đưa vào từ cổng đưa

mẫu vào 44 chảy về một trong các bộ lọc, tiếp xúc với bề mặt bộ lọc và một phần của bề mặt bộ lọc có thể bị chìm hoặc lấp bởi mẫu. Khi bộ lọc bị lấp một phần hoặc toàn bộ, lực đẩy của bơm tiêm, bơm màng, quạt gió hoặc tương tự như một hệ thống chuyên chất lỏng ít có khả năng tác động lên mẫu qua bộ lọc. Do đó, sự chuyển động qua lại giữa vùng nhiệt độ cao và vùng nhiệt độ trung bình có thể không được thực hiện bình thường, điều này có thể cản trở phản ứng PCR.

Do đó, trong bình xử lý phản ứng 110 theo phương án thứ tư của sáng chế, cho rằng thể tích của kênh từ cổng đưa mẫu vào 44 đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào (bộ lọc thứ nhất 28 trong Fig. 12) được ký hiệu là V_f và thể tích của mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào được ký hiệu là V_s , điều sau đây được thỏa mãn:

$k \times V_s < V_f$ (với k là một hệ số và tương ứng với số thực nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10)

Hệ số k được xác định dựa trên thể tích V_s của mẫu được đưa vào, loại và độ nhớt của dung môi của mẫu được đưa vào, lượng và tính chất của các chất như chất hoạt động bề mặt được thêm vào mẫu, độ thấm ướt và điện trở trên bề mặt của nền, màng bịt kín kênh, v.v., hoặc tương tự. Giá trị của hệ số k tốt hơn là từ 0,3 đến 5, tốt hơn nữa là từ 0,4 đến 2. Hơn nữa, ngay cả khi toàn bộ lượng mẫu được đưa vào chảy về phía bộ lọc gần cổng đưa mẫu vào nhất, hệ số k có thể lớn hơn 1 ($1 < k$) từ quan điểm mà đầu của mẫu không tiếp xúc với bề mặt bộ lọc. Mặt khác, khi hệ số k lớn, V_f trở nên lớn. Do đó, hệ số k có thể là từ 0,4 đến 0,6 từ quan điểm về hiệu quả tiết kiệm không gian của bề mặt chính của nền.

Thể tích V_s của mẫu được đưa vào là từ 1 μL đến 50 μL (micro lít), tốt hơn là từ 5 μL đến 40 μL , và tốt hơn nữa là từ 10 μL đến 30 μL . Khi hình dạng mặt cắt ngang của kênh được thể hiện trong Fig. 4A, chiều dài L_h của kênh từ cổng đưa mẫu vào 44 đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào 44 là từ 2 mm đến 200 mm và tốt hơn là từ 5 mm đến 100 mm, tốt hơn nữa là từ 10 mm đến 50 mm, và tốt hơn nữa là 20 mm đến 40 mm. Nếu độ dài L_h của kênh quá nhỏ, khả năng mẫu tiếp xúc với bộ lọc sẽ tăng lên. Nếu chiều dài L_h quá lớn, kích thước của nền 14 được gây ra là lớn. Điều này không thích hợp hơn từ quan điểm tiết kiệm không gian của nền và cũng cản trở việc thu nhỏ bộ máy xử lý phản ứng.

Ít nhất một phần của kênh từ cổng đưa mẫu vào 44 đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào 44 có thể là kênh có mặt cắt được thể hiện trong Fig. 4B hoặc mặt cắt được thể hiện trong Fig. 8. Bằng cách làm cho diện tích mặt cắt ngang của kênh từ cổng đưa mẫu vào 44 đến bộ lọc tương đối lớn, có thể giảm độ dài Lh. Hơn nữa, hoạt động chặn để ngăn chặn mẫu tràn trong quá trình phản ứng như PCR có thể được mong muốn và có thể ngăn chặn sự nhiễm bẩn bởi mẫu của bộ lọc.

Ví dụ, ngay cả khi một người thực hiện đưa mẫu vào sau khi bóc nhả màng bịt kín đang bịt kín bộ lọc gần cổng đưa mẫu vào 44 hoặc màng bịt kín đang bịt kín cổng truyền không khí gần bộ lọc nhất tại thời điểm đưa mẫu vào từ cổng đưa mẫu vào 44, có thể ngăn mẫu chảy theo hướng bộ lọc gần cổng đưa mẫu vào và tiếp xúc với bộ lọc dẫn đến làm nhiễm bẩn bộ lọc.

Mô tả ở trên là giải thích dựa trên những phương án của sáng chế. Các phương án này chỉ mang tính chất minh họa và cần được hiểu rõ bởi những người có chuyên môn trong lĩnh vực sáng chế rằng các thay đổi để cấu thành các yếu tố và quy trình có thể được phát triển và những thay đổi đó cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ví dụ, bình xử lý phản ứng theo một phương án có thể bao gồm kênh chặn nhiệt độ cao 45 và kênh chặn nhiệt độ trung bình 46 trong bình xử lý phản ứng 10 theo phương án thứ nhất được mô tả ở trên và kênh dò 61 trong bình xử lý phản ứng 70 theo phương án thứ hai được mô tả trên. Trong trường hợp này, có thể nhận ra bình xử lý phản ứng có khả năng thể hiện cả hai tác dụng của hai phương án này.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế được áp dụng cho phản ứng chuỗi polymeraza (PCR).

Mô tả các số tham chiếu

10, 60, 70, 90, 110 bình xử lý phản ứng,

12 kênh,

14 nền,

16 màng bịt kín kênh,

- 18 màng bịt kín thứ nhất,
- 19 màng bịt kín thứ hai,
- 20 màng bịt kín thứ ba,
- 21 màng bịt kín thứ tư,
- 24 cổng truyền không khí thứ nhất,
- 26 cổng truyền không khí thứ hai,
- 28 bộ lọc thứ nhất,
- 29, 31 đoạn đưa không khí vào,
- 30 bộ lọc thứ hai,
- 35 kênh lượn sóng nhiệt độ cao,
- 36 vùng nhiệt độ cao,
- 37 kênh lượn sóng nhiệt độ trung bình,
- 38 vùng nhiệt độ trung bình,
- 39 kênh đệm,
- 40 kênh kết nối,
- 42 kênh nhánh,
- 44 cổng đưa mẫu vào,
- 45 kênh chặn nhiệt độ cao,
- 46 kênh chặn nhiệt độ trung bình,
- 47, 50, 62 phần mở,
- 48, 51, 63 mặt đáy,

49, 52, 64	bề mặt bên,
53, 56	kênh lượn sóng,
54	kênh chặn,
55, 58, 65	bộ phận kết nối,
57	phần uốn
61	kênh dò,
86	vùng phát hiện huỳnh quang,
100	thiết bị xử lý phản ứng,
104	bộ làm nóng nhiệt độ cao,
106	bộ làm nóng nhiệt độ trung bình,
140	máy dò huỳnh quang,
142	đầu quang,
144	bộ điều khiển máy dò huỳnh quang,
146	sợi quang

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được tạo ra trên bề mặt chính của nền,

trong đó phần lớn các vùng phản ứng được duy trì ở nhiệt độ xác định trước được thiết lập đối với nền, và mẫu liên tục di chuyển theo cách đối ứng giữa hầu hết các vùng phản ứng để gây ra phản ứng,

trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng mà mỗi kênh bao gồm một lượng lớn vùng phản ứng và kênh chặn liền kề với kênh lượn sóng, và

trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

2. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1, trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng được ký hiệu là S_r và diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn được ký hiệu là S_b , tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r nằm trong khoảng $1 < S_b/S_r \leq 1,8$.

3. Bình xử lý phản ứng theo điểm 2, trong đó tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r nằm trong khoảng $1,02 \leq S_b/S_r \leq 1,5$.

4. Bình xử lý phản ứng theo điểm 2, trong đó tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_b/S_r nằm trong khoảng $1,02 \leq S_b/S_r \leq 1,2$.

5. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó mỗi kênh lượn sóng và kênh chặn có phần mở, mặt đáy và các mặt bên được tạo ra có dạng dạng hình nón kéo dài từ mặt đáy về phía phần mở.

6. Bình xử lý phản ứng theo điểm 5,

trong đó kênh lượn sóng có chiều rộng phần mở từ 0,55 mm đến 0,95 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0 mm đến 0,95 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0° đến 45° .

trong đó kênh chặn có chiều rộng phần mở từ 0,65 mm đến 1,05 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0 mm đến 1,05 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0°

đến 45° .

7. Bình xử lý phản ứng theo điểm 5 hoặc 6, trong đó các bộ phận kết nối giữa mặt đáy và các mặt bên có thể có một bề mặt cong.

8. Bình xử lý phản ứng theo điểm 7, trong đó bán kính độ cong của các bộ phận kết nối là từ 0,2 mm đến 0,38 mm.

9. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8,

trong đó kênh lượn sóng bao gồm phần uốn, và

trong đó bán kính độ cong của phần uốn có thể là từ 0,3 mm đến 10 mm.

10. Bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được tạo ra trên bề mặt chính của nền,

trong đó phần lớn các vùng phản ứng được duy trì ở nhiệt độ xác định trước được thiết lập đối với nền, và mẫu liên tục di chuyển theo cách đối ứng giữa hầu hết các vùng phản ứng để gây ra phản ứng,

trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng mà mỗi kênh bao gồm số lượng lớn vùng phản ứng, kênh kết nối để kết nối số lượng lớn các vùng phản ứng, và kênh dò bao gồm kênh kết nối và được chiếu xạ bằng ánh sáng kích thích để phát hiện huỳnh quang từ một mẫu chảy bên trong kênh và

trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh dò lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

11. Bình xử lý phản ứng theo điểm 10, trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng được ký hiệu là S_r và diện tích mặt cắt ngang của kênh dò được ký hiệu là S_d , tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r nằm trong khoảng $1 < S_d/S_r \leq 1,8$.

12. Bình xử lý phản ứng theo điểm 11, trong đó tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r nằm trong khoảng $1,02 \leq S_d/S_r \leq 1,5$.

13. Bình xử lý phản ứng theo điểm 11, trong đó tỷ lệ diện tích mặt cắt ngang S_d/S_r nằm trong khoảng $1,02 \leq S_d/S_r \leq 1,2$.

14. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13, trong đó mỗi kênh lượn sóng và kênh dò có phần mở, mặt đáy và các mặt bên được tạo ra có dạng hình nón mở rộng từ bề mặt đáy về phía phần mở.

15. Bình xử lý phản ứng theo điểm 14,

trong đó kênh lượn sóng có chiều rộng phần mở từ 0,55 mm đến 0,95 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0 mm đến 0,95 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 0,9 mm và góc xiên từ 0° đến 45° .

trong đó kênh dò có chiều rộng phần mở từ 0,7 mm đến 1,2 mm, chiều rộng mặt đáy từ 0,15 mm đến 1,2 mm, độ sâu từ 0,5 mm đến 1,2 mm và góc xiên từ 0° đến 45° .

16. Bình xử lý phản ứng theo điểm 14 hoặc 15, trong đó mặt đáy trong kênh dò được tạo ra trên bề mặt phẳng song song với bề mặt chính của nền.

17. Bình xử lý phản ứng theo điểm 16, trong đó các bộ phận kết nối giữa mặt đáy và các mặt bên có thể được tạo ra có dạng tam giác.

18. Bình xử lý phản ứng bao gồm nền và kênh dạng rãnh được tạo ra trên bề mặt chính của nền,

trong đó phần lớn các vùng phản ứng được duy trì ở nhiệt độ xác định trước được thiết lập đối với nền, và mẫu liên tục di chuyển theo cách đối ứng giữa hầu hết các vùng phản ứng để gây ra phản ứng,

trong đó kênh bao gồm kênh lượn sóng mà mỗi kênh bao gồm số lượng lớn vùng phản ứng, kênh chặn liền kề với mỗi kênh lượn sóng, kênh kết nối để kết nối số lượng lớn các vùng phản ứng, và kênh dò mà bao gồm kênh kết nối và được chiếu xạ với ánh sáng kích thích để phát hiện chất huỳnh quang từ dòng mẫu bên trong kênh,

trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh chặn lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng, và

trong đó diện tích mặt cắt ngang của kênh dò lớn hơn diện tích mặt cắt ngang của kênh lượn sóng.

19. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1 hoặc 18, bao gồm thêm một kênh nhánh được phân nhánh từ kênh và một cổng giới thiệu mẫu được cung cấp trong kênh nhánh,

trong đó khoảng cách giữa vùng phản ứng gần kênh nhánh nhất và cổng giới thiệu mẫu giữa đa số vùng phản ứng và kênh nhánh và cổng giới thiệu mẫu là 5 mm trở lên.

20. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1 hoặc 18, trong đó bao gồm thêm một cặp bộ lọc được cung cấp ở hai đầu tương ứng của kênh, kênh nhánh được phân nhánh từ kênh này và cổng đưa mẫu vào được cung cấp trong kênh nhánh,

trong đó cho là thể tích của kênh từ cổng đưa mẫu vào đến bộ lọc gần nhất với cổng đưa mẫu vào được ký hiệu là V_f và thể tích của mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào được ký hiệu là V_s , điều sau đây được thỏa mãn: $k \times V_s < V_f$ (trong đó k là số thực từ 0,1 đến 10).

21. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1 hoặc 18, trong đó bao gồm thêm một cặp bộ lọc được cung cấp ở hai đầu tương ứng của kênh, kênh nhánh được phân nhánh từ kênh này và cổng đưa mẫu vào được cung cấp trong kênh nhánh,

trong đó, khi thể tích của mẫu được đưa vào từ cổng đưa mẫu vào là từ 1 μL đến 50 μL , chiều dài của kênh từ cổng đưa mẫu vào đến bộ lọc gần cổng đưa mẫu vào nhất là từ 2 mm đến 200 mm.

22. Bình xử lý phản ứng theo điểm 1 hoặc 18, trong đó kênh chặn tiếp giáp với kênh lượn sóng được bao gồm trong vùng phản ứng trong số nhiều vùng phản ứng nằm ở phía xa các vùng phản ứng khác.

23. Bình xử lý phản ứng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 22, trong đó hầu hết các vùng phản ứng bao gồm vùng nhiệt độ cao được duy trì ở nhiệt độ tương đối cao và vùng nhiệt độ trung bình được duy trì ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ cao của vùng nhiệt độ cao.

FIG.1

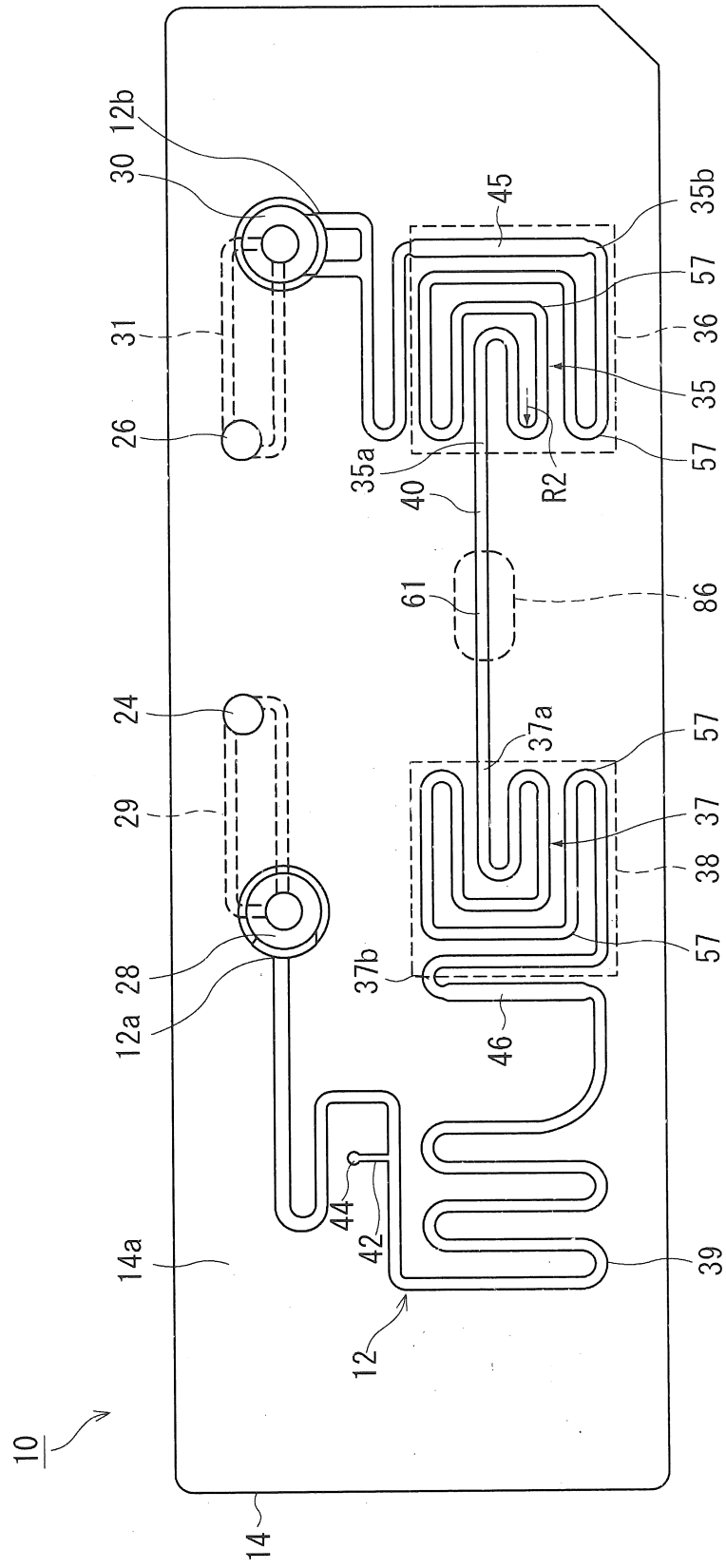


FIG.2

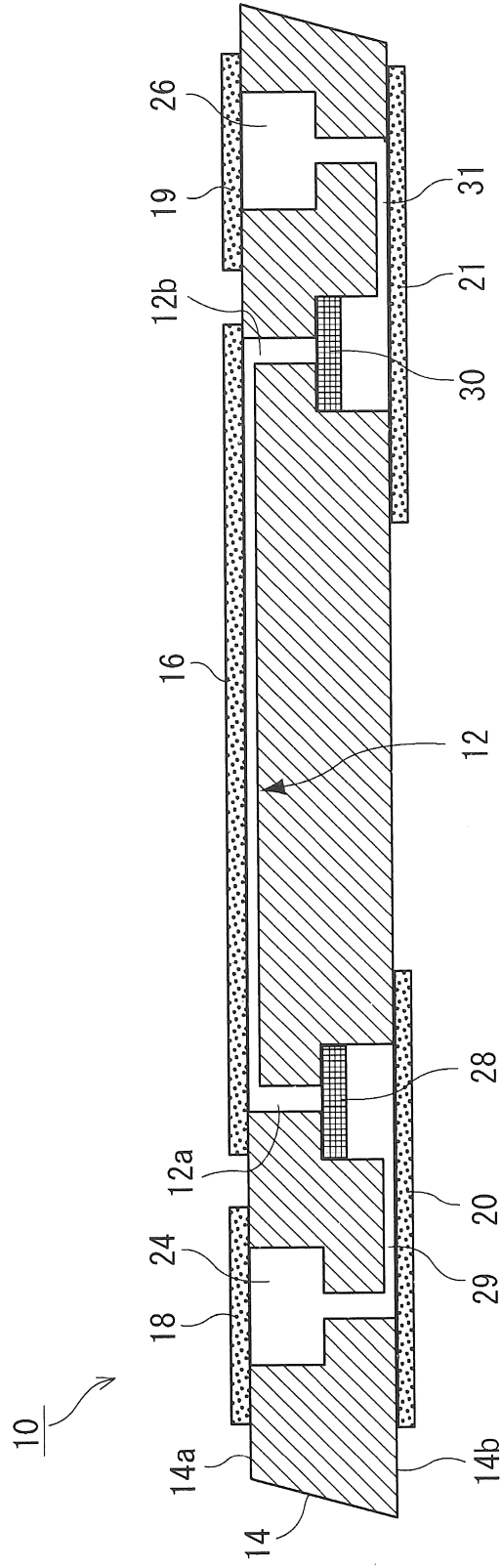


FIG.3

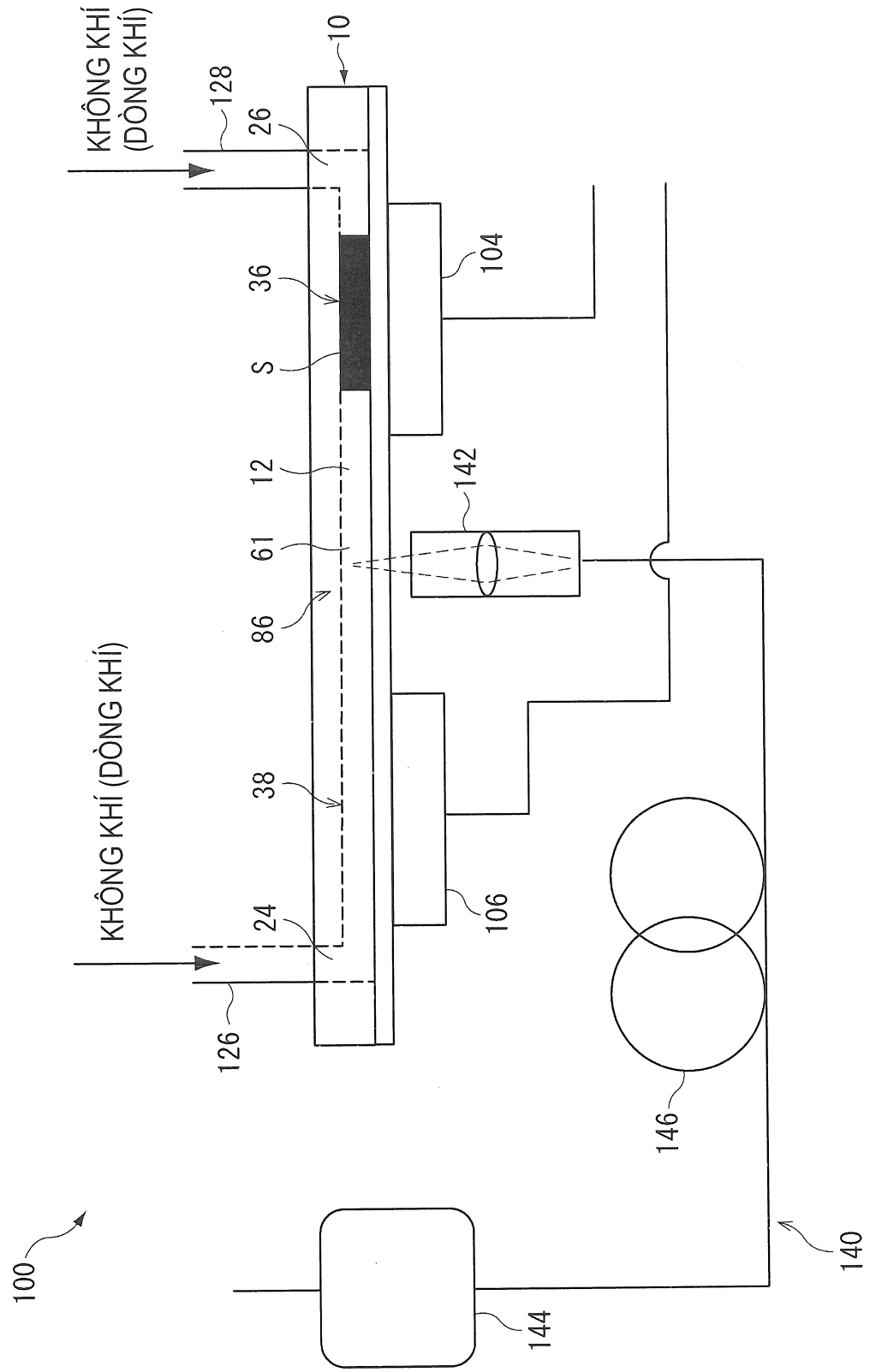


FIG.4

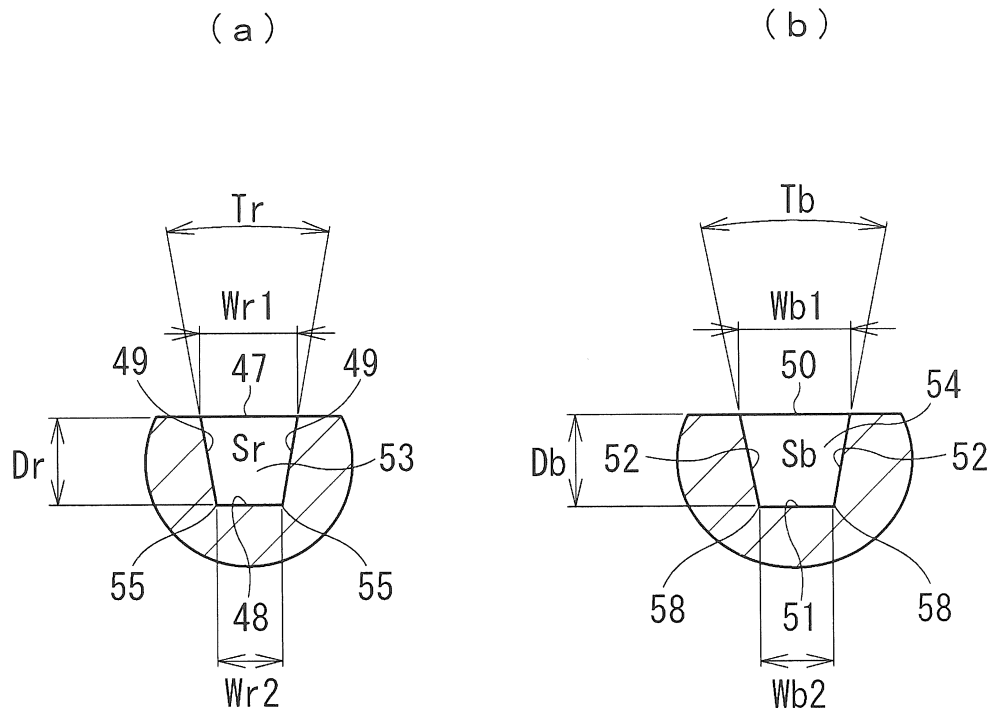


FIG.5

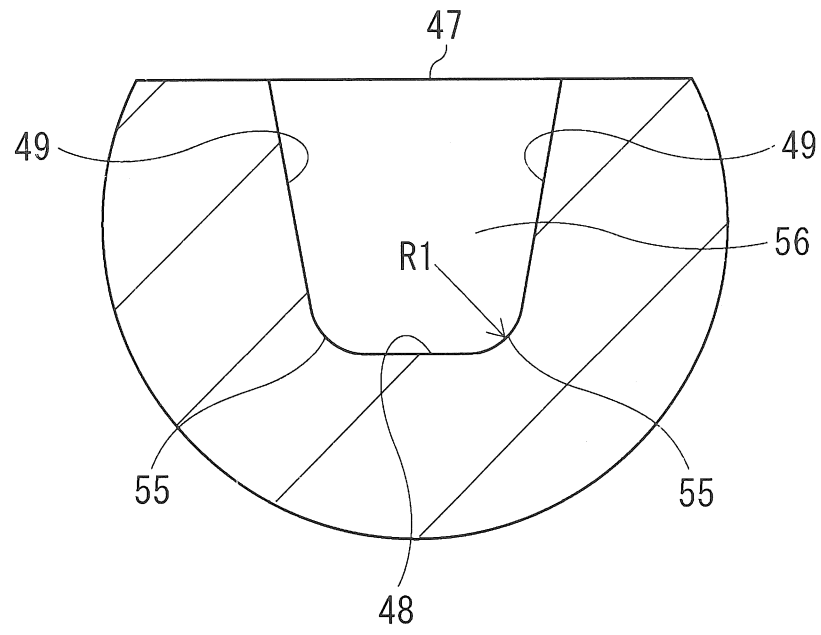
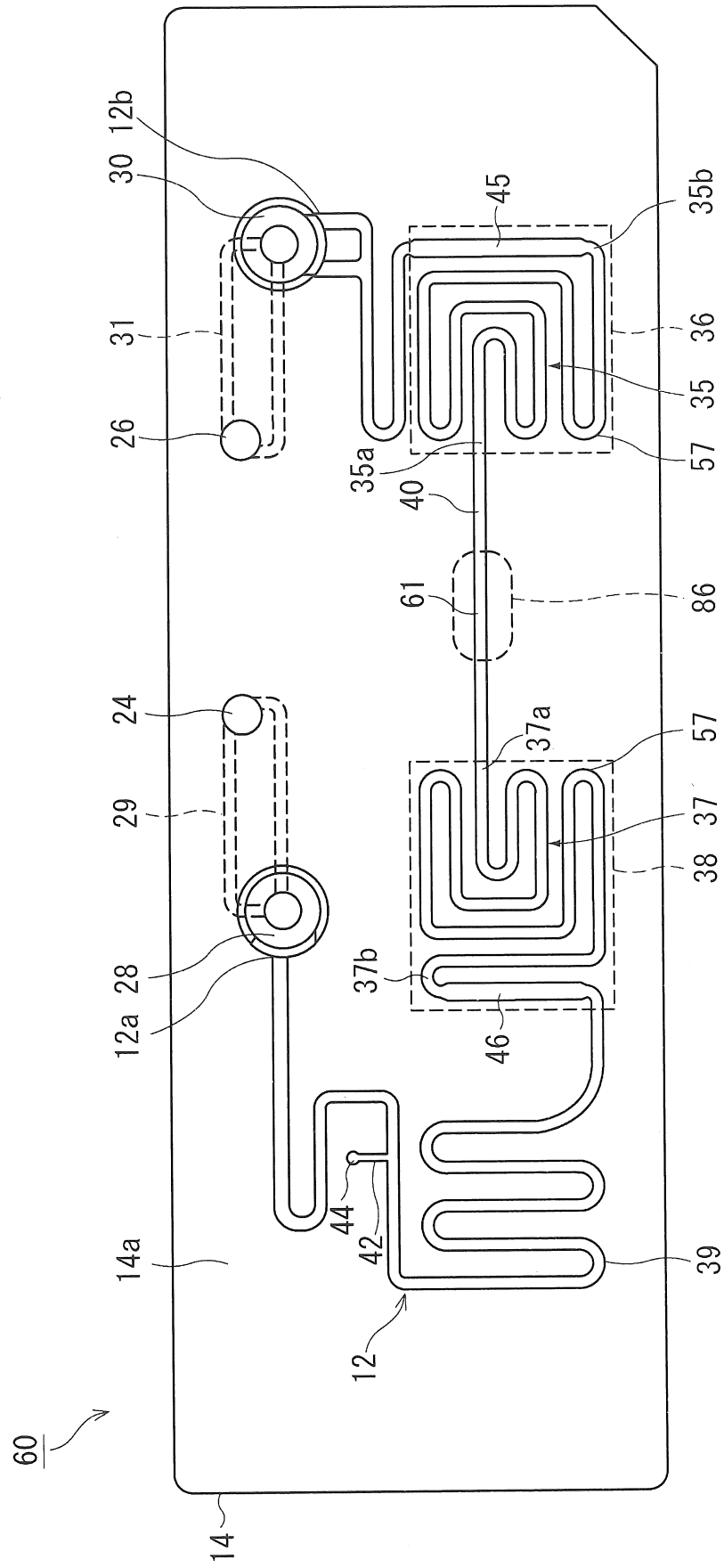


FIG. 6



7/12

FIG. 7

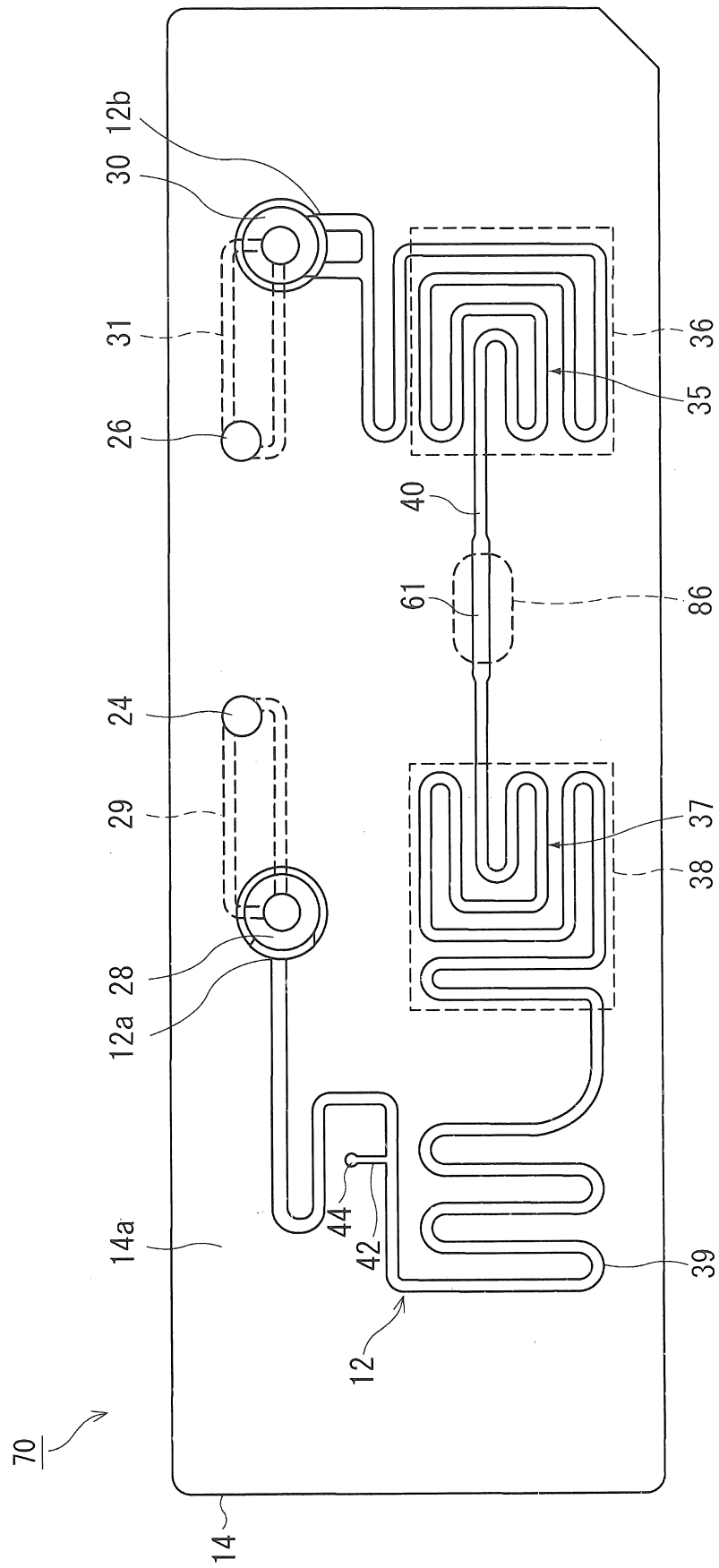
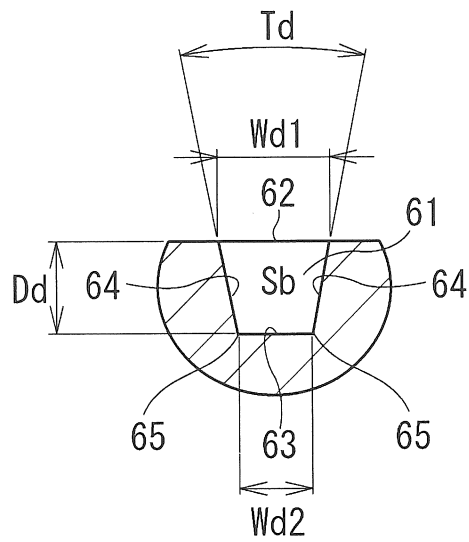


FIG.8



௧௭௭

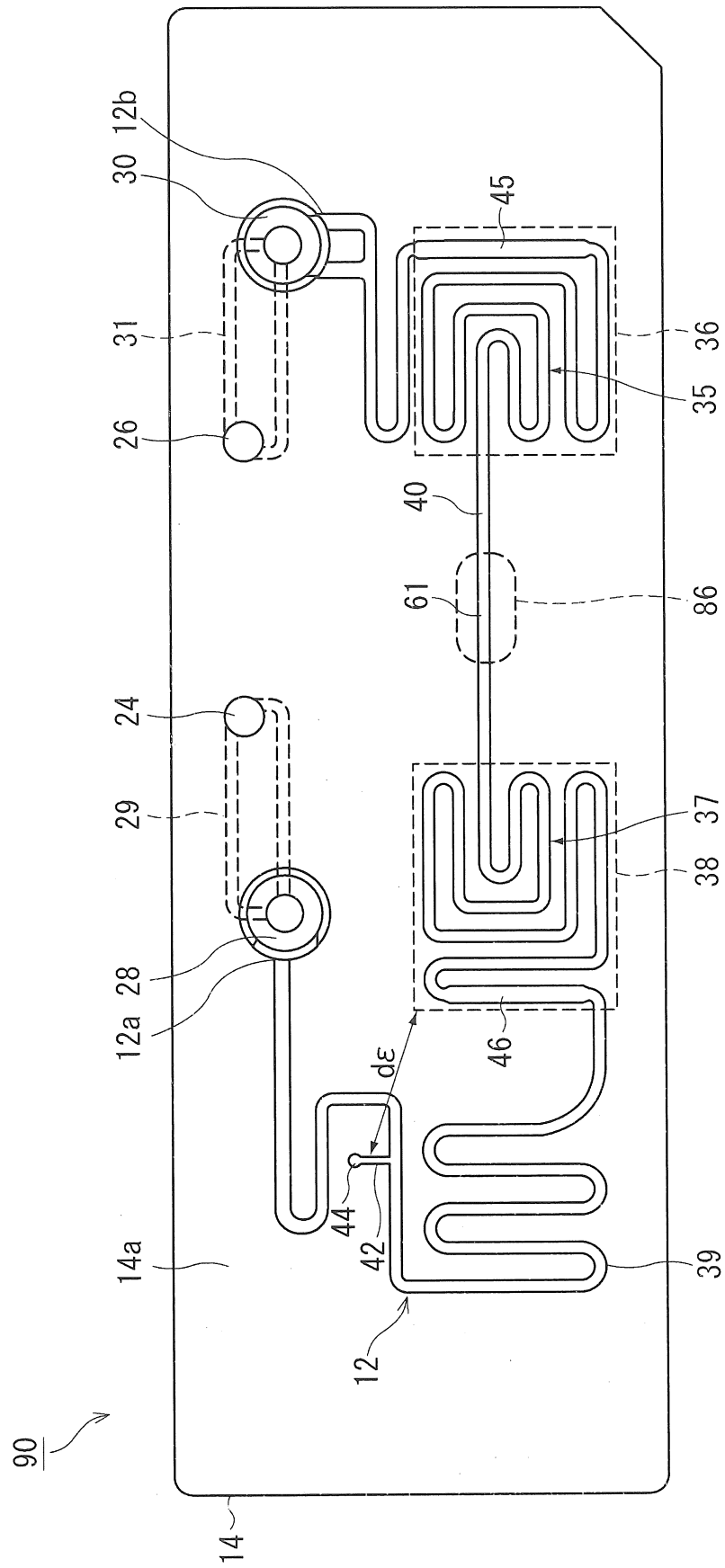


FIG.10

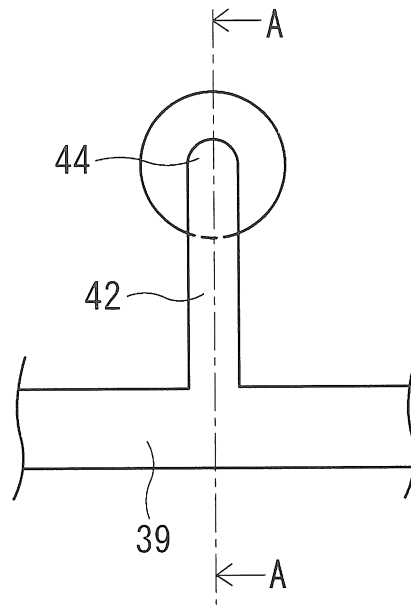
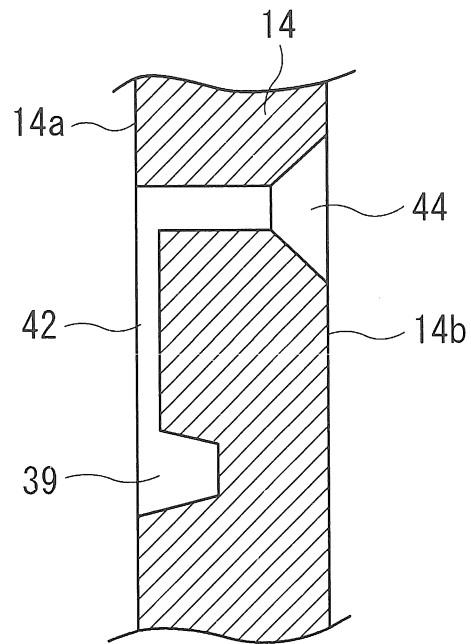


FIG.11



12/12

FIG.12

